

# **Avaliação de Determinantes Ambientais e Aspetos Clínicos da Asma Brônquica em Crianças e Adolescentes Angolanos**

**Margarete Lopes Teixeira Arrais**

Tese para obtenção do Grau de Doutor em  
**Medicina**  
(3º ciclo de estudos)

Orientador: Prof. Doutor Luis Taborda Barata  
Coorientador: Prof. Doutor Rui Miguel Duque de Brito  
Coorientador: Prof. Doutor Jorge Manuel dos Reis Gama

**dezembro de 2020**



As provas decorreram na Universidade da Beira Interior no dia 27 de novembro de 2020, pelas 14,30 horas.

O júri das provas foi constituído por:

**Presidente**

- Doutor Miguel Castelo Branco Craveiro de Sousa, professor catedrático da Universidade da Beira Interior, presidente da Faculdade de Ciências da Saúde, por delegação do Doutor Mário Marques Freire, Vice-Reitor da Universidade da Beira Interior.

**Vogais**

- Doutor Filomeno de Jesus Coelho Fortes, professor catedrático do Instituto de Medicina Tropical do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa;

- Doutor José Luis Dias Delgado, professor associado da Faculdade de Medicina do Porto;

- Doutor José Augusto Rodrigues Simões, professor associado convidado da Universidade da Beira Interior;

- Doutora Ana Maria Pêgo Todo-Bom Ferreira da Costa, professora associada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

- Doutora Carla Sofia Costa Viegas, professora coordenadora da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Lisboa.



## **Dedicatória**

Ao Carlos Luis e ao Bruno Alioune “alicerces da minha vida”.



## **Agradecimentos**

A todas as crianças, seus pais e encarregados de educação, aos diretores, coordenadores e professores das escolas que participaram nos estudos pela prestimosa colaboração e paciência, pois sem elas nada teria sido possível.

A todos os colaboradores do Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA), pela participação na realização do trabalho de campo, na Província do Bengo, em especial a Dra. Isabel Clemente, pelo grande apoio no laboratório do CISA.

As Dras. Francisca Quífica e Ofélia Lulua, pela participação na recolha e registo dos dados.

As Sras. Maria Margarida Domingos, Yolanda Gomes e Leoneth Ribeiro, por toda a disponibilidade demonstrada, pelo apoio e profissionalismo, durante a recolha de dados.

Ao Professor Doutor Miguel Brito, pelo incansável apoio e incentivo, principalmente durante o trabalho na Província do Bengo - CISA.

Ao Professor Doutor Jorge Gama, pela orientação e ajuda no tratamento estatístico dos dados.

Ao Professor Doutor Luís Taborda Barata, meu orientador, pelo tempo disponibilizado, imensurável paciência, incansável apoio e rigorosa orientação para que esta tese pudesse ser realizada. O meu eterno agradecimento pela amizade e confiança depositada.

A todos o meu Muito Obrigado



## **Prefácio**

Você nunca sabe que resultados virão da sua ação. Mas se você não fizer nada, não existirão resultados.

Mahatma Ghandi



## Resumo

**Introdução:** A asma é uma importante causa de morbilidade crónica, em todo mundo, e existem evidências que a sua prevalência tem vindo a aumentar consideravelmente, quer em países de alto rendimento, quer em países de médio ou baixo rendimento, sobretudo em crianças. O seu crescente impacto tem sido associado a aumentos na prevalência de outras doenças alérgicas como a rinite e o eczema, com repercussão na qualidade de vida dos seus portadores. É uma das principais causas de observação e internamentos em serviços de urgências, na maioria dos países, sendo também uma causa importante de incapacidade, com impacto na qualidade de vida dos doentes e seus familiares. Também é uma causa de mortalidade, sobretudo nos países de médio e baixo rendimento, onde o acesso aos cuidados básicos de saúde é limitado. Apesar dos enormes avanços científicos na fisiopatologia e no seu tratamento, a asma continua a ter uma sobrecarga económica elevada a nível mundial, com consultas hospitalares, internamentos, medicamentos, ausências ao trabalho e à escola, devido às exacerbações e, nos casos de asma mais grave, à incapacidade relacionada com a doença.

O referido aumento da prevalência da asma, observado em vários países, está provavelmente relacionado com modificações do meio ambiente e seus determinantes, portanto a asma requer atenção especial e compromisso de todo mundo, para reduzir o seu peso em termos de morbilidade e até mesmo de mortalidade.

Em África, os poucos estudos aí realizados mostraram que a asma, também neste continente é uma doença com elevada morbilidade, com valores de prevalência semelhantes às de muitos países no mundo, sobretudo em crianças. Mais ainda, a prevalência da asma, assim como das doenças alérgicas como a rinite e o eczema também tem vindo a aumentar embora, devido à escassez de dados, se pense que a verdadeira prevalência possa estar subestimada.

Em Angola, a asma representa uma das principais causas de atendimento sobretudo em crianças, em serviços de urgência e em consultas de pneumologia, porém, não existem estudos publicados sobre a incidência ou prevalência da asma ou doenças alérgicas, nem sobre suas características ou fatores de risco determinantes na população angolana.

É assim que o objetivo principal desta tese foi estudar as prevalências da asma e doenças alérgicas, fatores ambientais e características clínicas, em crianças e adolescentes angolanos. Os seus objetivos específicos consistiram: (1) Determinar a prevalência e características clínicas da asma e doenças alérgicas, nomeadamente rinite e eczema, em crianças de 6 e 7 anos e 13 e 14 anos da província de Luanda; (2) Caracterizar os fatores de risco incluindo ambientais, para asma, destas crianças na província de Luanda; (3) Avaliar o perfil das sensibilizações alérgicas e sua relação com a asma, rinite alérgica e eczema atópico, assim como a sua relação com a infeção por helmintas, em crianças de 5 a 14 anos da província do Bengo; (4) Determinar a prevalência da infeção por helmintas e sua relação com a asma e doenças alérgicas, nomeadamente rinite e eczema, em crianças de 5 a 14 anos da província do Bengo; (5) Avaliar a evidência atual, através de uma revisão sistemática e meta-análise, acerca de uma eventual associação entre infeção por helmintas e a expressão de atopia e doenças alérgicas, em termos mundiais.

**Metodologia:** A presente tese é composta por quatro estudos. Dois estudos transversais em que avaliámos as prevalências de asma, rinite e eczema em crianças de 6 e 7 anos e de 13 e 14 anos na província de Luanda, capital de Angola, onde a maioria da população é residente em área urbana, com melhor nível socioeconómico e melhor rendimento familiar; outros dois estudos, também transversais, nos quais o foco principal foi a avaliação dos perfis de sensibilização alérgica e a relação da infeção por helmintas com a asma e atopia em crianças dos 5 aos 14 anos residentes em área urbana e rural, na província do Bengo, região onde a prevalência de infeção por helmintas é moderadamente elevada e a maioria da população tem nível de escolaridade, socioeconómico e rendimento familiar menor. Por último, realizámos um protocolo para uma revisão sistemática e meta-análise sobre uma eventual relação entre a infeção por helmintas, atopia e doenças alérgicas no contexto mundial.

A recolha dos dados foi efetuada através do preenchimento dos questionários do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* para crianças e adolescentes, específico para asma, rinite alérgica, e eczema atópico, e com questões demográficas e ambientais de acordo com a versão traduzida e validada em português. Para o estudo do Bengo, foi adicionado um questionário envolvendo dados sobre infeção por helmintas, acesso a assistência médica e história de tratamentos prévios.

A avaliação da função respiratória foi pela medida do pico de fluxo expiratório (PEF) em todas as crianças com sintomas de asma atual, sendo a mesma confirmada, quando os sintomas de asma atual estavam associados aos valores de PEF abaixo de 80% do predito.

Atopia foi definida com base em testes cutâneos por picada (TCP) positivos, sendo monossensibilização atópica definida pela positividade de apenas um único aeroalergénio e polisensibilização pela positividade de dois ou mais aeroalergénios não relacionados.

Infeção helmíntica foi definida pela presença de helmintas sob a forma de vermes adultos, segmentos de vermes, ovos ou larvas nas fezes, pelo método de concentração (qualitativo) *ParasiTrap*® e o método quantitativo *Kato-Katz*, em cada uma das amostras de fezes colhidas, as crianças que participaram no estudo.

O protocolo da revisão sistemática sobre a relação entre a presença de infeção por helmintas e a expressão de atopia e doenças alérgicas em todo o mundo foi realizado de acordo com as diretrizes PRISMA, para esse tipo de estudos.

**Resultados:** Estes foram os primeiros estudos sobre asma e doenças alérgicas na população angolana e uns dos poucos realizados em crianças africanas. Nas crianças de 6 e 7 anos, a prevalência de asma de 15,8%, sem diferenças significativas entre rapazes e raparigas, e, em 8% dos asmáticos, foi confirmada obstrução brônquica. A prevalência de rinite foi de 19% e a de eczema de 22%, também sem diferenças entre sexos. A rinite estava claramente associada com os sintomas de asma. Rinite e eczema, uso do ar condicionado do tipo *Split* como sistema de refrigeração no domicílio, o uso frequente de paracetamol, o uso de antibióticos e o tabagismo ativo da mãe no primeiro ano de vida das crianças estavam significativamente associados ao aumento do risco de ter asma, enquanto que o uso do fogão elétrico para cozinhar foi protetor. Nos adolescentes de 13 e 14 anos, a prevalência da asma foi de 13,4%, sendo significativamente superior nas raparigas, em relação aos rapazes e 10% dos asmáticos tiveram obstrução brônquica moderada. A prevalência de rinite foi de 27% e a de eczema de 20%, sendo ambas mais prevalentes nas raparigas. A rinite associou-se a um maior número de sintomas de asma. A rinite e o eczema, o uso do ar condicionado do tipo *Split* como sistema de refrigeração domiciliar e o uso frequente do paracetamol associaram-se significativamente ao aumento do risco de ter asma. Nas crianças dos 5 aos 14 anos da província do Bengo, a prevalência de sensibilizações aos aeroalergénios foi baixa (8%) e a maioria das crianças sensibilizadas eram assintomáticas. As sensibilizações alérgicas mais frequentes envolveram ácaros, baratas ou fungos, e uma proporção considerável de crianças (43,9%) estavam polisensibilizadas. Não foi detetada nenhuma relação entre sensibilizações alérgicas específicas e asma, rinite ou eczema. A prevalência de infeções por helmintas no nosso estudo foi de 35,7% e não foram observadas diferenças significativas entre sexos, classe etária e crianças residentes em área urbana ou rural. Também em termos gerais, não encontramos

nenhuma associação direta ou inversa entre a infecção por helmintas e expressão de asma, doenças alérgicas ou atopia, nestas crianças. Encontrar uma prevalência tão baixa de atopia associada aos valores de prevalências de asma e doenças alérgicas, inferiores às observadas em Luanda, em uma área com prevalência relativamente alta de infecções por helmintas levantou a questão de se tal relação inversa tinha a ver com a presença dessas infecções em crianças. Contudo, os nossos resultados não mostraram relação significativa entre a prevalência, tipo, carga ou intensidade da infecção por helmintas, e a prevalência de atopia, detectada pelos TCP, ou mesmo asma e outras doenças alérgicas. Portanto para, de igual forma, esclarecermos melhor esta relação, propusemo-nos realizar uma revisão sistemática sobre o assunto, cujo protocolo faz parte desta tese.

**Discussão e conclusões:** A asma é, sem dúvida, um problema de saúde pública á nível mundial, estando frequentemente associada a doenças alérgicas e a atopia, com maior relevância em crianças e adolescentes, conforme documentam vários estudos.

Em África, apesar de serem escassos os estudos, os dados epidemiológicos apontam também para uma grande preocupação de saúde pública, pois a asma constitui uma das principais causas de atendimento em instituições de saúde, a nível das comunidades, quer urbanas quer rurais, onde as condições de saneamento e acesso aos cuidados básicos de saúde são limitadas.

Os nossos resultados revelaram prevalências elevadas de asma, rinite e eczema, sendo que a prevalência de asma foi maior nas crianças de 6 e 7 anos, embora a da rinite e a do eczema tenham sido maiores nos adolescentes de 13 e 14 anos de Luanda, enquanto que nas crianças do Bengo a prevalência de asma foi relativamente inferior, embora as prevalências de rinite e eczema também tenham sido elevadas, resultados estes comparáveis aos de estudos realizados em alguns países africanos e em outras regiões do mundo. Os nossos estudos mostraram que uma elevada percentagem das crianças e adolescentes asmáticos não têm qualquer seguimento médico especializado, não têm nenhum tratamento de controlo prescrito, alguns (muito poucos) usam apenas medicação de alívio com beta 2 agonistas de curta ação e, como consequência destas limitações, frequentemente não estão controlados.

Também foi possível identificar prováveis fatores de risco e mesmo de proteção para a asma. As crianças e os adolescentes tinham maior probabilidade de ter asma na presença de rinite, eczema, uso de ar condicionado do tipo *Split* no domicílio, uso de alguns fármacos como antibióticos no primeiro ano de vida e o uso do paracetamol, assim como o tabagismo materno durante o primeiro ano de vida das crianças.

Entretanto, em contraste, nas crianças de 6 e 7 anos, o uso da eletricidade para cozinhar (fogão elétrico) revelou-se como provável fator protetor contra o risco do desenvolvimento da asma.

Assim, os nossos estudos permitem-nos concluir que alguns fatores ambientais potencialmente relevantes e já conhecidos também parecem constituir fatores de risco para asma e outras doenças alérgicas em crianças e adolescentes angolanos. Portanto, é necessário que sejam desenvolvidos planos de gestão e prevenção de forma a diminuir a exposição a estes fatores de risco e aumentar o acesso aos cuidados básicos de saúde.

Os nossos resultados, obtidos na província do Bengo, mostraram uma prevalência muito baixa de atopia, se compararmos com outros estudos realizados em países africanos. As sensibilizações alérgicas mais frequentes foram por ácaros do pó doméstico, seguidos de baratas e fungos, tal como acontece em outras regiões de África, e não foi encontrada nenhuma relação entre sensibilizações atópicas e doenças alérgicas. Também não encontramos uma relação significativa entre local de residência (urbano ou rural), sexo e grupo etário e o risco de se estar sensibilizado a aeroalergénios. Isso contrasta com vários outros estudos em crianças, particularmente em relação à área de residência. Observámos que cerca de 36% das nossas crianças estavam infetadas por helmintas, sendo o mais frequente o *Ascaris lumbricoides*, sem diferenças significativas entre sexos, idade e área de residência, contudo não encontramos qualquer relação entre atopia, asma, rinite ou eczema e infeção por helmintas.

Como demonstrámos no nosso estudo realizado numa região de elevada prevalência de infeção por helmintas, na província do Bengo, não foi encontrada nenhuma relação significativa entre infeção por helmintas e a expressão de atopia ou de doenças alérgicas, nomeadamente asma, rinite e eczema. Portanto, estudos mais alargados e com uma abordagem integrada, incluindo vários fatores sociodemográficos e ambientais mais abrangentes, serão necessários, para se esclarecer melhor esta temática.

## Palavras-chave

Adolescentes;Angola;asma;atopia;crianças;rinite;alérgica;eczema;helmintas;prevalência;fatores;de;risco



## Abstract

**Introduction:** Asthma is an important cause of chronic morbidity worldwide, and there is evidence that its prevalence has been increasing considerably, not only in high-income countries but also in low- and middle-income countries, especially in children. Its growing impact has been associated with increases in prevalence of other allergic diseases such as rhinitis and eczema, with repercussions on quality of life of its patients. Asthma is a major cause of observation and hospitalization in emergency services in most countries, and is also an important cause of disability, with an impact on quality of life of patients and their families. It is also a cause of mortality, especially in low- and middle-income countries, where access to basic health care is limited. Despite enormous scientific advances in pathophysiology and treatment, asthma continues to have a high economic burden worldwide, with hospital consultations, hospitalizations, medications, absences from work and school, due to exacerbations and, in cases of more severe asthma, disability related to disease.

The increase in prevalence of asthma, observed in several countries, is probably related to changes in the environment and its determinants, and thus asthma requires special attention and commitment from everyone to reduce its burden in terms of morbidity and even mortality.

The few studies carried out in Africa showed that asthma is also a disease with high morbidity in this continent, with similar prevalence to that of many countries in the world, especially in children. In fact its prevalence, as well as allergic diseases such as rhinitis and eczema, has also been increasing although, due to lack of data, it is believed that true prevalence may be underestimated.

In Angola, asthma represents one of main causes of healthcare, especially in children, in emergency services and in pulmonology outpatient clinic. However, there are no published studies on the incidence or prevalence of asthma or allergic diseases, nor on its characteristics or factors of risk factors in the Angolan population.

Thus, the main objective of this thesis was to study the prevalence of asthma and allergic diseases, environmental factors and clinical characteristics, in Angolan children and adolescents. The specific objectives were: (1) To determine the prevalence and clinical characteristics of asthma and allergic diseases, including

rhinitis and eczema in 6-7 and 13-14 year-old children from Luanda; (2) To characterise risk factors for asthma, including environmental, in these children in Luanda; (3) To evaluate the profile of allergic sensitisations and its relationship with asthma, allergic rhinitis and atopic eczema, as well as its relationship with helminth infections in 5 to 14 year-old children from Bengo ; (4) To determine the prevalence of helminth infection and its relationship with asthma and allergic diseases, including rhinitis and eczema, in 5 to 14 year-old children from Bengo (5) Evaluate the current evidence, through a systematic review and meta-analysis, about a possible relationship between helminth infection and expression of atopy and allergic diseases, worldwide.

**Methodology:** This thesis consists of four studies. These include two cross-sectional studies in which we assessed the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 6-7 and 13-14 year-old children in Luanda province, capital of Angola, where the majority of population lives in urban area, with better socioeconomic status and better family income. In addition, we also carried out two other cross-sectional studies in which main focus was the assessment of allergic sensitisation profiles and relationship between helminth infection and asthma and atopy in 5 to 14 year-old children living in urban and rural areas, in Bengo province, a region where prevalence of helminth infection is moderately high and majority of population has a lower level of education, socioeconomic status and family income. Finally, we carried out a protocol for a systematic review and meta-analysis on a possible relationship between helminth infection, atopy and allergic diseases in a worldwide context. Data were collected by completing ISAAC questionnaires for children and adolescents, with questions that are specific for asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema, and with demographic and environmental issues, using a translated and validated Portuguese version. For Bengo study, a questionnaire was added involving data on helminth infection, access to medical assistance and history of previous treatments.

Respiratory function was studied by measuring peak expiratory flow (PEF) in all children with symptoms of current asthma which was defined in presence of symptoms of current asthma associated with PEF values below 80% of predicted.

Atopy was defined by positive skin prick tests (SPT), mono-sensitisation was defined on basis of sensitivity to a single aeroallergen and poly-sensitisation by sensitivity to two or more unrelated aeroallergens.

Helminth infection was defined by presence of helminths in form of adult worms, segments of worms, eggs or larvae in feces, by the ParasiTrap® (qualitative) concentration method and Kato-Katz quantitative method, in each of stool samples collected, in children who participated in the study.

The systematic review protocol about the relationship between presence of helminth infection and the expression of atopy and allergic diseases worldwide was carried out according to PRISMA guidelines, for this type of studies.

**Results:** These were the first studies of asthma and allergic diseases in Angolan population and one of few carried out in African children. In 6-7 year-old children, prevalence of asthma was 15.8%, with no significant differences between boys and girls, and bronchial obstruction was confirmed in 8% of asthmatics. Prevalence of rhinitis was 19% and that of eczema 22%, also without differences between genders. Rhinitis was clearly associated with asthma symptoms. Rhinitis and eczema, use of *Split*-type air conditioning as a cooling system at home, frequent use of paracetamol, use of antibiotics and active maternal smoking during children's first year of life were significantly associated with increased risk of having asthma, while the use of electric stove for cooking was protective. In 13-14 year-old adolescents, prevalence of asthma was 13.4%, being significantly higher in girls compared to boys, and 10% of asthmatics had moderate bronchial obstruction. Prevalence of rhinitis was 27% and that of eczema 20%, both more prevalent in girls. Rhinitis was associated with more asthma symptoms. Rhinitis and eczema, the use of *Split*-type air conditioning as a home cooling system and frequent use of paracetamol were significantly associated with an increased risk of having asthma. For 5 to 14 year-old children from Bengo province, prevalence of allergic sensitisation was low (8%) and most sensitised children were asymptomatic. Most frequent allergic sensitisations involved mites, cockroaches or fungi, and a considerable proportion of children (43.9 %) were polysensitised. No relationship was detected between allergen-specific sensitisation and asthma, rhinitis or eczema. Prevalence of helminth infections in our study was 35.7% and there were no significant differences between genders, age groups and children living in urban or rural areas. Also, in general terms, we found no direct or inverse association between helminth infection and expression of asthma, allergic diseases or atopy in these children. Finding such a low prevalence of atopy associated with lower prevalence values for asthma and allergic diseases than those observed in Luanda, in an area with a relatively high prevalence of helminth infections, raised the question of whether such an inverse relationship had to do with presence of these infections in children. However, our results did not show a significant relationship between prevalence, type, burden or intensity of helminth infection, and prevalence of atopy, detected by SPT, or even asthma and other allergic diseases. Therefore, in order to better clarify this relationship, we proposed to carry out a systematic review on the subject, the protocol of which is part of this thesis.

**Discussion and conclusions:** Asthma is undoubtedly a public health problem worldwide, often being associated with allergic diseases and atopy, with greater relevance in children and adolescents, as documented by several studies.

In Africa, although there are few studies, the epidemiological data also point to a major concern of public health, because asthma is a leading cause of care in health facilities, in urban and rural communities where sanitation conditions and access to basic health care are limited.

Our results revealed a high prevalence of asthma, rhinitis and eczema, and prevalence of asthma was higher in 6-7 year-old children, although rhinitis and eczema were higher in 13-14 year-old adolescents in Luanda, while in Bengo's children the prevalence of asthma was relatively lower, although prevalence of rhinitis and eczema were also high, results which are comparable to studies carried out in some other African countries and in other regions of the world. Our studies have shown that a high percentage of children and adolescents with asthma do not have any doctor follow-up, have no controller treatment, some (very few) use only rescue medication with short acting beta 2 agonists, and as a consequence of these limitations, their asthma symptoms are often not controlled.

It was also possible to identify probable risk and even protective factors for asthma. Children and adolescents were more likely to have asthma in the presence of rhinitis, eczema, use of *Split*- type air conditioning at home, use of some drugs such as antibiotics in the first year of life, and use of paracetamol, as well as maternal smoking during the children's first year of life. However, in contrast, in 6-7-year-old children, use of electricity for cooking (electric stove) proved to be a likely protective factor against risk of developing asthma.

Thus, our studies allow us to conclude that some potentially relevant and well-known environmental factors also seem to constitute risk factors for asthma and other allergic diseases in Angolan children and adolescents. Therefore, it is necessary to develop management and prevention plans in order to reduce exposure to these risk factors and increase access to basic health care.

Our results, obtained in province of Bengo, showed a very low prevalence of atopy, when compared with other studies carried out in African countries. Most frequent allergic sensitisations were caused by house dust mites, followed by cockroaches and fungi, as seen in other regions of Africa, and no relationship was found between atopic sensitisations and allergic diseases. We also found no significant relationship between place of residence (urban or rural), sex and age group and risk of

being sensitised to aeroallergens. This contrasts with several other studies in children, particularly in relation to area of residence. We observed that about 36% of our children were infected with helminths, most frequent one being *Ascaris lumbricoides* without significant differences between sex, age and area of residence. However, we did not find any relationship between atopy, asthma, rhinitis or eczema and helminth infection.

As we can demonstrate in our study that was carried out in a region with a high prevalence of helminth infection (Bengo province), no significant relationship was found between helminth infection and the expression of atopy or allergic diseases, namely asthma, rhinitis and eczema. Therefore, more extensive studies and with an integrated approach, including several broader socio-demographic and environmental factors, will be necessary in order to better clarify this topic.

## **Keywords**

Adolescents;Angola;asthma;atopy;children;allergic;rhinitis;eczema;helminths;prevalence;risk factors



## Artigos resultantes desta tese

Título do artigo	Tipo de publicação	Revista	Fator de impacto	Quartil (*)
Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6-7 year-old schoolchildren from Luanda, Angola	Artigo original	Allergol Immunopathol (Madr). 2019;47(6):523-534 Doi.org/10.1016/j.aller.2018.12.002	1,640	Q2 (Medicine)
Prevalence of asthma and allergies in 13-14 year-old adolescents from Luanda, Angola	Artigo original	Int J Tuberc Lung Dis 2017; 21(6):705-712. Doi.org/10.5588/ijtld.16.0530	2,024	Q1 (Pulmonary and Respiratory Medicine)
Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study	Artigo original	Allergol Immunopathol (Madr). 2020 Feb 5. Pii: S0301-0546(20)30005-7. Doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005	1,640	Q2 (Medicine)
Lack of association between asthma, allergic diseases and geohelminth infection in school-aged children in the province of Bengo, Angola	Artigo original	(Em fase de submissão)		
Helminth infections, atopy, asthma and allergic diseases: a protocol for a systematic review of observational studies worldwide	Protocolo para uma revisão sistemática	<i>BMJ Open</i> 2020;10:e038085. Doi:10.1136/bmjopen-2020-038085	2,376	Q1 (Medicine)
Helminth infections, atopy, asthma and allergic diseases: a systematic review and meta-analysis of the global literature	Revisão sistemática e meta-análise	(Em fase de submissão)		
A review of helminth infections, asthma and atopy in African countries: current and future prospects for Public Health	Revisão narrativa	(Em submissão a <i>Acta Tropica</i> )		

(\*) Scopus (SJR)



# Índice

Data e júri	iii
Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Prefácio	ix
Resumo	xi
Abstract	xvii
Artigos resultantes desta tese	xxiii
Índice	xxv
Lista de tabelas	xxix
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas	xxxiii
<b>Capítulo 1</b>	<b>1</b>
<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1. Aspectos gerais sobre a asma brônquica	1
1.1. Conceito	1
1.2. Etiologia	2
1.3. Fisiopatologia	3
1.4. Diagnóstico	5
1.4.1. Diagnóstico clínico	5
1.4.2. Diagnóstico funcional	6
1.5. Classificação da asma de acordo com gravidade e controlo	7
1.6. Tratamento	8
2. Relação entre asma brônquica e doenças alérgicas como a rinite e o eczema atópico	9
3. Estudos epidemiológicos da asma brônquica e doenças alérgicas	10
3.1. Uma visão global	10
3.2. Um olhar para África	13
3.3. Em Angola	14
4. Fatores de risco determinantes para asma brônquica e doenças alérgicas	14
4.1. Fatores genéticos	14
4.2. Fatores socioeconómicos e ambientais	16
4.3. Fatores infecciosos	21

<b>Capítulo 2</b>	25
<b>Objetivos</b>	25
2.1. Geral	25
2.2. Específicos	25
<b>Capítulo 3</b>	27
<b>Contextualização geral das metodologias</b>	27
3.1. Tipos e área dos estudos	27
3.2. Amostra	28
3.3. Questionários	28
3.4. Definições usadas nos estudos	29
3.5. Exame parasitológico das fezes	29
3.6. Testes alérgicos cutâneos por picada	30
3.7. Função respiratória	30
<b>Capítulo 4</b>	33
<b>Resultados</b>	33
4.1. Estudo 1 - Prevalência da asma, rinite alérgica e eczema em escolares de 6-7 anos, de Luanda, Angola	33
4.2. Estudo 2 - Prevalência da asma e alergias em adolescentes de 13-14 anos de Luanda, Angola	49
4.3. Estudo 3 - Sensibilização a aeroalergénios e sua relação com a asma e outras doenças alérgicas em crianças angolanas: um estudo transversal	61
4.4. Estudo 4 - Ausência de associação entre asma, doenças alérgicas e infeção por geohelmintas em crianças em idade escolar na província do Bengo, Angola	75
4.5. Estudo 5 - Infeções por helmintas, atopia, asma e doenças alérgicas: protocolo para uma revisão sistemática de estudos observacionais de todo mundo	91
<b>Capítulo 5</b>	101
<b>Discussão e conclusões globais</b>	101
5.1. Prevalência da asma, rinite e eczema em crianças e adolescentes, residentes em Luanda e no Bengo	101
5.2. Fatores de risco para asma e doenças alérgicas	103
5.3. Sensibilizações alérgicas em crianças angolanas	105
5.4. Infeção por helmintas como fator de risco ou de proteção em relação a atopia, asma e doenças alérgicas	107

<b>Capítulo 6</b>	111
<b>Pontos fortes e limitações globais</b>	111
<b>Capítulo 7</b>	113
<b>Perspetivas futuras</b>	113
Bibliografia	115
Apêndices	143
Anexos	175



## Lista de Tabelas

<b>Tabela nº</b>	<b>Descrição</b>	<b>Pag.</b>
Tabela 1.	Dados sociodemográficos do estudo de crianças de 6 e 7 anos de Luanda, Angola	37
Tabela 2.	Prevalência de asma, rinite e eczema	38
Tabela 3.	Características clínicas da asma nas crianças com sintomas de asma (pieira nos últimos 12 meses; n = 485)	39
Tabela 4.	Associação entre a presença de rinite nos últimos 12 meses e os parâmetros clínicos da asma em crianças com sintomas de asma (episódios de pieira nos últimos 12 meses; n = 485)	40
Tabela 5.	Fatores de risco para asma provável (pieira nos últimos 12 meses)	40
Tabela 6.	<i>Odds ratio</i> ajustado dos fatores de risco para asma provável (pieira nos últimos 12 meses)	43
Tabela 7.	Dados sociodemográficos do estudo de adolescentes de 13 e 14 anos de Luanda, Angola	52
Tabela 8.	Prevalência de asma, rinite e eczema	54
Tabela 9.	Características clínicas da asma nos adolescentes com sintomas de asma (pieira nos últimos 12 meses, n = 422)	54
Tabela 10.	Associação entre a presença de rinite nos últimos 12 meses e os parâmetros clínicos da asma em adolescentes com sintomas de asma (episódios de pieira nos últimos 12 meses, n = 422)	55
Tabela 11.	Fatores de risco para asma provável (pieira nos últimos 12 meses)	56
Tabela 12.	Dados sociodemográficos da amostra do estudo (n = 1023)	65
Tabela 13.	Sensibilização aos aeroalergénios em 82 crianças com teste cutâneo por picada (TCP) positivo	66
Tabela 14.	Comparação da prevalência dos aeroalergénios mais comuns entre crianças urbanas e rurais	66
Tabela 15.	Relação entre a prevalência das sensibilizações alérgicas aos aeroalergénios mais comuns e a prevalência das doenças alérgicas	67
Tabela 16.	Relação entre as mono e polisensibilizações aos aeroalergénios e doenças alérgicas	68
Tabela 17.	Análise dos fatores que podem potencialmente afetar as sensibilizações aos aeroalergénios	68

<b>Tabela nº</b>	<b>Descrição</b>	<b>Pag.</b>
Tabela 18.	Dados sociodemográficos da amostra do estudo (n = 1023)	79
Tabela 19.	Frequência da asma e doenças alérgicas, na população estudada	80
Tabela 20.	Frequência dos TCP positivos quanto ao sexo, idade e residência	81
Tabela 21.	Relação entre a infecção por helmintas e a asma, rinite e eczema	81
Tabela 22.	Relação entre a infecção por helmintas e atopia, avaliada pelo TCP	83





## Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
BIE	Broncoconstrição induzida pelo exercício
CARAT	<i>Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CISA	Centro de Investigação em Saúde de Angola
Cm	Centímetros
CVF	Capacidade Vital Forçada
DNSP/MINSA	Direção Nacional de Saúde Pública / Ministério da Saúde de Angola
DP	Desvio padrão
EBC	<i>Exhaled Breath Condensed</i>
FeNO	Fração exalada de Óxido Nítrico
GAN	<i>Global Asthma Network</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IBM	<i>International Business Machines</i>
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
IIMS	Inquérito de Indicadores Múltiplos de Saúde
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergy in Childhood</i>
Kg	Kilograma
Km <sup>2</sup>	Kilómetros quadrados
M	Metros
mg/ml	Miligramas por mililitros
mm	Milímetros
MOOSE	<i>Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
°C	Graus Celcius
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Ovos Por Grama de fezes
OR	<i>Odds ratio</i>

<i>p value</i>	Valor de prova
PEF / DEMI	Pico de Fluxo Expiratório / Débito Expiratório Máximo Instantâneo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCAALA	<i>Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America</i>
SDM	<i>Standardized Mean Difference</i>
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SPSS	<i>Software Package for Social Sciences</i>
SVDS	Sistema de Vigilância Demográfica em Saúde
TCP	Testes Cutâneos por Picada
TSA	<i>Trial Sequential Analysis</i>
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo





# Capítulo 1

## Introdução

### 1. Aspectos gerais sobre a asma brônquica

A asma é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais comuns, que afeta indivíduos de todas as faixas etárias, sobretudo crianças, sendo um problema mundial de saúde.<sup>1</sup> É uma das principais causas de internamentos e observação em serviços de urgências, na maioria dos países, sendo também uma causa importante de incapacidade, com impacto na qualidade de vida dos doentes e seus familiares.<sup>2</sup> Também é uma causa de mortalidade, sobretudo nos países de médio e baixo rendimento, onde o acesso aos cuidados básicos de saúde são limitados.<sup>1</sup> Apesar dos enormes avanços científicos na fisiopatologia e no seu tratamento, a asma continua a ter enormes custos não só para os doentes, mas também para os governos de muitos países em todo mundo.<sup>1</sup> Estes custos devem-se à necessidade de consultas hospitalares, internamentos, medicamentos, ausências ao trabalho e à escola, devido às exacerbações e, nos casos de asma mais grave, à incapacidade relacionada com a doença.<sup>2</sup>

O aumento da prevalência da asma, observado em vários países em relativamente curto período de tempo, está provavelmente relacionado com modificações do meio ambiente e seus determinantes.<sup>3</sup> É assim que a asma requer atenção especial e compromisso de todo mundo, para reduzir o seu peso em termos de morbidade e até mesmo de mortalidade. É preciso um investimento muito maior em investigação sobre a prevenção da asma em diferentes ambientes, para avaliação de seus determinantes.

#### 1.1. Conceito

O termo “asma” vem da palavra grega “aazein” que significa “ofegante”. Inicialmente, o termo era usado para definir qualquer manifestação que determinasse dificuldade respiratória e foi referido pela primeira vez por Hipócrates, na Grécia Antiga.<sup>4,5</sup> O conceito da asma como uma doença, tem sido objeto de controvérsia há várias décadas. Durante parte do século XX, a contração do músculo liso das vias aéreas e a hiperreatividade eram consideradas como as características mais importantes da asma. Contudo, na década de 80 do mesmo século, chegou-se à conclusão de que a inflamação das vias aéreas era uma característica-chave, pois

haviam sido observados, em múltiplos estudos, infiltrados inflamatórios locais, podendo mesmo conduzir a mudanças estruturais, por remodelação, nas vias aéreas, presentes mesmo no início do desenvolvimento da doença.<sup>1</sup> Desde então, vários têm sido os conceitos de diferentes sociedades médicas, em busca de uma expressão de consenso.

É assim que a GINA (*Global Initiative for Asthma*), na sua versão de 2019 define a asma como “... uma doença com muitas variantes (heterogénea), geralmente caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas. A asma apresenta duas características definidoras: uma história de sintomas respiratórios como sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, que variam ao longo do tempo e de intensidade, e uma limitação variável ao fluxo aéreo expiratório”.<sup>2</sup>

Esta definição da asma é usada geralmente para fins clínicos. Contudo, para estudos de base populacional, onde o diagnóstico médico não é praticável, os questionários são a ferramenta mais utilizada. Na década de 60, foram criados diversos questionários que se tornaram os instrumentos mais utilizados em epidemiologia respiratória, representando uma ferramenta muito útil para análises de grandes amostras populacionais devido ao seu baixo custo, fácil execução e boa aceitabilidade. Estes questionários são relativamente independentes de circunstâncias imediatas, como fatores climáticos e presença de infeções respiratórias. Destes, fazem parte os questionários do ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*), que surgiram em 1991, e foram traduzidos e validados em vários países, confirmando sua aplicabilidade e reprodutibilidade.<sup>6,7</sup> Perguntas sobre sintomas mais recentes, por exemplo “nos últimos 12 meses” são mais fiáveis do que perguntas sobre sintomas no passado, pois reduzem os erros de memória. Assim, a pergunta padrão mais usada para definir a presença de asma é “Você (O seu filho) teve pieira nos últimos 12 meses”. Se a resposta for “sim” é considerada a presença de “asma atual”.<sup>6,7</sup>

## **1.2. Etiologia**

Vários fatores estão envolvidos na etiologia da asma, não só genéticos, mas também diversos fatores ambientais. Assim, foram identificadas centenas de variantes genéticas associadas ao risco aumentado de asma, bem como de atopia e hiperreatividade brônquica.<sup>8</sup> Contudo, o desenvolvimento da asma não depende apenas de fatores genéticos do próprio indivíduo, como foi demonstrado em estudos de concordância da expressão de asma em gémeos monozigóticos, nos quais foi claro haver um relativamente baixo grau de concordância.<sup>9</sup> Assim, a probabilidade de se desenvolver asma brônquica parece mais ser o resultado da interação entre fatores

genéticos e fatores ambientais, com estes a influenciar também aspetos epigenéticos, que conduzem a alterações da expressão genética, sem afetarem a sequência dos genes propriamente ditos. É preciso realçar que os fatores ambientais são variados mas envolvem agentes como os aeroalergénios de ácaros do pó doméstico, de epitélios de animais domésticos (como o cão e o gato), de baratas, de fungos, ou de pólenes, bem como exposição ativa e passiva ao fumo do tabaco, à poluição atmosférica, a infeções respiratórias virais, podendo mesmo, em certos casos, sobretudo nos primeiros anos de vida, também estarem envolvidos fatores alimentares.<sup>9-11</sup>

Os fatores etiopatogénicos desencadeiam e mantêm a inflamação brônquica subjacente à doença e, conseqüentemente, os sintomas da mesma. Contudo, outros fatores também parecem desempenhar papel importante no desenvolvimento e modulação da expressão da asma: o microbioma respiratório<sup>12</sup>, os níveis de vitamina D<sup>13</sup>, ou os níveis de *stress* psicológico.<sup>14</sup> Por outro lado, há vários perfis celulares, mediadores e metabolitos envolvidos em diversos aspetos inflamatórios da asma. Por exemplo, alguns estudos de metabolómica efetuados em urina, sangue periférico ou em condensados de ar exalado (EBC), mostraram que metabolitos de várias vias podem ser usados para discriminar entre a) doentes asmáticos e doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;<sup>15,16</sup> b) doentes asmáticos e controlos não asmáticos;<sup>17-19</sup> c) doentes asmáticos com exacerbações e doentes asmáticos com asma estável;<sup>20</sup> d) asma grave e asma não grave <sup>12,21-23</sup> e e) diferentes fenótipos de asma,<sup>24,25</sup> neste último caso com o intuito de identificar possíveis fontes de inflamação ou caracterizar perfis metabólicos associados a subfenótipos de asma, como asma neutrofilica e eosinofílica.<sup>12</sup> Assim, a compreensão atual da asma implica reconhecer que há grande diversidade genética que é modulada por fatores epigenéticos, determinados por fatores ambientais, que, em conjunto estão na base de aspetos funcionais e histopatológicos resultando em sintomas característicos da asma.<sup>26</sup>

### **1.3. Fisiopatologia**

Tal como referido anteriormente, a asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas. Na inflamação subjacente, há várias células e mediadores envolvidos. Para além de células como os mastócitos, as células dendríticas e os macrófagos, que são células presentes nas vias aéreas, o influxo de células inflamatórias na asma brônquica pode envolver, para além de linfócitos T, mais frequentemente, células como eosinófilos, ou, de forma menos frequente, neutrófilos.<sup>27-29</sup> Por outro lado, as células epiteliais, as células do músculo liso, as células endoteliais, os fibroblastos, os miofibroblastos e os nervos destacam-se entre as células residentes nos brônquios, que têm um papel relevante na doença, quer primário quer secundário. Dos mediadores

que participam no processo inflamatório, sendo produzidos quer por células inflamatórias quer por células epiteliais, destacam-se as quimiocinas, várias citocinas, eicosanoides, histamina e óxido nítrico.<sup>26</sup>

Há um aspeto que é importante realçar quanto à inflamação brônquica na asma. Neste contexto, os mastócitos, os eosinófilos e os linfócitos Th2 são as principais células envolvidas na maior parte dos casos de inflamação da asma, mas não em todos.<sup>27-29</sup> Nestes tipos de inflamação, ligadas ao fenótipo denominado T2, a resposta inflamatória tem características específicas que incluem a ativação dos linfócitos Th2 que produzem essencialmente citocinas como as interleucinas 4, 5 e 13 (IL 4, IL 5 e IL 13), em altas doses. Estas citocinas são responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. A IL-5 está associada à infiltração brônquica eosinofílica e sua manutenção. Por outro lado, a IL-4 e a IL-13 são citocinas envolvidas na produção de IgE por linfócitos B, bem como, de forma indireta, na infiltração por eosinófilos e na expressão de recetores de alta e baixa afinidade da IgE, em diversas células inflamatórias.<sup>29-31</sup> Finalmente, a IgE produzida, ao se ligar aos receptores de alta afinidade (FcεRI) presentes em mastócitos e em basófilos, vai permitir a ativação destas células e libertação de vários mediadores pró-inflamatórios como a histamina ou leucotrienos, após interação com alérgenos para os quais essas moléculas são específicas, em doentes sensibilizados.<sup>29</sup>

Contudo, vários estudos têm demonstrado a existência de vários outros fenótipos celulares inflamatórios de asma brônquica nos quais também participam células dendríticas, macrófagos, células linfoides inatas, neutrófilos e as células estruturais do parênquima pulmonar como as células epiteliais e endoteliais e as células musculares lisas, embora com contribuições variáveis, de acordo com os fenótipos em questão.<sup>27-30,32</sup>

A asma alérgica (extrínseca) ou também chamada atópica está associada a aeroalérgenos como fatores desencadeantes, está frequentemente relacionada com rinite alérgica, e os doentes têm testes cutâneos alérgicos por picada positivos, níveis elevados de IgE sérica total, níveis aumentados de IgE específicas para os alérgenos relevantes, bem como níveis elevados de óxido nítrico no ar exalado (FeNO).<sup>29</sup> O mecanismo fisiopatológico envolve broncoespasmo alérgico desencadeado pela inflamação tipo Th2 e eosinofilia brônquica. Tem início geralmente na infância e está relacionada com a predisposição genética para uma resposta de hipersensibilidade tipo I, ou resposta de hipersensibilidade imediata, contra uma extensa gama de estímulos externos ambientais.<sup>29,33</sup> Já a asma intrínseca, ocorre em pessoas sem evidência de

atopia, sendo os testes alérgicos cutâneos negativos para alérgenos específicos, os níveis séricos de IgE específicos negativos, embora os níveis de IgE sérica total possam estar elevados em cerca de 30% dos doentes. Tem o seu início geralmente na idade adulta, e está associada a uma inflamação que pode envolver células não Th2, embora também possam estar envolvidas células Th2.<sup>27,34,35</sup> De facto, o estudo imunopatológico dos brônquios pode ser semelhante tanto na asma extrínseca como intrínseca, envolvendo um infiltrado eosinofílico, a presença de células com recetores de alta afinidade para a IgE, para além de elevada expressão de citocinas Th2 - IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 nas células presentes no infiltrado brônquico inflamatório. Também um aumento local na síntese de IgE pode contribuir para a ativação de mastócitos, e estar envolvido no influxo de células Th2 e eosinófilos encontrados tanto na asma intrínseca como na atópica.<sup>36</sup> Contudo, enquanto que a inflamação na asma extrínseca é desencadeada por aeroalérgenos extrínsecos, dos pólenes, dos ácaros do pó doméstico ou de epitélios de animais como gato e cão, na asma intrínseca, não se identificam aeroalérgenos, embora a IgE total e os recetores de alta afinidade possam estar presentes a nível brônquico, pelo menos em certos casos, como já foi referido.<sup>34</sup> É também importante realçar que, quer na asma extrínseca quer na intrínseca, há sintomas produzidos por vários desencadeantes comuns, como por exemplo o exercício e o ar frio, que ativam os mastócitos e induzem a sua desgranulação.<sup>34,36</sup>

De qualquer forma, e independentemente das semelhanças e diferenças que possa haver entre os diversos subtipos de asma, parece claro haver vários fenótipos inflamatórios, bem como clínicos, com características discriminadoras que podem permitir a sua classificação em agrupamentos / “*clusters*” com significado clínico.<sup>37-40</sup>

## **1.4. Diagnóstico**

### **1.4.1. Diagnóstico clínico**

O diagnóstico da asma é fundamentalmente clínico e sugerido por um ou mais sinais e sintomas como dispneia, tosse crónica, sibilâncias, sensação de opressão ou desconforto torácico, principalmente à noite ou ao início da manhã. As manifestações que fortemente sugerem o diagnóstico de asma são: a variabilidade dos sintomas; o aparecimento de episódios de sintomas desencadeados por irritantes inespecíficos como fumos, cheiros fortes e exercício físico, fumo do tabaco, poluição atmosférica, alimentos, infeções respiratórias virais ou por exposição a alérgenos como ácaros, epitélios de animais domésticos, baratas, fungos ou pólenes; os sintomas também frequentemente piorarem à noite e; os episódios de sintomas melhorarem de forma espontânea ou após o uso de medicação específica para asma.<sup>2</sup>

### **1.4.2. Diagnóstico funcional**

A confirmação do diagnóstico da asma deve ser efetuada através de um método objetivo, uma vez que os sinais e sintomas da asma não são exclusivos desta patologia. Os métodos de diagnóstico disponíveis na prática clínica são a espirometria com a prova de broncodilatação, as medidas seriadas do pico de fluxo expiratório (PEF / DEMI) e as provas de provocação brônquica, nomeadamente com metacolina. É de realçar que a avaliação funcional da asma tem como objetivo não só confirmar o diagnóstico da doença, mas também avaliar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo e monitorizar o curso da doença e as modificações decorrentes do tratamento.<sup>2</sup>

A confirmação do diagnóstico da asma pela espirometria fornece duas medidas importantes para o diagnóstico de limitação ao fluxo aéreo, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub> ou FEV<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF). A confirmação da limitação ao fluxo aéreo é estabelecida pela redução da relação VEF<sub>1</sub>/CVF e a gravidade desta limitação é determinada pela redução percentual do VEF<sub>1</sub> em relação ao seu valor previsto.<sup>41</sup> O diagnóstico de asma é confirmado não apenas pela demonstração da limitação do fluxo aéreo, mas principalmente pela demonstração de reversibilidade significativa do VEF<sub>1</sub>, após a inalação de um broncodilatador de curta duração de ação.<sup>41-43</sup> Importa referir que uma espirometria normal não exclui o diagnóstico de asma e que doentes com sintomas intermitentes ou asma controlada geralmente têm espirometria normal.

A avaliação da variação diurna exagerada do pico de fluxo expiratório (PEF) é a forma mais simples, mas menos precisa, de demonstrar a limitação ao fluxo aéreo e confirmar o diagnóstico de asma. Medidas matinais e vespertinas do PEF devem ser obtidas durante 10 a 14 dias. A diferença entre os valores matinais e vespertinos é dividida pelo maior valor e expressa em percentual. De uma forma geral, variações diurnas superiores a 20% em adultos e 30% em crianças são consideradas positivas.<sup>44</sup> Contudo, a avaliação da limitação do fluxo aéreo pelo PEF tem algumas limitações: avalia essencialmente as grandes vias aéreas; depende do esforço ventilatório; produz medidas de má qualidade e os seus valores variam significativamente entre diferentes aparelhos de medição.<sup>44,45</sup> De qualquer forma, variações exageradas do PEF são observadas em 50 a 60% dos asmáticos leves.

## **1.5. Classificação da asma de acordo com gravidade e controlo**

A classificação da gravidade da asma em intermitente, persistente leve, moderada e grave, foi a classificação clínica principal da doença, de acordo com a GINA, até 2005.<sup>46</sup> Contudo, a partir de 2006, a GINA, reconheceu que a gravidade da asma envolve não só a severidade da doença em si, mas também a sua resposta ao tratamento.<sup>47</sup> De facto, a GINA 2006 reconheceu que mesmo uma asma com sintomas graves e clara limitação do fluxo aéreo pode ficar com sintomas totalmente controlados com o tratamento. Para além disso, a gravidade não é uma situação estática, mas varia ao longo do tempo. Finalmente, classificar a asma apenas de acordo com a gravidade tem pouco valor preditivo quanto ao tratamento necessário para tornar o doente assintomático nem qual será a resposta de cada doente ao tratamento.<sup>48</sup> Assim, passou a ser privilegiada a monitorização do controlo da asma, com reavaliações periódicas,<sup>48</sup> o que se tem revelado bastante mais útil, em termos de controlo sintomático.<sup>49</sup> Atualmente, a GINA aconselha que se avalie essencialmente o grau de controlo de sintomas e o risco de exacerbações futuras, embora a gravidade da doença possa ser avaliada retrospectivamente, a partir do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações.<sup>2</sup>

Assim, em termos clínicos, a avaliação da gravidade da asma pode ser feita retrospectivamente, através da análise do nível de tratamento necessário para controlar os sintomas e exacerbações da doença.<sup>2</sup> Usando esta abordagem, a *asma ligeira* é aquela na qual o doente está bem controlado com tratamentos dos degraus (*Steps*) 1 ou 2, a *asma moderada* é a asma bem controlada com tratamentos do degrau (*Step*) 3, e a asma grave é a asma que necessita de tratamentos dos degraus (*Steps*) 4 ou 5.<sup>2</sup> Esta abordagem também pode ser seguida para estudos epidemiológicos, embora seja preferível categorizar os doentes pelo tipo de tratamento, sem inferir graus de gravidade.<sup>2</sup>

É importante realçar que a classificação da gravidade da asma deve ser feita só após a exclusão de causas importantes de não controlo, tais como comorbidades não tratadas, fatores de risco modificáveis não resolvidos, uso incorreto dos dispositivos inalatórios e não adesão ao tratamento.<sup>2</sup> Finalmente, esta classificação da gravidade deve ser modificada no decurso do tratamento e de acordo com o nível de controlo sintomático do doente.

Quanto à classificação da asma de acordo com o grau de controlo, está é efetuada com base no controlo das manifestações clínicas e funcionais da doença, devendo ser avaliada em relação às últimas quatro semanas.<sup>2</sup> Inclui a utilização do questionário da GINA, que avalia a frequência semanal de sintomas diurnos, perturbação do sono noturno por asma, frequência de necessidade de medicação de alívio, ou limitação nas atividades físicas.<sup>2</sup> Com base nestes parâmetros a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada.<sup>2</sup> Atualmente, a limitação ao fluxo aéreo, medida por espirometria, já não entra na avaliação do grau de controlo da doença. Outros questionários de avaliação do grau de controlo da asma, nomeadamente o *Asthma Control Questionnaire – ACQ*,<sup>2,50,51</sup> o *Asthma Control Test – ACT*<sup>2,52–54</sup> ou, em doentes com rinite concomitante, o *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test – CARAT*,<sup>55</sup> também podem ser usados. A prevenção de riscos futuros inclui reduzir a instabilidade da asma, suas agudizações, a perda acelerada da função pulmonar, assim como os efeitos adversos ao tratamento.<sup>2</sup>

## 1.6. Tratamento

O principal objetivo do tratamento da asma é alcançar e manter o controlo clínico, com uma intervenção farmacológica planeada e executada em parceria entre médico, doente e seus familiares. O tratamento tem sido dividido em cinco degraus, e cada doente deve ser posicionado em cada um desses degraus de acordo com o seu tratamento atual e o seu nível de controlo, devendo ser ajustado conforme as alterações que vão ocorrendo de forma dinâmica ao longo do tratamento.<sup>2</sup> Os principais fármacos utilizados no tratamento da asma desde o degrau 1 até ao 4 são os corticosteróides inalados, beta 2 agonistas de curta e longa ação, antagonistas dos recetores dos leucotrienos cisteínicos e, no degrau 5, são adicionados os anticolinérgicos de longa ação, os medicamentos biológicos (anticorpos monoclonais) anti-IgE, anti-IL-5, e anti-IL-4, bem como os corticosteróides orais. Desde 2019 que a GINA não recomenda o uso de beta-2 agonistas de curta ação de forma isolada, uma vez que esta conduta está associada ao aumento da gravidade da asma, das complicações e da mortalidade.<sup>2,56</sup>

O tratamento da asma deve ser ajustado de acordo com o grau de controlo, subindo ou descendo cada degrau de tratamento, sucessivamente. O controlo da asma deve ser avaliado em intervalos regulares, com base nas informações clínicas e funcionais bem como, quando possível, complementado com medidas de avaliação da inflamação brônquica como a fração exalada do óxido nítrico (FeNO) ou a contagem de eosinófilos na expetoração induzida, entre outros.<sup>2</sup>

## **2. Relação entre asma brônquica e doenças alérgicas como a rinite e o eczema atópico**

A rinite alérgica e o eczema atópico (dermatite atópica) são as doenças alérgicas mais frequentes em doentes asmáticos, com prevalências elevadas em vários países no mundo, <sup>57-60</sup> sendo que a associação entre hereditariedade e exposição ambiental a fatores desencadeantes podem provocar asma, rinite alérgica e/ou eczema atópico.

A rinite alérgica é, provavelmente, a mais prevalente das doenças alérgicas e é definida como uma inflamação da mucosa nasal, caracterizada por congestão nasal, rinorreia, espirros, associada, ou não, a prurido nasal e ocular (rinoconjuntivite).<sup>6,7</sup> Pode ser classificada em perene ou sazonal, de acordo com a duração e sazonalidade dos sintomas, embora a classificação mais usada, já há vários anos, ao abrigo da ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) envolva a classificação de acordo com a frequência de sintomas (intermitente ou persistente) e a gravidade dos mesmos (ligeira ou moderada/grave).<sup>55</sup>

Uma significativa proporção de casos de rinite alérgica, independentemente da sua gravidade, são sazonais, podendo ser, na(s) estação/estações do ano envolvida(s), persistentes ou intermitentes. Estas rinites sazonais (também denominadas “febre dos fenos”), são desencadeadas por inalação de pólenes, principalmente de gramíneas, ocorrendo os sintomas mais frequentemente na Primavera, altura em que ocorre a principal polinização destas plantas.<sup>61</sup> Por outro lado, as rinites que ocorrem com sintomas durante todo o ano, são mais perenes (embora possam ser intermitentes ou persistentes), são causadas por inalação de alérgenos ambientais com expressão regular, como os provenientes de ácaros do pó doméstico, de fungos, ou de epitélios de animais domésticos como o cão e o gato. Independentemente do tipo de rinite alérgica envolvido, o mecanismo fisiopatológico subjacente é semelhante ao da asma.<sup>62-64</sup>

O eczema atópico é, geralmente, a primeira manifestação de atopia em crianças, e frequentemente precede o início de rinite e/ou asma. A definição do eczema é baseada em vários critérios clínicos como o prurido cutâneo, a morfologia, distribuição típica das lesões e sua persistência, consistindo, na maior parte dos casos, situações de dermatite crónica recorrente.<sup>6,7</sup> Também há, geralmente, uma idade de início precoce (no lactente ou na infância), uma história pessoal ou familiar de atopia (asma, rinite alérgica ou eczema), níveis séricos elevados de IgE, e testes alérgicos cutâneos por picada positivos. No eczema atópico, a reação imunitária pode dar-se através de reação de hipersensibilidade do tipo I, com a participação de anticorpos IgE específicos contra

antígenos ambientais (por inalação) ou alimentares e, consequente desgranulação de mastócitos, bem como com envolvimento concomitante de hipersensibilidade de tipo IV, envolvendo células de Langerhans, monócitos, eosinófilos, linfócitos B e linfócito Th2,<sup>65</sup> em mecanismos semelhantes aos observados na rinite alérgica e na asma brônquica alérgica, embora o envolvimento de linfócitos CD4+ Th1 e reação de hipersensibilidade tipo IV por este tipo de células também seja importante.<sup>66,67</sup> Finalmente, no eczema atópico, também a colonização por estafilococos pode resultar na ativação dos queratinócitos, que promovem a secreção de IL-1, e de *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP), entre outras citocinas pró-inflamatórias, reforçando o círculo vicioso e levando a cronicidade da doença.<sup>68,69</sup>

Assim, o conhecimento dos mecanismos imunitários e da relação entre asma, rinite e eczema, facilitam os estudos epidemiológicos, porém ainda existe alguma controvérsia quanto a esta relação, uma vez que os resultados são variáveis, neste tipo de estudos, dependendo da metodologia, região e população estudadas, bem como outros fatores.

### **3. Estudos epidemiológicos da asma brônquica e doenças alérgicas**

#### **3.1. Uma visão global**

A asma é uma importante causa de morbidade crônica, em todo mundo, e existem evidências que a sua prevalência tem vindo a aumentar consideravelmente, quer em países de alto rendimento, quer em países de médio ou baixo rendimento, sobretudo em crianças. O seu crescente impacto tem sido associado a aumentos na prevalência de outras doenças alérgicas como a rinite e o eczema, com repercussão na qualidade de vida dos seus portadores. A asma causa cerca de 250 mil mortes anualmente, além de que, por exemplo, na infância, a doença muitas vezes não é reconhecida e, portanto, não tratada.<sup>1</sup> Um outro aspeto a realçar tem a ver com os custos económicos da asma, que são elevados tanto em termos de custos diretos como indiretos, especialmente na asma grave ou na asma não controlada. Finalmente, é possível que, à medida que a asma continue a afetar mais crianças em países de baixo rendimento, haja maiores consequências a longo prazo na sua educação com perpetuação na pobreza.<sup>70</sup>

O ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), criado em 1991 e composto por três fases, foi idealizado de forma a poder comparar populações de diferentes países e regiões no mundo quanto à prevalência da asma, rinite e eczema, e avaliar a sua relação ao longo do tempo.<sup>71</sup> Foi realizado em 156 centros de 56 países, e no qual participaram cerca de 257.800 crianças de 6 e 7 anos e 463.801 crianças de 13 e 14 anos. A fase III do ISAAC foi realizada 5 a 7 anos depois, em alguns centros dos países, que tinham participado na fase I.<sup>6,7,72</sup> Tem uma metodologia de fácil aplicação, tendo sido validada e utilizada por vários países, confirmando assim a sua aplicabilidade e reprodutibilidade. O questionário escrito e o vídeo-questionário, foram traduzidos em diferentes línguas incluindo o português e foi recomendada uma amostra de três mil crianças de 6 e 7 anos, assim como um número igual de adolescentes de 13 e 14 anos e um número mínimo de 10 escolas para que a amostra fosse representativa.<sup>7</sup> Na metodologia do ISAAC não é utilizado o diagnóstico médico da asma, mas sim a presença de sintomas de asma como a pieira nos últimos 12 meses. A definição da rinite e do eczema também é definida pelos sintomas nos últimos 12 meses.<sup>73</sup> Vale a pena referir que a realização de estudos que utilizaram a metodologia do ISAAC em diversos países, desde a sua criação, deram origem a um mapa mundial da prevalência da asma, rinite, rinoconjuntivite e eczema e facilitaram a comparação entre países e entre centros de um mesmo país.<sup>3</sup>

Em termos de prevalência, a asma e as doenças alérgicas têm vindo a aumentar, particularmente em crianças, desde a segunda metade do século passado, embora em alguns países se tenha mantido estável e tenha mesmo diminuído, em outros. O aumento foi reconhecido pela primeira vez na Austrália, Nova Zelândia e em algumas regiões do Reino Unido e dos Estados Unidos da América,<sup>74</sup> enquanto que foram observadas menores alterações na prevalência e morbidade em regiões do leste da Europa.<sup>75</sup> Globalmente, cerca de 14% das crianças no mundo sofrem de asma, porém com uma variabilidade regional muito grande<sup>76</sup> Para além disso, vários estudos mostram que a asma não é uma doença prevalente só nos países de alto rendimento. Por exemplo na Ásia, a prevalência de asma é variável, com maior prevalência nos países fortemente industrializados como o Japão e Singapura, e menor prevalência em países menos industrializados como a Indonésia e Malásia,<sup>77</sup> mas com tendência crescente.<sup>78</sup>

Um estudo realizado em Hanói, no Vietname, estimou uma prevalência de pieira atual de 15% e asma diagnosticada por médico de 14%, em crianças de 5 a 11 anos.<sup>79</sup> Um outro estudo, de coorte de nascimento, analisou 1.202 crianças de 6 anos numa pequena cidade do Vietname, mostrando uma prevalência de 5,1% de asma

atual.<sup>80</sup> Um estudo mais recente, realizado no Irão, com cerca de 32 mil crianças de 6 e 7 e 13 e 14 anos que seguiu a metodologia do ISAAC, encontrou uma prevalência de asma de 11%, sendo que os rapazes, residentes em área urbana e de 13 e 14 anos foram os que apresentaram maior prevalência e cerca de 4% destes tinham asma grave.<sup>81</sup> Um outro estudo, efetuado em 108 estudantes de 13 e 14 anos de diferentes etnias mas residentes na mesma região (Iqaluit, capital e cidade mais populosa de Nunavut – região do Canadá) revelou uma prevalência de asma, rinite e eczema de 5,2%, 8,6% e 27,6% respetivamente<sup>82</sup>, sendo estas relativamente inferiores às prevalências de asma e rinite encontradas em outras regiões do Canadá.<sup>74</sup> No México, um estudo transversal realizado em adolescentes de 15 a 18 anos registou uma prevalência de rinite alérgica de 9,0% e de dermatite atópica de 5,2%, condições mais frequentes em meninas.<sup>83</sup> Um outro estudo, efetuado na cidade de Suzhou, na China, entre residentes imigrantes e residentes locais (pais e filhos) mostrou prevalências muito baixas de asma confirmada por médico, rinite e eczema (0,56%, 0,63% e 0,76% respetivamente), entre os imigrantes.<sup>84</sup> Concluíram também que embora houvesse menor prevalência de asma e doenças alérgicas entre os imigrantes, em comparação com a população local, as crianças de pais imigrantes apresentaram prevalências de asma maior do que seus pais, sugerindo assim uma tendência do aumento das prevalências de asma nas crianças residentes em áreas urbanas, ou seja um componente ambiental.<sup>84</sup> Um estudo prospetivo, efetuado ao longo de nove anos (2003 a 2012), no Brasil, para avaliar a evolução da prevalência de asma, rinite e eczema em adolescentes de 13 e 14 anos, em comparação com os dados nacionais, demonstrou que houve uma diminuição da prevalência média de asma atual de 18,5% para 17,5%, com aumento discreto da asma grave de 4,5% para 4,7% e da asma diagnosticada por médico de 14,3% para 17,6%.<sup>85</sup> Também foi observado um aumento das prevalências de rinite, rinoconjuntivite e eczema. Os autores deste estudo concluíram que a prevalência da asma, rinite e eczema no Brasil é variável, tendo os resultados mais elevados, sobretudo da asma e do eczema, sido observados nos centros localizados mais próximos do Equador.<sup>85</sup> Em Portugal, num estudo realizado no Porto, em que foram utilizados os questionários do ISAAC, a prevalência de asma foi de 10,7%.<sup>86</sup> Um outro estudo português, realizado em Coimbra, também com os questionários do ISAAC, com 1.037 crianças dos 6 aos 8 anos, concluiu que a prevalência de asma atual foi de 11,8% e a de rinite de 19,4%.<sup>87</sup> Entretanto, outro estudo português de base populacional, a nível nacional, com crianças com menos de 18 anos, e que utilizou uma pesquisa por telefone, encontrou uma prevalência de sintomas de asma de 39,4% e de asma atual de 8,4%.<sup>88</sup> Assim, a prevalência da asma em Portugal pode variar de acordo com as diferenças metodológicas dos estudos, da definição da doença, assim como das regiões estudadas.<sup>89</sup>

Com estes estudos realizados em vários países em todo mundo, podemos observar semelhanças e também diferenças, entre diferentes regiões que podem ter a ver com a área estudada, a metodologia aplicada, aspectos socioculturais e de literacia em saúde, assim como inúmeros fatores que apesar dos avanços no estudo desta complexa e heterogénea patologia ainda precisam ser explicados, mas que podem envolver diversos aspectos genéticos e epigenéticos, sob influência ambiental.

### **3.2. Um olhar para África**

Dos poucos estudos realizados em África, transparece que a asma também é uma doença com elevada morbidade, uma vez que estes mostraram prevalências semelhantes às de muitos outros países, sobretudo em crianças. A sua prevalência, assim como das doenças alérgicas como a rinite e o eczema também tem vindo a aumentar, como documentado em alguns estudos,<sup>74,75</sup> embora, devido à escassez de dados, se pense que a verdadeira prevalência possa estar subestimada.

Na África do Sul, a asma continua a ser uma condição frequente, uma vez que sua prevalência tem vindo a aumentar, sobretudo em crianças.<sup>90</sup> O ISAAC, nas suas fases I e III, realizadas na Cidade do Cabo com crianças de 13 e 14 anos, revelou uma prevalência de asma crescente de 16,0% para 20,3%, respetivamente<sup>91</sup>. Um outro estudo também realizado na África do Sul com a metodologia do ISAAC, com 590 crianças dos 9 aos 11 anos, encontrou uma prevalência de asma diagnosticada por médico de 3,4%, sendo que apenas 50% destas estavam em tratamento, e de asma atual de 12,9%.<sup>92</sup> Cerca de 17,6% tinham obstrução na espirometria, enquanto que 10,2% tinham inflamação das vias aéreas, medida pelo FeNO.<sup>92</sup> Um outro estudo transversal, efetuado num hospital de Kampala, no Uganda, envolveu 614 crianças dos 2 aos 59 meses.<sup>93</sup> Neste estudo, a asma foi definida de acordo com os critérios da GINA (*Global Initiative for Asthma*) e foi encontrada uma prevalência de 20,8%.<sup>93</sup> Uma revisão sistemática realizada com 45 estudos em países africanos, publicados entre 1990 e 2012 encontrou uma prevalência de asma de 12,1% entre as crianças com menos de 15 anos, em 1990. Já em 2000 a prevalência estimada foi de 12,9% entre as crianças menores de 15 anos; contudo os autores acharam que esta prevalência estava subestimada devido a escassez de estudos na população africana.<sup>94</sup> Entretanto, um outro estudo transversal realizado em 5 cidades da Nigéria, no qual participaram um total de 20.063 crianças, adolescentes e adultos, reportou uma prevalência de asma diagnosticada por médico de 1,4%, de asma clínica (na presença de sintomas de asma ou crises de asma e uso de medicação para asma) de 3,1% e de pieira nos últimos 12 meses de 4,6% nos

participantes de 6 a 17 anos. Neste mesmo estudo, os autores observaram que a prevalência de asma foi aumentando à medida que aumentava a idade.<sup>95</sup>

Assim, apesar de haver escassos estudos sobre asma e doenças alérgicas relacionadas, os estudos aqui descritos mostram que a prevalência destas é variável, dependendo da região geográfica estudada, da faixa etária e da metodologia aplicada, embora a maior parte dos estudos tenha usado os questionários do ISAAC. Fazendo comparações com os estudos realizados fora do continente africano, achamos que os resultados não diferem tanto, havendo apenas algumas particularidades que precisam ser exploradas com maior profundidade e abrangência para podermos clarificar alguns aspectos provavelmente específicos na região e população africana.

### **3.3. Em Angola**

Em Angola, as doenças respiratórias crônicas, particularmente a asma, também são um problema de saúde pública, principalmente em crianças. De facto, a experiência clínica mostra que a maior parte das crianças não está medicada, não tem nenhum seguimento regular por consulta de especialidade e muito poucas usam apenas medicação de alívio em caso de necessidade. Mais ainda, a asma representa uma das principais causas de atendimento em consultas de pneumologia, conforme dados estatísticos de algumas instituições hospitalares angolanas. Porém, não existem estudos publicados sobre a incidência ou prevalência da asma ou doenças alérgicas, nem sobre suas características ou fatores de risco determinantes na população angolana.

## **4. Fatores de risco determinantes para asma brônquica e doenças alérgicas**

### **4.1. Fatores genéticos**

Até ao momento, os determinantes da história natural da asma estão pouco esclarecidos e ainda não é possível traduzir os resultados dos estudos longitudinais em uma definição clara de evolução e prognóstico. Por exemplo, latentes e crianças em idade pré-escolar com episódios recorrentes de sibilância, apresentam evolução variada desses episódios, que provavelmente estão relacionadas com diferentes mecanismos imunitários subjacentes que levam a limitação do fluxo aéreo, ou seja ainda não é possível prever com segurança a evolução clínica da sibilância neste grupo

populacional.<sup>96</sup> Por outro lado, o risco de persistência da asma até a idade adulta aumenta com a gravidade da doença, a presença de atopia, o tabagismo e no sexo feminino.<sup>97</sup> Não sabemos ao certo se a limitação ao fluxo aéreo associada com asma já existe desde o nascimento ou se a doença se desenvolve juntamente com os sintomas daquela limitação. Também não está esclarecida a associação entre hiperreatividade brônquica na criança e o desenvolvimento de sibilâncias ou asma. Quer a prevenção primária através do controlo dos fatores ambientais, quer a prevenção secundária através do uso dos corticosteróides inalados não se mostraram eficazes na modificação da progressão da doença a longo prazo, na infância.<sup>98</sup>

Estudos recentes sobre o uso de vitamina D em grávidas, com o objetivo de avaliar o efeito protetor na asma e/ou sibilância recorrente nos primeiros anos de vida, têm mostrado resultados não muito promissores, sobretudo quando há história familiar de doença alérgica.<sup>99,100</sup> Os principais determinantes que ainda têm sido utilizados para prever se os episódios recorrentes de sibilância na criança irão persistir na vida adulta e evoluir para asma são o diagnóstico de eczema nos três primeiros anos de vida, ter pai ou mãe com asma, ter tido um diagnóstico de rinite nos três primeiros anos de vida, história de episódios recorrentes de sibilância sem quadro gripal de etiologia viral e ter eosinofilia sanguínea acima de 3%, na ausência de parasitose intestinal.<sup>101,102</sup>

Estudos sobre fenotipagem de doentes usando biomarcadores e análises de agrupamento (análise por “*clusters*”) mostraram que existem muitos endótipos de doença<sup>103</sup> e de mais de uma história natural com efeitos ambientais como principais contribuintes. Os endótipos envolvem subtipos da doença que partilham o mesmo mecanismo fisiopatológico. Uma vez que o início da alergia depende maioritariamente dos fatores ecológicos e dos efeitos ambientais, espera-se encontrar grande diversidade de fatores predisponentes e agravantes em todo mundo. Estudos em países com clima temperado frequentemente relatam que as doenças alérgicas são mais frequentes em crianças com história familiar, principalmente dos pais, de atopia. Nos primeiros meses de vida, as crianças desenvolvem sintomas cutâneos, no contexto da sensibilização IgE para alérgenos alimentares e aeroalérgenos, posteriormente desenvolvem sintomas respiratórios já no final da infância.<sup>104</sup> Entretanto, estas informações disponíveis não são suficientes para tirar conclusões precisas sobre a história natural da alergia nos países tropicais, pois existem diferenças notáveis onde, certos fatores predisponentes e fatores de risco têm particular relevância no desenvolvimento e progressão das doenças alérgicas.

Vários estudos mostraram variações nas prevalências entre asma, rinite e eczema e fatores de risco entre etnias diferentes residentes no mesmo ambiente, entre

uma mesma população residente em ambientes diferentes (urbano, suburbano, rural), entre sexo e entre história familiar de asma, sendo todas estas alterações justificadas por prováveis interações genéticas, genético-ambientais e estilos de vida.<sup>82,86</sup> Também têm sido observadas variações entre os perfis de sensibilizações alérgicas, nas quais muitas vezes as diferenças podem estar relacionadas com fatores genéticos, uma vez que a história familiar de atopia desempenha um importante papel no desenvolvimento das doenças alérgicas.<sup>105,106</sup>

#### **4.2. Fatores socioeconómicos e ambientais**

As doenças alérgicas existem em todo mundo, e os seus fatores de risco, fatores desencadeantes e fatores de agravamento variam de acordo com as condições geográficas e socioeconómicas.

Dentre as atopias respiratórias destaca-se a asma por ser uma das doenças crónicas mais comuns na infância, induzida principalmente por aeroalergénios, como ácaros do pó doméstico, epitélios de animais domésticos, como o cão e o gato, baratas, fungos, leveduras, pólenes, exposição ativa e passiva ao fumo do tabaco, poluição atmosférica, dieta, infeções virais e outras,<sup>11,107,108</sup> resultando em inflamação geralmente eosinofílica das vias aéreas, aumento da produção da IgE sérica, e obstrução brônquica, entre outros aspectos.<sup>109</sup>

Os sintomas das doenças atópicas variam de acordo com a complexidade, manifestações e gravidade. Ao longo do tempo, o aumento do número de doentes identificados, bem como da sensibilização a alergénios em indivíduos atópicos, têm sido explicados por diversos fatores como ambientais, mudanças no estilo de vida, socioeconómicos, infecciosos, entre outros, assim como melhor reconhecimento da doença, com estudos realizados em diversos países no mundo.<sup>110,111</sup> É assim que vários estudos relacionam o aumento das doenças atópicas como a rinite e a asma, com o aumento das sensibilizações alérgicas.<sup>112</sup>

A maioria dos estudos são realizados em países com clima temperado, porém estudos realizados em países com clima tropical mostram que há particularidades específicas destas regiões. Em geral, a prevalência de doenças alérgicas nos países tropicais é tão alta quanto a observada nos outros países, no entanto as alergias alimentares e especificamente a alergia ao amendoim parecem ser menos comuns.<sup>113</sup> Vários fatores de risco para doenças alérgicas nos países tropicais são semelhantes aos dos países com clima temperado, mas exceções importantes justificam análises particulares que poderiam modificar os fenótipos da alergia, por exemplo os efeitos da infeção parasitária e da composição da microbiota intestinal, que envolvem mecanismos mais complexos que potencialmente alteram as respostas alérgicas até

mesmo aos indutores convencionais.<sup>113</sup> Além disso, vários outros fatores como a biodiversidade climática, a poluição do ar, as condições de higiene limitadas, os padrões alimentares únicos, as crenças culturais e a “medicina tradicional” poderão ter um papel relevante.<sup>113</sup>

Certos alimentos podem aumentar ou diminuir o risco de desenvolvimento da asma e doenças alérgicas. Um estudo realizado na Turquia demonstrou que o consumo diário de diversos alimentos fermentados durante a gestação estava relacionado com a diminuição do risco de desenvolvimento de dermatite atópica nos filhos destas mães, enquanto que o tabagismo da mãe estava associado ao aumento do desenvolvimento da dermatite atópica nos filhos.<sup>114</sup> Também foi demonstrado em outro estudo que o consumo de frutos em crianças e adolescentes poderá ter um efeito protetor em relação ao desenvolvimento de asma grave e que o consumo de *fast food* nesta faixa etária estava relacionado com maior risco de desenvolvimento de asma grave, assim como de rinoconjuntivite e eczema grave.<sup>115</sup>

A existência de animais domésticos em casa ou o contacto com animais do campo nos primeiros anos de vida parecem ser fatores de proteção para o desenvolvimento de asma e doenças alérgicas. Um estudo que avaliou esta relação em 3.781 crianças com 5 anos de idade que estavam a participar num acompanhamento alimentar, concluiu que ter cão e gato em casa durante os primeiros anos de vida pode proteger contra asma e doenças alérgicas na infância.<sup>116</sup> Contudo, um outro estudo em adolescentes de 12 a 14 anos mostrou que o contato com animais domésticos de estimação estava relacionado com sintomas de dermatite atópica e pieira atual, assim como dormir em almofada de penas também estava associado a esses sintomas.<sup>117</sup> Um outro estudo transversal, realizado na Coreia com crianças de 9 aos 12 anos, chegou à conclusão de que a prevalência das doenças alérgicas e atopia era maior em crianças de área urbana do que de área rural, e que a menor prevalência de doenças alérgicas e atopia estava associada a crianças com pais agricultores, com mães que tinham tido contacto com animais do campo durante a gravidez, crianças que tinham animais de estimação, que tinham sido amamentadas e que tinham irmãos mais velhos.<sup>118</sup> Entretanto, este mesmo estudo mostrou que não havia diferenças quanto à prevalência de doenças alérgicas e atopia entre crianças residentes em aldeia rural e em cidade com características rurais. Pelo contrário, ter irmãos mais velhos e uso de antibióticos durante a infância foram significativamente associados com a presença de doenças alérgicas e atopia nas crianças deste estudo.<sup>118</sup>

Também há algumas evidências de que as características dos sistemas de ventilação domiciliar, assim como a poluição do ar podem contribuir para o desenvolvimento da asma e de outras doenças alérgicas, sobretudo em crianças e

adolescentes. Um estudo realizado em Toronto, no Canadá, em crianças de 5 a 9 anos, concluiu que a exposição a poluentes atmosféricos com potencial oxidativo estavam associados ao aumento do risco de asma e eczema, sugerindo que melhorar a qualidade do ar poderá contribuir para a prevenção da asma e de outras doenças alérgicas na infância e na adolescência.<sup>119</sup> Também os autores de um outro estudo realizado em Singapura com crianças de 2 a 6 anos sugeriram que a existência de ar condicionado no quarto das crianças pode modificar os sintomas e a relação entre pieira, asma, rinite e rinoconjuntivite, ou seja crianças que não tinham ar condicionado nos quartos tiveram maior probabilidade de ter sintomas de asma, rinite e rinoconjuntivite comparando com crianças que dormiam em quartos com ar condicionado, concluindo que os sistemas de ventilação domiciliar podiam minimizar as efeitos da poluição ambiental.<sup>120</sup>

Um estudo de coorte de nascimento, analisou 1.202 crianças de 6 anos, e mostrou que o baixo peso ao nascer estava relacionado com uma maior probabilidade de ter eczema.<sup>80</sup> Um outro estudo realizado no Irão, com cerca de 32 mil crianças de 6 e 7 e 13 e 14 anos que usou o protocolo do ISAAC, encontrou uma prevalência de asma de 11%, sendo maior em rapazes de 13 e 14 anos e residentes em área urbana. Neste estudo, o tabagismo passivo em ambos os grupos etários, revelou-se como provável fator de risco para o desenvolvimento da asma.<sup>81</sup> Um outro estudo, com 108 estudantes de 13 e 14 anos de diferentes etnias residentes em uma região do Canadá mostrou que a rinite alérgica e o eczema foram mais frequentes em meninas e a amamentação exclusiva revelou-se como provável fator de proteção para o eczema.<sup>82</sup>

Um estudo transversal realizado no México com adolescentes de 15 a 18 anos revelou que a prevalência de rinite alérgica e dermatite atópica estavam associadas ao sexo feminino e a história familiar de atopia.<sup>83</sup> Um outro estudo realizado na China, cidade de Suzhou, entre pais e filhos de imigrantes e residentes locais mostrou prevalências muito baixas de asma, rinite e eczema, entre os imigrantes, embora as crianças de pais imigrantes apresentassem uma maior prevalência de asma do que os seus pais, sugerindo que estas diferenças estariam relacionadas com exposições precoces, diferenças do estilo de vida e outros fatores ambientais.<sup>84</sup> Um estudo realizado no Porto, Portugal com questionários do ISAAC, demonstrou que a prevalência de asma estava relacionada com fatores de risco como a residência em área urbana, ser do sexo masculino e ter história familiar de asma.<sup>86</sup> Outros estudos concluíram que a prevalência da asma em Portugal estava relacionada com diversos fatores de risco, em função das regiões estudadas e da metodologia aplicada.<sup>87-89</sup>

A proporção elevada de doenças alérgicas como a asma, rinite e o eczema, está claramente associada a atopia, com diferentes perfis de sensibilizações alérgicas, dependendo de fatores geográficos, climáticos, socioeconómicos e ambientais.<sup>121,122</sup> Os aeroalergénios que geralmente contribuem para o desenvolvimento e agravamento das doenças alérgicas em crianças e adolescentes em idade escolar são os ácaros do pó doméstico, os fungos e a barata, embora em algumas regiões as sensibilizações aos pólenes também seja relevante.<sup>123,105</sup> Neste contexto, um estudo realizado com 3.368 crianças coreanas de 6 e 7 anos, revelou que as crianças sensibilizadas a um maior número de aeroalergénios tiveram tendência a ter mais doenças alérgicas.<sup>124</sup>

Como podemos observar, os fatores de risco para asma e doenças alérgicas variam de país para país e podem ser diferentes entre países de alto rendimento e países de baixo e médio rendimento. Apesar de escassos, os estudos em países africanos revelam semelhanças, assim como diferenças, que dependem de fatores específicos de cada população. Fatores socioeconómicos e étnicos, sobretudo nos países de médio e baixo rendimento, têm grande influência na evolução da asma e outras doenças alérgicas nos países africanos.<sup>125</sup>

Estudos realizados na África do Sul têm demonstrado que a asma continua a ser uma condição frequente, uma vez que sua prevalência tem vindo a aumentar principalmente em crianças residentes em regiões urbanas, onde estas têm sintomas de maior gravidade, comparando com as de regiões rurais.<sup>90</sup> O ISAAC, nas suas fases I e III, realizadas na Cidade do Cabo com crianças de 13 e 14 anos, revelou um aumento da prevalência de asma,<sup>91</sup> e que viver em área rural estava associado a um menor risco de ter asma, enquanto que o tabagismo passivo, a presença de eczema e rinoconjuntivite estavam associados a um maior risco.<sup>126</sup> Outro estudo revelou que a maior probabilidade de ter asma entre as crianças incluídas no estudo estava relacionada com alguns fatores ambientais no domicílio e com o tabagismo passivo.<sup>92</sup> De facto, fatores psicossociais também podem estar envolvidos no desenvolvimento e gravidade dos sintomas da asma como mostrou um outro estudo sul-africano com 6.002 crianças dos 10 aos 17 anos residentes em área urbana e rural.<sup>127</sup> Este estudo mostrou que a ansiedade e a violência na comunidade estavam associadas ao maior risco de ter asma; porém, crianças que passavam a maior parte do tempo ao ar livre e que viviam em condições de extrema pobreza, tinham menor probabilidade de ter asma.<sup>127</sup> Um outro estudo, realizado na Etiópia, sobre a prevalência de doenças alérgicas em 541 crianças dos 5 aos 14 anos, residentes em área rural, encontrou níveis de prevalência de asma e rinite relativamente baixos (8,6% e 9,6% respetivamente) e de eczema de 16,8%. A história familiar de doença alérgica, o uso de inseticidas e o uso de calçado aberto

(sandálias) estavam associados a uma maior probabilidade de ter doença alérgica relacionada.<sup>128</sup> Um estudo transversal, realizado no Uganda, no hospital de Kampala, com 614 crianças dos 2 aos 59 meses, mostrou que a história familiar de asma e alergia, a prematuridade, o uso de fogão a gás para cozinhar e o aumento do nível educacional dos pais, estavam associados a uma maior probabilidade de ter asma.<sup>93</sup> Já um outro estudo realizado na Nigéria, com 1.736 crianças de 13 e 14 anos, e no qual foram utilizados questionários do ISAAC concluiu não haver diferenças significativas na prevalência da asma, entre crianças residentes em região urbana ou rural (8,0% e 7,5% respetivamente).<sup>129</sup> Por outro lado, este estudo mostrou que o tabagismo, a presença de gato no domicílio e o número de irmãos se associava significativamente a um maior risco de se ter sintomas de asma.<sup>129</sup> Um outro estudo também realizado na Nigéria, desta vez em cinco cidades, e no qual estiveram envolvidos 20.063 participantes, mostrou que a prevalência da asma aumentava com a idade, com variação observada entre diferentes cidades, sendo maior nas cidades mais industrializadas. Os fatores determinantes para a ocorrência da asma foram a presença de rinite alérgica, história familiar de asma, tabagismo e o aumento do peso corporal.<sup>95</sup>

Um estudo caso-controlo realizado no Uganda, com crianças de 5 aos 17 anos, revelou que os principais fatores de risco para asma eram o nível educacional dos pais, a área de residência na altura do nascimento, a história familiar de asma e atopia, o uso de gás ou eletricidade para cozinhar e a criança ter doença alérgica e atopia. Os aeroalergénios mais comuns, nas crianças envolvidas no estudo, foram os ácaros e a barata.<sup>130</sup> Um outro estudo, efetuado na Nigéria, mostrou que o uso de combustível de biomassa para cozinhar em áreas rurais, estava associado ao maior risco de crianças com 13 e 14 anos terem sintomas de asma grave.<sup>131</sup> Estes autores também chamaram a atenção para o facto de que as crianças residentes em regiões rurais podiam ter a sua asma subdiagnosticada.<sup>131</sup> Um estudo de coorte, realizado no Senegal, com crianças com idade inferior a 15 anos, residentes em área rural, mostrou que o consumo de frutos do mar, de leite armazenado, o uso de roupa de cama de fibra e a presença de tapetes em casa, estavam significativamente associados ao aumento do risco de ter rinoconjuntivite.<sup>132</sup> Por outro lado, a presença de gato e cão no domicílio estavam associados ao aumento do risco de asma, e o contato com vacas estava associado ao risco de dermatite atópica.<sup>132</sup> Um outro estudo realizado na África do Sul, concluiu que a prevalência de sensibilizações alérgicas era significativamente mais elevada em crianças de área urbana do que em crianças de área rural.<sup>133</sup> Um outro estudo realizado com adolescentes sul-africanos de área urbana mostrou que as sensibilizações alérgicas mais comuns eram a ácaros e a barata.<sup>134</sup> Também um estudo realizado no Gana, em crianças em idade escolar de 6 a 5 anos, residentes em área urbana e rural, e que

utilizou testes cutâneos por picada, mostrou uma prevalência de atopia de 13,6% para os ácaros do pó doméstico e de 10,8% para barata,<sup>135</sup> enquanto que um outro estudo realizado com adolescentes nigerianos de 13 e 14 anos mostrou também que as sensibilizações por ácaros e barata foram as mais prevalentes, sobretudo nos adolescentes asmáticos.<sup>129</sup> Ainda outro estudo realizado na Etiópia revelou que a prevalência de atopia testada pelos testes cutâneos por picada, foi de 3,6% e que as sensibilizações alérgicas mais comuns nas crianças que participaram no estudo (de área rural) foram por barata (2,9%), seguido pelos ácaros (1,2%).<sup>128</sup>

### 4.3. Fatores infecciosos

Como descrito acima, vários fatores ambientais têm sido descritos como fatores de risco para a atopia e asma.<sup>136</sup> Dentre esses fatores ambientais, as infeções, nomeadamente por geohelminas, têm recebido alguma atenção, em termos de investigação.<sup>136</sup> É assim que a associação entre infeção por helmintas, asma e atopia tem sido estudada desde a década de 1970, embora os mecanismos imunitários desta associação ainda não estejam bem esclarecidos.<sup>137,138</sup> De forma ainda mais importante, há grande controvérsia em termos dessa associação, uma vez que embora a maioria dos estudos nessa área tenham mostrado uma associação inversa entre infeção por helmintas e doenças atópicas (especialmente a associação do *Ascaris lumbricoides* com dermatite atópica e com a asma e seus sintomas), vários outros estudos, em contraste, demonstraram existir uma associação directa.<sup>139,140</sup> Os parasitas intestinais incluem um grande grupo de microrganismos, dos quais os protozoários e os helmintas são os mais representativos.<sup>141</sup> A via fecal-oral é a principal forma de transmissão, a partir da água ou alimentos contaminados.<sup>141,142</sup> Mundialmente, os parasitas mais frequentes são os do grupo dos helmintas nemátodes, principalmente o *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e os Ancilóstomas, sobretudo o *Necator americanus* e o *Ancylostoma duodenale*.<sup>143</sup> Em termos globais, as doenças parasitárias que afetam a população humana estão, na sua maioria, subdiagnosticadas, como consequência da realização de estudos não estandardizados e das dificuldades na identificação clínica e laboratorial destas patologias.<sup>144,145</sup> Apesar deste subdiagnóstico, estima-se que mais de dois biliões de pessoas ou seja cerca de 24% dos habitantes do mundo, estão infetadas por geohelminas e que mais de 270 milhões de crianças em idade pré-escolar e mais de 600 milhões de crianças em idade escolar vivem em regiões endémicas.<sup>143</sup> A sua prevalência é variável consoante a área geográfica considerada, sendo as infeções geralmente documentadas na África subsariana, América Latina, China e leste da Ásia.<sup>141</sup> A intensidade da infeção é exacerbada por baixas condições higiénicas, baixos

padrões do estado nutricional, condições de saneamento básico precário, idade, grau de escolaridade e acesso limitado aos cuidados básicos de saúde.<sup>141,146</sup>

De forma mais particularizada, vários estudos devem ser levados em consideração, em termos de relação entre infecção por helmintas e a presença de atopia e asma. Em primeiro lugar, é necessário levar em linha de conta os efeitos relacionados com a antiguidade da infecção. Por exemplo, um estudo realizado no Brasil, onde foram analisados dados do Programa SCAALA “*Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America (SCAALA)*” mostrou que crianças de 4 a 11 anos, residentes numa área urbana de Salvador, com infecção recente (até 2 anos antes) pelo *Trichuris trichiura* tinham diminuição da sensibilização alérgica pelo teste cutâneo por picada, quando comparadas com crianças com infecção antiga.<sup>147</sup> Este estudo, para além de demonstrar a eventual relevância da associação do fator tempo em que ocorre a infecção helmíntica com a presença de atopia em crianças, também sugere que a infecção ativa por helmintas pode ser um fator de proteção contra a atopia. Um outro estudo realizado na África do Sul, comparando doenças alérgicas entre crianças de 8 a 12 anos, residentes em área rural e urbana, de baixo nível socioeconómico, reportou que a infecção por *Ascaris lumbricoides* recente estava associada a diminuição da reatividade do teste cutâneo por picada para aeroalergénios, mas também estava associada ao aumento do risco de broncoconstrição induzida pelo exercício,<sup>148</sup> o que sugere que os efeitos das infecções helmínticas podem ser diferentes sobre a expressão de sensibilização atópica e sobre sintomas relacionados com asma. De facto, um outro estudo, com uma abordagem diferente, ligada ao tratamento de infestações parasitárias em regime de ensaio clínico randomizado, duplamente-cego, controlado com placebo, realizado no Vietnã com crianças de 6 a 17 anos, concluiu que uma redução significativa da carga parasitária no período de 12 meses em crianças com infecção por helmintas estava associada a um aumento do risco da reatividade do teste cutâneo por picada para aeroalergénios, mas não ao aparecimento das doenças alérgicas em si mesmo.<sup>149</sup> Mais um estudo, desta vez realizado em Cuba com crianças de 4 a 14 anos concluiu que a infecção recente por *Ascaris lumbricoides* era um fator de proteção para dermatite atópica, enquanto que a infecção tardia por *Enterobius vermiculares* e por *Ancilostomas* eram fatores de risco para rinoconjuntivite alérgica, concluindo assim que provavelmente estas respostas dependem do tipo de helminta, do tipo da doença atópica e do tempo em que ocorreu a infecção, ou seja recente ou tardia.<sup>150</sup> Em contraste, um estudo realizado com crianças cubanas de 4 a 14 anos residentes em área rural endémica de infecção helmíntica, a infecção recente não estava associada ao aumento da frequência de reatividade a aeroalergénios ao teste alérgico cutâneo por picada. Porém

aqui é importante realçar que em Cuba, o sistema de saúde garante a desparasitação regular das crianças e talvez a prevalência de infeções ativas por helmintas seja relativamente baixa.<sup>151</sup>

Um outro aspeto a ter de ser considerado tem a ver com a intensidade da infeção, isto é, a carga parasitária. Por exemplo, um estudo realizado no Brasil, com crianças dos 2 aos 10 anos, residentes em área urbana e de baixo nível socioeconómico, mostrou que infeção com baixa carga parasitária de *Ascaris lumbricoides* era um fator de proteção para asma e seus sintomas, enquanto que a infeção com alta carga parasitária se revelou como fator de risco para asma e se associou a uma elevada prevalência da doença assim como dos seus sintomas entre estas crianças.<sup>139</sup> Também os autores de uma revisão sistemática e meta-análise realizada com trinta estudos observacionais encontraram uma relação inversa entre a asma e infeção por *Ancilostomas* (predominantemente pelo *Necator americanus*), na presença de infeção intensa.<sup>152</sup>

Também o tipo de helminta pode ter efeitos diferentes em termos de associação com atopia e asma. A mesma meta-análise acima referida chegou à conclusão de que enquanto a infeção por *Ascaris lumbricoides* parecia estar associada a um aumento do risco de asma, a infeção por *Trichuris trichiura* não demonstrou efeito significativo.<sup>152</sup> Dois estudos realizados no Uganda, um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado com placebo com 2.507 gestantes e 1.215 crianças (seus filhos), seguidos durante nove anos, tendo sido submetidos a tratamento anti-helmíntico pré-natal e nos primeiros anos de vida, concluiu que o efeito do tratamento não mostrou qualquer relação com a pieira nem com a atopia,<sup>153</sup> enquanto que o outro estudo transversal mostrou fraca evidência na relação inversa entre infeção helmíntica e doenças alérgicas, mas mostrou haver forte evidência que crianças parasitadas com certos helmintas estavam mais propensas a terem atopia.<sup>154</sup> Também um estudo realizado em área rural na Etiópia com crianças de 5 aos 14 anos revelou que a prevalência de atopia era significativamente maior entre as crianças infetadas por parasitas intestinais, enquanto que o hábito de cortar as unhas se revelou como um fator protetor para atopia. Por outro lado, o uso regular de sabão na higiene, o nível de rendimento familiar, o local de residência e a desparasitação não mostraram qualquer efeito significativo.<sup>128</sup> Porém, um outro estudo caso-controlo realizado com crianças ugandesas dos 5 aos 17 anos, mostrou não haver relação significativa entre asma e infeção com qualquer espécie de helmintas.<sup>130</sup>

Como podemos observar há já um considerável número de estudos que sustentam cada vez mais que as infeções por helmintas induzem mecanismos imunoreguladores, quer seja de estimulação quer seja de supressão, modificando a

resposta imunitária do hospedeiro.<sup>155,156</sup> Assim, são necessários estudos longitudinais, de coorte de nascimento, para aprofundar estes aspetos.

## Capítulo 2

### Objetivos

#### 2.1. Geral

Estudar as prevalências da asma e doenças alérgicas, fatores ambientais e características clínicas, em crianças e adolescentes, de duas províncias de Angola.

#### 2.2. Específicos

2.2.1. Determinar a prevalência e características clínicas da asma e doenças alérgicas, nomeadamente rinite e eczema, em crianças de 6 e 7 anos e 13 e 14 anos da província de Luanda.

2.2.2. Caracterizar os fatores de risco incluindo ambientais, para asma, destas crianças na província de Luanda.

2.2.3. Avaliar o perfil das sensibilizações alérgicas e sua relação com a asma, rinite alérgica e eczema atópico, assim como a sua relação com a infeção por helmintas, em crianças de 5 a 14 anos da província do Bengo.

2.2.4. Determinar a prevalência da infeção por helmintas e sua relação com a asma e doenças alérgicas, nomeadamente rinite e eczema, em crianças de 5 a 14 anos da província do Bengo.

2.2.5. Avaliar a evidência atual, através de uma revisão sistemática e meta-análise, acerca de uma eventual associação entre infeção por helmintas e a expressão de atopia e doenças alérgicas, em termos mundiais.



## Capítulo 3

### Contextualização geral das metodologias

A presente tese é composta por quatro estudos e um protocolo para uma revisão sistemática. Com estes estudos tentámos inicialmente estudar a prevalência da asma e doenças alérgicas, nomeadamente a rinite alérgica e o eczema atópico em crianças e adolescentes de duas regiões diferentes de Angola, assim como alguns fatores ambientais envolvidos. Entre os fatores de risco para as doenças alérgicas estudámos também a prevalência das sensibilizações alérgicas e das infeções parasitárias por helmintas e sua relação com a asma, rinite alérgica e eczema atópico. Portanto realizámos:

Dois estudos transversais onde avaliámos as prevalências de asma, rinite e eczema em crianças de 6 e 7 anos e de 13 e 14 anos na província de Luanda, capital de Angola, onde a maioria da população é residente em área urbana, com melhor nível socioeconómico e melhor rendimento familiar.

Dois estudos também transversais onde o foco principal foi a avaliação dos perfis de sensibilização alérgica e a relação da infeção por helmintas com a asma e atopia em crianças dos 5 aos 14 anos residentes em área urbana e rural, na província do Bengo, região eminentemente agrícola, onde a prevalência de infeção por helmintas é moderadamente elevada e a maioria da população tem nível de escolaridade, socioeconómico e rendimento familiar menor.

Por último, realizámos um protocolo e, em seguida, a revisão sistemática e meta-análise sobre uma eventual associação entre a infeção por helmintas, atopia e doenças alérgicas no contexto mundial.

#### 3.1. Tipos e área dos estudos

Foram realizados quatro estudos transversais e um protocolo seguido de uma revisão sistemática e meta-análise.

Os estudos transversais foram realizados em duas províncias de Angola que apesar de estarem muito próximas, têm condições de habitabilidade e socioeconómicas diferentes. A província de Luanda, que é a capital de Angola, é mais industrializada, a população vive maioritariamente em região urbana, o nível socioeconómico e de

escolaridade é maior comparando com a província do Bengo, que é menos industrializada e mais relacionada com ambiente rural, com menos condições quer de saneamento básico, como, socioeconómicas e de acesso aos cuidados de saúde. No Bengo, o estudo foi realizado em área rural e em área urbana, porém com características semi-rurais.

O protocolo da revisão sistemática sobre a associação entre a presença de infeção por helmintas e a expressão de atopia e doenças alérgicas em todo o mundo foi realizado de acordo com as diretrizes PRISMA, para esse tipo de estudos. Seguidamente, efetuou-se a revisão sistemática e meta-análise.

### **3.2. Amostra**

Estudámos crianças e adolescentes dos 5 aos 14 anos, cujos pais e encarregados de educação concordaram em participar do estudo e assinaram o consentimento informado, livre e esclarecido e que não tinham nenhum critério de exclusão.

Nos estudos transversais em que avaliámos as prevalências de asma, rinite e eczema, a amostra foi constituída por mais de três mil crianças e mais de três mil adolescentes, obedecendo à metodologia do ISAAC. A nossa amostra total foi constituída por 7.231 crianças e adolescentes dos 5 aos 14 anos.

### **3.3. Questionários**

A recolha dos dados foi efetuada através do preenchimento dos questionários do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* para crianças e adolescentes, específico para asma, rinite alérgica, e eczema atópico, e com questões demográficas e ambientais de acordo com a versão traduzida e validada em português. Este método utiliza um questionário escrito que é obrigatório e um vídeo-questionário (opcional) onde são avaliados sintomas relacionados com a asma, rinite alérgica e eczema atópico. O método tornou-se de fácil aplicação, tendo sido validado em vários países, e em diversas línguas inclusive para o português, confirmando sua aplicabilidade e reprodutibilidade, e passou a ser utilizado em todo mundo.<sup>6,7</sup> No ISAAC, não se usa diagnóstico médico prévio de asma como relevante para o diagnóstico desta patologia pois a asma é definida com base na presença de sibilância nos últimos 12 meses denominada de asma actual.<sup>73</sup> Nos nossos estudos, não usámos o vídeo-questionário devido a limitações técnicas e de recursos nas escolas selecionadas.

Para o estudo do Bengo, foi adicionado um questionário envolvendo dados sobre infeção por helmintas (incluindo perguntas sobre tempo desde a infeção, se aguda ou crónica, desparasitações efetuadas e outros aspetos), acesso a assistência

médica e história de tratamentos prévios. Este questionário também escrito e validado em português, tem sido usado em outros estudos epidemiológicos, confirmando a sua aplicabilidade.

A aplicação dos questionários foi efetuada por uma equipa de médicos e pesquisadores, com treino específico para a aplicação destes questionários, seguindo a metodologia do ISAAC.

### 3.4. Definições usadas nos estudos

**Asma** foi definida pela presença de pieira nos últimos 12 meses.

**Rinite alérgica** foi definida pela presença de crises de espirros, secreções ou obstrução nasal não associada a gripe nos últimos 12 meses.

**Eczema atópico** foi definido pela presença de lesões cutâneas pruriginosas nos últimos 12 meses.

**Atopia** foi definida pela positividade dos testes cutâneos por picada, para qualquer um dos aeroalergénios testados.

**Infeção helmíntica** foi definida pela presença de helmintas nas fezes sob a forma de vermes adultos, segmentos de vermes, ovos e larvas.

**Carga parasitária** foi definida pela classificação da OMS de acordo com o tipo de helminta, em leve, moderada e alta, sendo que para o *A. lumbricoides* de 1 a 4.999, de 5.000 a 49.999 e a partir de 50.000 ovos por grama de fezes (OPG) foi considerada leve, moderada e alta respetivamente; para o *T. trichiura* de 1 a 999, de 1.000 a 9.999 e a partir de 10.000 OPG, foi considerada leve, moderada e alta, respetivamente; para os Ancilostomas de 1 a 1.999, de 2.000 a 3.999 e a partir de 4.000 OPG, foi considerada leve, moderada e alta, respetivamente.<sup>157</sup>

### 3.5. Exame parasitológico das fezes

Os exames laboratoriais para o diagnóstico das infeções parasitárias são geralmente realizados através do exame parasitológico das fezes. As técnicas laboratoriais são de baixo custo, de fácil execução e relativamente rápidas na sua execução e são capazes de demonstrar a presença dos parasitas nas formas de ovos, cistos e larvas, através da microscopia ótica.<sup>158</sup> As técnicas coproscópicas são divididas em dois grupos, as qualitativas e as quantitativas. As técnicas qualitativas são realizadas com maior facilidade e rapidez e são utilizadas na deteção de ovos, larvas de helmintas e cistos de protozoários, mas somente informam a presença ou ausência do parasita.<sup>157</sup> Atualmente são comercializados kits específicos, padronizados como, por exemplo, o *ParasiTrap*®.

As técnicas quantitativas, para além de detetarem a presença do parasita, determinam o número de ovos por grama de fezes (OPG) no material examinado. O método quantitativo internacionalmente recomendado pela OMS é o *Kato-Katz*, pois é o de melhor custo, mais prático e apresenta sensibilidade similar ou melhor do que as demais técnicas quantitativas. O método *Kato-Katz* permite a deteção do parasita e a classificação da intensidade da infeção parasitária de acordo com o número de OPG de fezes detetado, podendo ser considerada como leve, moderada e alta.<sup>157</sup>

No nosso estudo, realizámos o método de concentração (qualitativo) *ParasiTrap*® e o método quantitativo *Kato-Katz*, em cada uma das amostras de fezes colhidas. Limitações logísticas impediram a colheita de mais de uma amostra de fezes de cada criança que participou no estudo, sendo os nossos resultados de apenas uma amostra de fezes. Baseamo-nos num estudo retrospectivo com amostras de fezes recolhidas durante 200 dias consecutivos para comparar a prevalência de infeção parasitária entre a primeira e segunda amostra, que não encontrou diferenças significativas após examinar a segunda amostra, concluindo que prevalências de análises de uma única amostra de fezes têm tido precisão adequada para pesquisar a maioria das infeções por parasitas intestinais.<sup>159</sup>

### **3.6. Testes alérgicos cutâneos por picada**

A importância dos Testes alérgicos Cutâneos por Picada (TCP) é realçada pela existência de uma forte associação entre a positividade destes e a presença de asma, rinite e outras doenças alérgicas. A história clínica detalhada é importante para identificar a exposição a alérgenos relacionados com a asma, sintomas característicos de manifestações alérgicas, assim como história de atopia pessoal ou familiar. Portanto essas informações contribuem para o diagnóstico da asma, mas principalmente para a conduta terapêutica, quer conservadora como a evicção aos alérgenos, quer como a imunoterapia. Contudo, a presença de uma alergia mediada pela IgE, isto é, de sensibilização alérgica atópica tem de ser confirmada através da realização de testes *in vivo* (TCP) ou *in vitro* (determinação da concentração sérica de IgE específica). Os TCP devem ser realizados com extratos biologicamente padronizados. É importante realçar que o resultado positivo dos testes alérgicos, não pode ser a única base para o diagnóstico de uma doença alérgica atópica, ou seja o diagnóstico de atopia e de sua expressão clínica depende da conjugação dos elementos clínicos com os laboratoriais.<sup>2</sup>

### **3.7. Função respiratória**

As medidas objetivas da função pulmonar através da espirometria ou da medida do pico de fluxo expiratório (PEF), são importantes não só para confirmação

diagnóstica, mas também para avaliação da gravidade da asma e da resposta ao tratamento.<sup>48</sup> Devido à sua simplicidade técnica, o seu baixo custo e uma fácil avaliação, a medida do PEF é utilizada nos estudos epidemiológicos. O PEF representa o fluxo máximo gerado durante uma expiração forçada, realizada com máxima intensidade, partindo do nível máximo de insuflação pulmonar, ou seja, da capacidade pulmonar total. É considerado um indicador indireto da obstrução das grandes vias aéreas, e é afetado pelo grau de insuflação pulmonar, pela elasticidade torácica e musculatura abdominal e pela força muscular do doente/participante.<sup>44</sup> O valor do PEF pode ser medido através de medidores portáteis, de manuseio relativamente simples, porém, uma vez que é uma técnica dependente do esforço, é importante a colaboração do doente/participante.<sup>45</sup> Existem valores de referência internacionais para as medidas do PEF em relação a idade, estatura e sexo que, se estiverem abaixo de 80% do valor predito, se considera haver obstrução no momento da medição. Contudo, embora a asma atinja principalmente as pequenas vias aéreas, o PEF só se altera quando a obstrução é mais acentuada, ou seja após um aumento importante na resistência das vias aéreas.<sup>160,161</sup> Apesar desta limitação, vários estudos reforçam a importância da medida do PEF no manuseio de doentes asmáticos, principalmente em crianças.<sup>161-163</sup>



## Capítulo 4

### Resultados

#### 4.1. Estudo 1

#### Prevalência da asma, rinite alérgica e eczema em escolares de 6-7 anos, de Luanda, Angola

##### Introdução

A asma está associada a uma sobrecarga relevante da doença em todo mundo, que ainda continua a aumentar.<sup>164,1</sup> O Estudo Internacional sobre Asma e Doenças Alérgicas na Infância “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC*”, realizado em duas fases (fase I e III), separadas com intervalos de 5 a 7 anos, foi implementado em vários centros em todo mundo. Embora houvesse diferenças nos valores de prevalência da asma, rinite e eczema entre os países participantes, a prevalência da asma nas crianças foi aumentando, particularmente em países com baixa prevalência na fase I e que incluía principalmente países desenvolvidos.<sup>74,75</sup>

Dados epidemiológicos sobre crianças em África são escassos, mas a análise global do ISAAC e outros relatórios mostraram que a prevalência da asma em crianças de 6 e 7 anos é em média, de cerca de 10%.<sup>1,165</sup> Os valores de prevalência da asma variam significativamente em África: 16% no Botswana,<sup>166</sup> 13,3% em Moçambique,<sup>167</sup> 11,1% na África do Sul,<sup>91</sup> 9% no Senegal,<sup>168</sup> e 4,8% na Nigéria.<sup>74</sup> Além disso, um aumento da prevalência da doença foi detetado entre as fases I e III, como reportado na Nigéria com valores crescentes de 4,8% a 5,6%,<sup>74,169</sup> e os países africanos tiveram uma proporção elevada de crianças que reportaram sintomas de asma severa.<sup>1,76</sup>

Em Angola, a asma é uma das principais causas de atendimento de crianças nos serviços de urgência. No entanto, embora anteriormente haja um estudo sobre a prevalência da asma e doenças alérgicas em adolescentes angolanos,<sup>170</sup> não foi realizado nenhum estudo em crianças. Assim, decidimos estudar a prevalência da asma e doenças alérgicas em crianças de 6 e 7 anos, em Luanda.

## Métodos

### Amostra e desenho do estudo

Estudo observacional, transversal realizado na província de Luanda, Angola entre agosto e outubro de 2014 e março e maio de 2015, com crianças em idade escolar de 6 e 7 anos. A província de Luanda é a capital de Angola e é constituída por sete municípios, sendo 97,5% de área urbana. Em Luanda, 46 (8,3%) escolas públicas primárias foram selecionadas aleatoriamente de um total de 552 escolas, obedecendo os critérios do ISAAC que são analisar pelo menos 3.000 crianças.<sup>6,7</sup> Crianças e pais ou encarregados de educação foram classificados em termos sociodemográficos como de baixa, média e alta renda em conformidade com os critérios do Inquérito de Indicadores Múltiplos e de Saúde (IIMS) de Angola 2015-2016.

### Questionários

Foi usado o questionário do ISAAC, na sua versão traduzida e validada em português,<sup>6,7,171</sup> com perguntas sobre sintomas de asma, rinite alérgica e eczema, que foi preenchido pelos pais ou encarregados de educação das crianças. Também usámos o questionário do ISAAC fase III, sobre exposição ambiental e fatores de risco.<sup>6,7</sup> Todas as perguntas e explicações foram efetuadas em português.

*Asma atual* foi definida na resposta afirmativa a seguinte pergunta “o seu filho teve pieira ou aperto no peito nos últimos 12 meses?”.<sup>6,7</sup> Os pais também responderam as perguntas sobre o número de episódios de pieira, se havia interferência durante o sono e limitação na conversa durante as crises, se tinham episódios de pieira durante ou após o exercício físico e tosse noturna, nos últimos 12 meses.

*Rinite* foi definida na presença de crises de espirros, rinorreia ou obstrução nasal, na ausência de gripe, nos últimos 12 meses e *rinocconjuntivite* na presença de sintomas de rinite e conjuntivite.<sup>6,7</sup> Os pais também responderam se os sintomas interferiam nas atividades diárias dos seus filhos e se alguma vez os seus filhos tinham tido “febre dos fenos”.

*Eczema* foi considerado se os pais reportaram a presença de lesões cutâneas com prurido que apareciam e desapareciam, nos últimos 12 meses.<sup>6,7</sup> Questões adicionais foram respondidas sobre a existência destas lesões em áreas específicas do corpo, com que idade elas apareceram pela primeira vez e por último se estas interferiam no sono.

O questionário sobre exposição ambiental incluiu perguntas sobre o combustível usado para cozinhar, o tipo de aparelho para refrescar o ar dentro de casa, a frequência da passagem de camiões na rua onde viviam, a presença de gato e cão em casa, a exposição passiva das crianças ao fumo do tabaco, o uso de antibióticos no

primeiro ano de vida das crianças, o uso frequente do paracetamol, a amamentação e o número de irmãos que viviam em casa.

### **Medida da função pulmonar pelo Pico de Fluxo Expiratório (Debitometria)**

A medida do pico de fluxo expiratório (PEF) foi realizada com um debitómetro (*Mini-Wright Peak Flow Meter, Clement-Clarke, Harlow, UK*) em todas as crianças com sintomas de asma atual. Crianças com sintomas e sinais de doença respiratória infecciosa aguda foram excluídas. Foram realizadas três medidas com a criança sentada, sendo o maior valor considerado para análise desde que o coeficiente de variação fosse inferior a 5%. Como não temos valores de referência do PEF para crianças angolanas, usámos valores de referência das crianças nigerianas em idade escolar<sup>172</sup> para calcular a percentagem dos valores de referência preditos e comparar com os intervalos dos valores de referência (acima de 80%, entre 50 e 80% ou abaixo de 50%).

Definimos *asma atual confirmada*, quando os sintomas de asma atual estavam associados aos valores de PEF abaixo de 80% do predito.

### **Altura e peso**

A altura de cada criança foi medida com o estadiómetro portátil de 200cm, com precisão de 0,1cm (*SECA 123, Hamburg, Germany*) e registada em centímetros. A medição foi realizada com os braços estendidos ao longo do corpo e encostados pela parte posterior do corpo ao estadiómetro (posição horizontal de *Frankfurt*). O peso foi medido com uma balança portátil com a capacidade de 150kg e precisão de 0,1kg (balança digital *SECA 780, Hamburg, Germany*) e os valores obtidos, registados em quilogramas. Para ambas medições, as crianças posicionaram-se em pé, com os braços estendidos ao longo do corpo e descalças.

### **Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC)**

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado com a fórmula universal: peso (em kg/m<sup>2</sup>). Como em Angola não há valores de referência do IMC as crianças foram classificadas como “abaixo do peso”, “peso normal”, “acima do peso” ou “obeso” de acordo com os valores definidos para o IMC da Organização Mundial da Saúde.<sup>173</sup>

### **Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Ministério da Saúde de Angola e da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Portugal. Foi autorizado pela Delegação Provincial de Educação de Luanda, Angola e pelos Diretores das escolas selecionadas. Todos os pais ou encarregados de educação

receberam informações e explicações sobre o estudo, em reuniões coletivas, presenciais nas escolas e os que concordaram em participar, assinaram o consentimento informado escrito.

### **Análise estatística**

Os dados foram analisados no programa estatístico *Software Package for Social Sciences* (SPSS) versão 24.0<sup>®</sup>. A estatística descritiva foi usada para analisar frequências, percentagens, médias e desvios padrão. Os valores de prevalência foram estimados pela divisão dos números de respostas positivas às questões selecionadas para o diagnóstico, pelo número de questionários válidos. A comparação de proporções foi efetuada através do teste do Qui-quadrado ou do teste Exato de *Fisher*, quando o primeiro não se mostrou apropriado. Os *Odds ratios* (ORs) foram calculados para caracterizar o papel dos fatores ambientais como possíveis fatores de risco para asma. Foi desenvolvido um modelo de regressão logística usando a função de ligação *logit*. Para as variáveis categóricas a situação “normal” foi definida como a categoria de referência e os *odds* foram estimados para outras categorias contra a categoria de referência. A qualidade e pressupostos do modelo foram verificados com os testes *Omnibus* (rácio de verossimilhanças) e *Hosmer-Lemeshow*, bem como pela análise de resíduos e *outliers*. Também foi realizada análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Um teste de hipóteses foi considerado significativo quando o respetivo valor de prova não excedeu 0,05.

## **Resultados**

### **Dados demográficos**

Todos os diretores das 46 escolas selecionadas autorizaram a realização do estudo. A amostra final incluiu 4.505 crianças cujos pais receberam informações e questionários. Destes, 83 pais não devolveram os questionários (taxa de resposta de 98%) e 1.342 questionários foram excluídos por estarem incompletos ou mal preenchidos. Assim, obtivemos 3.080 questionários válidos (taxa de resposta de 68,3%). Não houve nenhuma concentração de não respondedores ou respondedores dos questionários inválidos em qualquer escola específica ou conjunto de escolas. Dos 3.080 questionários válidos, 1.608 (52,2%) foram raparigas e 1.472 (47,8% foram rapazes (Tabela 1). A distribuição de sexo e idade foi semelhante nos não respondedores ou respondedores com questionários inválidos. Todas as crianças que participaram no estudo viviam em área urbana. O município da Quissama foi excluído porque a maioria dos pais ou encarregados de educação eram analfabetos. Em termos sociodemográficos, um pouco mais de 40% das crianças (1.241) pertencia a classe social

baixa, considerando que a maioria pertencia às classes sociais média e alta. Embora apenas cerca de 23% das mães tivessem ensino superior ou universitário, houve uma proporção significativa de mães com nível de escolaridade primário ou secundário.

**Tabela 1. Dados sociodemográficos do estudo de crianças de 6 e 7 anos de Luanda, Angola**

Parâmetro	Total
Rapazes: Raparigas – n (%)	1472 (47,8%): 1608 (52,2%)
Urbano: Rural – n (%)	100:0
Municípios habitacionais – n (%)	
Luanda	2036 (66,0%)
Belas	350 (11,4%)
Cacuaco	104 (3,4%)
Viana	153 (5,2%)
Icolo e Bengo	65 (2,1%)
Cazenga	372 (12,1%)
Rendimento e classe social – n(%)	
Alta	692 (22,5%)
Média	1147 (37,2%)
Baixa	1241 (40,3%)
Escolaridade dos pais – n(%)	
Ensino primário (até 4 anos)	1143 (37,1%)
Ensino médio (até 10 anos)	1220 (39,6%)
Ensino superior (até 14 anos)	717 (23,3%)

### Prevalência dos sintomas da asma

Das 3.080 crianças incluídas no estudo, cerca de 24% dos pais reportaram que seus filhos tiveram alguma vez na vida episódios de pieira (Tabela 2). Contudo, 485 crianças tinham tido pieira nos últimos 12 meses, indicando uma prevalência de asma atual de 15,7% (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 14,5;17,1%), sem diferenças significativas entre rapazes e raparigas. Apenas cerca de 7% das crianças referiram que tiveram pieira durante ou após o exercício físico, mas 26,4% reportaram episódios de tosse seca noturna, não associada a infecção respiratória nos últimos 12 meses (Tabela 2).

A prevalência de “pieira alguma vez”, “pieira com o exercício físico nos últimos 12 meses” e tosse noturna nos últimos 12 meses”, foi significativamente superior em rapazes em relação a raparigas.

Das 485 crianças com asma atual, apenas 37 (7,6%) eram seguidas regularmente por pediatria devido aos sintomas de asma e 268 (55,2%) tinham sido observadas mais de uma vez nos serviços de urgência e ocasionalmente medicadas com beta-2 agonista de curta ação.

### Prevalência de rinite

A prevalência de rinite foi de 19% (IC 95%: 17,7;20,5%; n=586) e a de rinoconjuntivite foi de 10% (IC 95%: 9,0;11,1%; n=309), (Tabela 2). Os sintomas de rinite interferiram nas atividades diárias em apenas 4,5% das crianças. Cerca de 15%

das crianças tiveram “febre dos fenos” alguma vez. Não foram observadas diferenças significativas entre sexos em relação aos sintomas de rinite ou rinoconjuntivite.

### Prevalência de eczema

A presença de lesão pruriginosa cutânea ou eczema “alguma vez” foi reportada em cerca de 22% das crianças (Tabela 2) e 18,4% das crianças (IC 95%: 17,0;19,8%; n=586) tiveram essas lesões nos últimos 12 meses. As lesões afetaram áreas específicas do corpo em 11,4% das crianças e desapareciam temporariamente em cerca de 11% destas. Os sintomas cutâneos interferiam no sono em apenas 3,5% das crianças. Não foram observadas diferenças significativas entre sexos em relação a prevalência dos sintomas de eczema.

**Tabela 2. Prevalência de asma, rinite e eczema**

	Total (n)	%	F(n)	%	M(n)	%	<i>p value</i>
<b>Asma</b>							
Pieira alguma vez	742	23,5	354	22,0	370	25,1	0,041
Pieira nos últimos 12 meses	485	15,7	283	14,8	247	16,8	0,132
Asma alguma vez	558	18,1	271	16,9	287	19,5	0,057
Pieira induzida pelo exercício nos últimos 12 meses	227	7,4	99	6,2	128	8,7	0,007
Tosse noturna nos últimos 12 meses	812	26,4	388	24,1	424	28,8	0,003
<b>Rinite</b>							
Espirros, secreção ou congestão nasal alguma vez	692	22,5	352	21,9	340	23,1	0,423
Espirros, secreção ou congestão nasal nos últimos 12 meses	586	19,0	294	18,3	292	19,8	0,273
Rinoconjuntivite nos últimos 12 meses	309	10,0	149	9,3	160	10,9	0,139
Interferência nas atividades nos últimos 12 meses							
Nenhuma ou pouca	2941	95,5	1540	95,8	1401	95,2	0,427
Mais ou menos ou muita	139	4,5	68	4,2	71	4,8	
Febre dos fenos alguma vez	464	15,1	230	14,3	234	15,9	0,217
<b>Eczema</b>							
Lesão pruriginosa alguma vez	671	21,8	347	21,6	324	22,0	0,772
Lesão pruriginosa nos últimos 12 meses	568	18,4	296	18,4	272	18,5	0,960
Prurido nas áreas de flexão	315	11,4	178	11,1	173	11,8	0,547
Prurido antes dos 2 anos	184	6,0	88	5,5	96	6,5	0,221
Prurido entre os 2 e 4 anos	188	6,1	95	5,9	93	6,3	0,635
Prurido com 5 ou mais anos	196	6,4	116	7,2	80	5,4	0,043
Desaparecimento das lesões nos últimos 12 meses	337	10,9	181	11,3	156	10,6	0,559
Interferência no sono nos últimos 12 meses	107	3,5	59	3,7	48	3,3	0,532
Eczema alguma vez	450	14,6	239	14,9	211	14,3	0,679

### Sintomas respiratórios e função pulmonar em crianças com asma atual

Das 485 crianças que reportaram asma atual, a maioria (74,2%) tiveram apenas um a três episódios de pieira (Tabela 3). Porém, cerca de 11% reportaram mais de 12 episódios e 22,1% das crianças acordaram durante a noite mais de uma vez por semana, por causa dos episódios de pieira. Além disso, cerca de 27% das crianças tiveram episódios de pieira que interferiam na conversa, 34% tiveram episódios de pieira durante ou após o exercício físico e 71% das crianças reportaram tosse seca durante a noite. Finalmente, a medida do PEF, mostrou que uma grande proporção de crianças (47,3%; 229) tiveram grau moderado de obstrução e cerca de 3% (16 crianças) tiveram obstrução severa (Tabela 3), confirmando a presença de asma em 50% das crianças que reportaram sintomas nos últimos 12 meses, sugerindo uma prevalência confirmada de asma de 8,0% (IC 95%: 7,0;9,0%).

**Tabela 3. Características clínicas da asma nas crianças com sintomas de asma (pieira nos últimos 12 meses; n = 485)**

	Total(n)	%	F(n)	%	M(n)	%	p value
Episódios de pieira nos últimos 12 meses							
1 – 3	360	74,2	180	75,6	180	72,9	0,488
4 – 12	72	14,8	36	15,1	36	14,6	0,864
> 12	53	10,9	22	9,2	31	12,6	0,243
Interferência durante o sono nos últimos 12 meses							
< 1 / semana	244	50,3	126	52,9	118	47,8	0,255
≥ 1 / semana	107	22,1	53	22,3	54	21,9	0,914
Interferência na conversa nos últimos 12 meses	130	26,8	65	27,3	65	26,3	0,805
Asma alguma vez	261	53,8	122	51,3	139	56,3	0,268
Pieira induzida pelo exercício nos últimos 12 meses	167	34,4	71	29,8	96	38,9	0,036
Tosse noturna nos últimos 12 meses	345	71,1	163	68,5	182	73,7	0,207
Valores do PEF (% do predito)							
> 80%	239	49,4	99	41,8	140	56,7	0,003
50 – 80%	229	47,3	127	53,6	102	41,3	
< 50%	16	3,3	11	4,6	5	2,0	

### Influência dos sintomas de rinite sobre os sintomas de asma

Entre as 485 crianças com asma atual, a presença de rinite nos últimos 12 meses esteve significativamente associada a um maior número de episódios de tosse noturna ( $p < 0,001$ ; Tabela 4). De facto, ter sintomas de rinite aumentou o risco de ter episódios de pieira e distúrbios durante o sono em cerca de duas vezes e episódios de tosse seca noturna em cerca de quatro vezes (*Odds ratio*).

**Tabela 4. Associação entre a presença de rinite nos últimos 12 meses e os parâmetros clínicos da asma em crianças com sintomas de asma (episódios de pieira nos últimos 12 meses; n = 485)**

	Rinite nos últimos 12 meses		Odds ratio (IC 95%)	p value
	Sim	Não		
Episódios de pieira nos últimos 12 meses				
<4	189	171	1	
4-12	49	23	1,93 (1,13;3,30)	0,017
>12	29	24	1,09 (0,61;1,95)	0,763
Episódios de interferência no sono nos últimos 12 meses				
<1/semana	143	101	1	
≥ 1/semana	72	35	1,45 (0,90;2,34)	0,125
Tosse noturna nos últimos 12 meses				
Não	42	98	1	
Sim	225	120	4,38 (2,86;6,69)	<0,001
Valores do PEF (% do predito)				
> 80%	137	102	1	
50 – 80%	123	106	0,86 (0,60;1,24)	0,191
< 50%	6	10	0,45 (0,16;1,27)	0,130

Por cada variável categórica, a situação “normal” foi definida como a categoria de referência e os odds foram estimados para outras categorias contra a categoria de referência.

### Fatores de risco para asma

A presença de rinite ou eczema atual, o uso do ar condicionado do tipo *Split* como sistema de refrigeração do ar no domicílio, a toma excessiva de paracetamol, o uso de antibióticos no primeiro ano de vida, a passagem frequente de camiões na rua do domicílio, a presença de animais em casa durante a gravidez ou durante o primeiro ano de vida das crianças e o tabagismo ativo da mãe durante a infância, assim como o número de fumadores em casa estavam significativamente associados com a presença de asma, usando a análise univariada, enquanto que ter ventoinha para refrescar a ar em casa, ter um grande número de irmãos em casa e ter sido amamentado reduziu significativamente o risco de asma e o uso de fogão elétrico para cozinhar teve um efeito protetor significativo (Tabela 5).

**Tabela 5. Fatores de risco para asma provável (pieira nos últimos 12 meses)**

Fatores de risco	Total	%	(+) Pieira 12 M	%	(-) Pieira 12 M	%	Odds ratio (IC 95%) Regressão logística	p value <sup>a</sup>
Rinite nos últimos 12 meses								
Não	2494	81,0	218	44,9	2276	87,7	1	
Sim	586	19,0	267	55,1	319	12,3	8,74 (7,06;10,82)	<0,001
Lesão pruriginosa nos últimos 12 meses								
Não	2512	81,6	282	58,1	2230	85,9	1	<0,001
Sim	568	18,4	203	41,9	365	14,1	4,40 (3,56;5,44)	
Combustível utilizado no domicílio para cozinhar								
Eletricidade								
Não	2940	95,5	471	97,1	2469	95,1	1	0,059
Sim	140	4,5	14	2,9	126	4,9	0,58 (0,33;1,02)	

Continua. Página seguinte

**Continuação. Tabela 5**

Fatores de risco	Total	%	(+) Pieira 12 M	%	(-) Pieira 12 M	%	Odds ratio (IC 95%) Regressão logística	p value <sup>a</sup>
Gás								
Não	5	0,2	0	0	5	0,2		-
Sim	3075	99,8	485	100	2590	99,8	-	
Carvão								
Não	2701	87,7	430	88,7	2271	85,5	1	0,481
Sim	379	12,3	55	11,3	324	12,5	0,90 (0,66;1,22)	
Outro								
Não	3080	100	485	100	2595	100		-
Sim	0	0	0	0	0	0	-	
Sistema de refrigeração no domicílio								
Ar condicionado do tipo <i>Split</i>								
Não	1943	63,1	207	42,7	1736	66,9	1	<0,001
Sim	1137	36,9	278	57,3	859	33,1	2,71 (2,23;3,31)	
Ar condicionado de janela								
Não	2513	81,6	409	84,3	2104	81,1	1	
Sim	567	18,4	76	15,7	491	18,9	0,80 (0,61;1,04)	0,091
Ventoinha								
Não	1511	49,1	295	60,8	1216	46,9	1	<0,001
Sim	1569	50,9	190	39,2	1379	53,1	0,57 (0,47;0,69)	
Outro								
Não	3080	100	485	100	2595	100		-
Sim	0	0	0	0	0	0	-	
Nenhum								
Não	2885	93,7	463	95,5	2422	93,3	1	0,079
Sim	195	6,3	22	4,5	173	6,7	0,67 (0,42;1,05)	
Frequência da toma de paracetamol								
Nunca	406	13,2	15	3,1	391	15,1	1	
≥uma vez/ano	1050	34,1	138	28,5	912	35,2	3,94 (2,29;6,81)	<0,001
≥uma vez/mês	1621	52,7	332	68,5	1289	49,7	6,71 (3,93;11,40)	
Uso de antibióticos								
Não	909	29,5	76	15,7	833	32,1	1	
Sim	2171	70,5	409	84,3	1762	67,9	2,54 (1,97;3,29)	<0,001
Amamentação								
Não	150	4,9	34	7,0	116	4,5	1	
Sim	2930	95,1	451	93,0	2479	95,5	0,62 (0,42;0,92)	<0,001
Nº de irmãos								
Média ± DP	2,6±2,2	-	2,3±1,9	-	2,7±2,3	-	-	0,018
Mediana (amplitude)	2(0-18)		2(0-10)		2(0-18)		0,93 (0,89;0,97)	
Frequência da passagem de camiões na rua do domicílio								
Nunca	420	13,6	55	11,3	365	14,1	1	0,002
Raramente	1617	52,5	229	47,2	1388	53,5	1,10 (0,80;1,50)	
Frequente durante o dia	708	23,0	140	28,9	568	21,9	1,64 (1,17;2,30)	0,574
Quase o dia todo	335	10,9	61	12,6	274	10,6	1,48 (0,99;2,20)	0,004
Animais no domicílio								
Gato (primeiro ano de vida)								
Não	2899	94,1	456	94,0	2443	94,1	1	
Sim	181	5,9	29	6,0	152	5,9	1,02 (0,68;1,54)	0,054
Gato (últimos 12 meses)								
Não	2894	94,0	449	92,6	2445	94,2	1	
Sim	186	6,0	36	7,4	150	5,8	1,31 (0,90;1,91)	0,917

**Continua. Página seguinte**

**Continuação. Tabela 5**

Fatores de risco	Total	%	(+) Pieira 12 M	%	(-) Pieira 12 M	%	Odds ratio (IC 95%) Regressão logística	p value <sup>a</sup>
Cão (primeiro ano de vida)							1	
Não	2196	71,3	339	69,9	1857	71,6		
Sim	884	28,7	146	30,1	738	28,4	1,08 (0,88;1,34)	0,165
Cão (últimos 12 meses)							1	
Não	2037	66,1	313	64,5	1724	66,4		
Sim	1043	33,9	172	35,5	871	33,6	1,09 (0,89;1,33)	0,457
Animais (primeiro ano de vida)							1	
Não	2834	92,0	429	88,5	2405	92,7		
Sim	246	8,0	56	11,5	190	7,3	1,65 (1,21;2,27)	0,417
Animais (durante a gravidez)							1	
Não	2816	91,4	425	87,6	2391	92,1		
Sim	264	8,6	60	12,4	204	7,9	1,66 (1,22;2,25)	0,002
Tabagismo							1	
Mãe							1	
Não	3034	98,5	473	97,5	2561	98,7		
Sim	46	1,5	12	2,5	34	1,3	1,91 (0,98;3,72)	0,001
Mãe: número de cigarros/dia							1	
Média ± DP	7,4±5,8	95,6	7,4±4,9	93,8	7,4±6,2			
Mediana (amplitude)	5(1-24)	4,4	6,5(2-16)	6,2	5(1-24)			
Pai							1	
Não	2945	-	455	-	2490	96,0		
Sim	135		30		105	4,0	1,56 (1,03;2,38)	0,819 <sup>b</sup>
Pai: número de cigarros/dia							1	
Média ± DP	8,0±5,7	98,4	9,3±6,0	96,5	7,7±5,6			
Mediana (amplitude)	6(1-30)	1,6	9(2-20)	3,5	5(1-30)	-	-	0,036
Mãe (primeiro ano de vida)							1	
Não	3030	92,4	468	89,3	2562	98,7		
Sim	50	7,6	17	10,7	33	1,3	2,82(1,56;5,11)	0,171 <sup>b</sup>
Número de fumadores ≥1							1	
Não	2846	92,4	433	89,3	2413	93,0		
Sim	234	7,6	52	10,7	182	7,0	1,59 (1,15;2,20)	0,001
IMC							1	
Normal							1	
Peso	46	4,0	22	4,5	24	3,6		
Média ± DP (kg)	20,2±1,6		20,1±1,6		20,3±1,7			
Abaixo do peso							1	
Peso	1105	95,7	461	95,1	644	96,1	0,78 (0,43;1,41)	0,412
Média ± DP (kg)	14,7±1,7		14,7±1,6		14,7±1,7			
Acima do peso							1	
Peso	4	0,3	2	0,4	2	0,3	1,09 (0,14;8,42)	0,933
Média ± DP (kg)	26,6±1,0		26,9±0,6		26,3±1,6			

<sup>a</sup>Teste de Wald <sup>b</sup>Teste de Mann-Whitney

Por cada variável categórica, a situação “normal” foi definida como a categoria de referência e os odds foram estimados para outras categorias contra a categoria de referência.

Contudo na análise com o modelo de regressão logística apenas a rinite o eczema, o uso do ar condicionado do tipo *Split* como sistema de refrigeração do ar, a toma excessiva de paracetamol, o uso de antibióticos e o tabagismo ativo da mãe durante o primeiro ano de vida foram confirmados como fatores de risco significativos para asma, enquanto que o uso de fogão elétrico para cozinhar teve um efeito protetor significativo (Tabela 6).

**Tabela 6. Odds ratio ajustado dos fatores de risco para asma provável (pieira nos últimos 12 meses)**

Fatores de risco	Odds ratio ajustado (IC 95%); Regressão logística	p value <sup>a</sup>
Rinite nos últimos 12 meses		
Não	1	
Sim	6,48 (5,14;8,17)	<0,001
Lesão pruriginosa nos últimos 12 meses		
Não	1	
Sim	2,15 (1,666;2,80)	<0,001
Combustível utilizado para cozinhar		
Eletricidade		
Não	1	
Sim	0,38 (0,20;0,74)	0,004
Sistema de refrigeração no domicílio		
Ar condicionado do tipo <i>Split</i>		
Não	1	
Sim	2,66 (1,95;3,62)	<0,001
Frequência da toma de paracetamol		
Nunca	1	
≥uma vez/ano	2,34 (1,31;4,18)	0,004
≥uma vez/mês	3,24 (1,84;5,70)	<0,001
Uso de antibióticos (primeiro ano de vida)		
Não	1	
Sim	1,75 (1,31;2,34)	<0,001
Amamentação		
Não	1	
Sim	0,69 (0,43;1,09)	0,115
Número de irmãos	0,95 (0,90;1,01)	0,095
Animais no domicílio		
Gato (primeiro ano de vida)		
Não	1	
Sim	0,69 (0,40;1,17)	0,168
Tabagismo		
Mãe (primeiro ano de vida)		
Não	1	
Sim	2,82(1,13;7,00)	0,026

<sup>a</sup>Teste de Wald; ORs ajustados para todos os fatores da Tabela 5, exceto IMC e “número de cigarros/dia do pai e mãe”; Somente são apresentados os resultado quando  $p < 0,2$ ; Teste Omnibus:  $p < 0,001$ ; Teste Hosmer-Lemeshow:  $p = 0,330$ ; Nagelkerke pseudo- $R^2 = 0,303$ ; Análise da curva ROC: área sob a Curva = 0,809 (IC 95%): (0,787;0,831); sensibilidade = 72,8%, especificidade = 76,1%, no geral = 75,6% (probabilidade de corte = 0,148).

Por cada variável categórica, a situação “normal” foi definida como a categoria de referência e os odds foram estimados para outras categorias contra a categoria de referência.

## Discussão

Este foi o primeiro estudo sobre asma em crianças angolanas, um dos poucos estudos de crianças com 6 e 7 anos em África. Mostrou uma prevalência de asma de 15,7%, sem diferenças significativas entre rapazes e raparigas e em que, em 8% dos asmáticos, foi confirmada obstrução brônquica. A prevalência de rinite foi de 19% e a de eczema de 22%, também sem diferenças entre sexos. A rinite estava claramente associada com os sintomas de asma. Rinite e eczema, uso do ar condicionado do tipo *Split* como sistema de refrigeração no domicílio, o uso frequente de paracetamol, o uso de antibióticos e o tabagismo ativo da mãe no primeiro ano de vida das crianças estavam significativamente associados ao aumento do risco de ter asma, enquanto que o uso do fogão elétrico para cozinhar foi protetor.

Seguimos a metodologia do ISAAC, com uma amostra aleatória de mais de 3.000 crianças, tivemos uma alta taxa de resposta e usámos “episódios de pieira nos últimos 12 meses”, para o diagnóstico de asma atual uma vez que tem alta sensibilidade para esta finalidade.<sup>72,174</sup> A prevalência da asma no nosso estudo (15,7%), coloca Angola como o país com a 11<sup>a</sup> maior prevalência, quando comparado com países que participaram na fase I e fase III do ISAAC e que na fase III mostraram valores variando entre 37,6% (Costa Rica) e 4,1% (Indonésia).<sup>74</sup> Além disso, o valor de prevalência por nós encontrado é maior do que a média dos valores encontrados em crianças de 6 e 7 anos, em África (10%).<sup>76</sup> O valor mais alto foi reportado em 2014/2015 num estudo no Botswana (15,9%),<sup>166</sup> cuja prevalência é semelhante a nossa, porém apenas 385 crianças em idade escolar foram incluídas. A nossa prevalência foi superior à de Moçambique em 2004 (13,3%),<sup>167</sup> da África do Sul (11,1%)<sup>91</sup> e da Nigéria (5,5%), em 2001/2002.<sup>74,169</sup> Finalmente, um estudo que usou a metodologia do ISAAC, realizado em área rural do Senegal mostrou uma prevalência de 9,0% em crianças em idade escolar dos 5 aos 8 anos.<sup>168</sup> Uma vez que estes estudos usaram os mesmos questionários, as discrepâncias entre os valores podem estar relacionadas com o tempo decorrido entre estudos, fatores genéticos, ambientais, ou de estilo de vida diferentes, como observado em Moçambique, onde a prevalência de tosse foi maior nas crianças de áreas suburbanas e semi-rurais.<sup>167</sup> No entanto, no nosso estudo como nos outros, os dados da prevalência da asma podem estar subestimados uma vez que alguns pais ou encarregados de educação não conheciam o conceito de “pieira” e o sintoma pode não ter sido reconhecido ou não valorizado.<sup>167</sup> A prevalência de tosse noturna no nosso estudo (26,4%) foi alta, mas semelhante à de Moçambique (27,5%),<sup>167</sup> ligeiramente superior à observada no Botswana<sup>166</sup> e no Senegal<sup>168</sup> e claramente superior à reportada na Nigéria (6,5%).<sup>74</sup> No entanto é possível que esta tosse nem sempre estivesse associada a asma.

Embora a prevalência de rinite (22,5%) tenha sido elevada, a de rinoconjuntivite foi inferior (10%) e coloca Angola no terço superior dos países participantes no ISAAC em todo mundo, mas acima da média global, que é de 8,5%.<sup>74,175</sup> Em África, a nossa prevalência foi semelhante à da África do Sul (10,6%)<sup>175</sup> e de Moçambique (8,9%)<sup>167</sup> e muito superior à da Nigéria (3,6%).<sup>74,175</sup> No nosso estudo, apenas 15% dos pais ou encarregados de educação referiram que os seus filhos tinham tido “febre dos fenos”, novamente semelhante ao reportado em Moçambique (12%)<sup>167</sup> e muito inferior aos valores dos adolescentes angolanos<sup>170</sup> ou moçambicanos.<sup>167</sup> Isso sugere que também a prevalência da rinoconjuntivite tende a aumentar com a idade ou que os adolescentes frequentemente sobestimaram a situação. No entanto, em países onde a língua não é

inglesa, ou em países sem uma estação de pólenes bem definida, como em Luanda, o termo “febre dos fenos” não é fácil de interpretar.

A prevalência de eczema no nosso estudo (18,4%) é a segunda mais alta de todos os países participantes no ISAAC, significativamente superior que a média da prevalência mundial (9,3%).<sup>74,176</sup> Em África, é muito superior aos valores reportados em Moçambique (12,8%),<sup>167</sup> África do Sul (12,3%)<sup>177</sup> e Nigéria (5%).<sup>74,177</sup> Em contraste com os resultados dos adolescentes de 13 e 14 anos,<sup>74,169,170</sup> as maiores prevalências do eczema nos estudos do ISAAC das crianças de 6 e 7 anos foram essencialmente de centros diversos incluindo o Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Panamá e Chile que também reportaram prevalências mais elevadas de asma<sup>169</sup> e Angola tem uma situação semelhante. Embora o eczema seja um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento,<sup>177</sup> manifestações cutâneas não relacionadas com eczema podem ter sido reportadas no nosso estudo, assim como nos outros.<sup>167</sup> Não obstante, a comparação das fases I e III do ISAAC, mostrou que a prevalência de eczema aumentou na maioria dos países independentemente das suas condições socioeconómicas.<sup>1,74,177</sup>

Uma vez que o nosso foco foi o estudo da asma, em seguida analisámos as características clínicas das 485 crianças que reportaram sintomas nos últimos 12 meses. Cerca de 11% reportaram mais de 12 episódios de pieira neste período e cerca de um quarto tiveram episódios frequentes de distúrbios durante o sono. Além do mais, uma grande percentagem de crianças (27%) tiveram episódios de pieira que interferiram na conversa, como observado em outros países,<sup>165–167</sup> cerca de um terço tiveram pieira induzida pelo exercício e uma grande proporção de crianças reportaram episódios de tosse noturna. Além disso, cerca de 50% tiveram obstrução brônquica moderada a grave. Embora esses achados possam ter sido influenciados por manifestações mal interpretadas como “pieira”, episódios de tosse por outras causas que não a asma ou por deficiente desempenho técnico na realização da medida do PEF, por algumas crianças, podemos salientar que havia uma elevada proporção de sintomas agrupados nas mesmas crianças. Assim, os nossos resultados mostraram que uma elevada percentagem de crianças em Luanda são asmáticas e frequentemente não estão controladas. Isto está em consonância com os estudos do ISAAC, onde as conclusões demonstraram elevada prevalência de sintomas de asma grave entre as crianças com pieira atual, sendo observado sobretudo nos países de baixo e médio rendimento.<sup>164,76</sup> Assim, globalmente, a asma deve ser considerada uma prioridade em termo de doenças não transmissíveis, tal como consta no relatório do GAN (*Global Asthma Network*) de 2018.<sup>1</sup>

Também identificámos alguns fatores de risco para asma. Na amostra total das crianças, a rinite aumentou em cerca de nove vezes o risco de ter asma, como observado em outros países<sup>169,176,178,179</sup> e em adolescentes angolanos.<sup>170</sup> A rinite é um fator de risco conhecido para asma e pode agravar os sintomas da asma.<sup>169,180</sup> No nosso estudo, nas crianças com asma, a rinite estava associada a um número significativo de episódios de pieira e tosse noturna. Também identificámos o eczema como outro fator de risco, uma vez que o eczema atual também aumentou o risco de ter asma em cerca de quatro vezes, como foi observado nos adolescentes angolanos e em relatórios que mostraram uma relação entre o início precoce da doença respiratória subsequente, e eczema atópico em crianças em idade escolar.<sup>181,182</sup>

O uso do ar condicionado do tipo *Split* como sistema de refrigeração domiciliar, foi também um fator de risco significativo, como observado nos outros estudos.<sup>170,183</sup> Estes sistemas constituem um fator de risco pois é mais difícil realizar a limpeza e portanto podem acumular maior quantidade de alergénios,<sup>184</sup> micro-organismos e substâncias irritativas.

Também detetamos alguns fármacos como sendo fatores de risco para asma. O uso de antibióticos pelas crianças no seu primeiro ano de vida aumentou o risco de asma, como reportado em outros estudos do ISAAC.<sup>185</sup> A elevada frequência do uso de paracetamol foi outro fator de risco, o que também está de acordo com as conclusões do ISAAC<sup>185,186</sup> e também foi reportado no estudo com adolescentes angolanos,<sup>170</sup> sendo também fator de risco para rinoconjuntivite e eczema.<sup>185,186</sup>

O tabagismo materno durante o primeiro ano de vida dos seus filhos também aumentou o risco das crianças terem asma, como reportado nos estudos do ISAAC, que também mostraram um aumento do risco de rinoconjuntivite e eczema.<sup>187</sup> Além disso, estudos longitudinais e multinacionais realizados na Europa mostraram que o tabagismo durante a gravidez e das mães durante o primeiro ano de vida de seus filhos é um fator de risco significativo para o desenvolvimento subsequente de pieira precoce na infância ou adolescência.<sup>188,189</sup> Um pequeno estudo realizado em Moçambique, entre crianças asmáticas e não asmáticas com idades entre 18 meses e 8 anos, também mostrou que ter pelo menos um dos pais fumador, era um fator de risco significativo para asma.<sup>178</sup> Futuros estudos são necessários em países africanos e outros países em desenvolvimento.

Pelo contrário, o uso da eletricidade para cozinhar (fogão elétrico) foi um fator protetor contra o risco do desenvolvimento da asma, o que pode ser explicado pelo facto das crianças que vivem em residências com este tipo de energia para cozinhar estarem menos expostas a gases ou fumos tóxicos do que aquelas que residem em locais

que usam o carvão para cozinhar. De facto, o uso de carvão para cozinhar tem demonstrado ser um fator de risco para asma, em muitos estudos.<sup>190</sup>

O nosso estudo teve várias limitações. Foi baseado nas respostas dos pais ou encarregados de educação das crianças, o que pode ter conduzido a vários tipos de vieses, embora os questionários do ISAAC garantam que os sintomas reportados refletem significativamente a situação clínica.<sup>191</sup> Alguns pais ou encarregados de educação não conheciam alguns dos termos usados nos questionários, como observado nos outros estudos do ISAAC. Além disso, todas as crianças estudadas foram de área urbana e seus familiares relativamente com melhores condições socioeconómicas e estes resultados não podem ser inteiramente extrapolados para crianças de área rural e com condições socioeconómicas piores. Alguns fatores de risco potencialmente relevantes, como a história familiar de asma, não foram incluídos na nossa análise, o que pode ter parcialmente prejudicado a comparação com outros estudos. O questionário de exposição ambiental do ISAAC foi validado, mas o nível de detalhe pode não ser o suficiente para alguns fatores de risco. Por último, o desenho do estudo transversal não permite clarificar a inter-relação entre diferentes doenças em termos de padrões de multimorbilidade ou fatores de risco.

## **Conclusões**

A asma e doenças alérgicas relacionadas são um problema de saúde pública nas crianças em Luanda, uma elevada proporção de crianças com asma são frequentemente sintomáticas e isto também pode ser aplicado a outros países em desenvolvimento. Assim, medidas preventivas e de controlo devem ser implementadas para lidar com estes problemas.



## **4.2. Estudo 2**

### **Prevalência da asma e alergias em adolescentes de 13-14 anos de Luanda, Angola**

#### **Introdução**

A asma é uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo mundo, e a sua carga global tem vindo a aumentar nos últimos 20 anos.<sup>164</sup> O Estudo Internacional sobre Asma e Doenças Alérgicas na Infância “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC*”, que foi repetido com intervalos de 5 a 7 anos (comparação entre o ISAAC fase I e fase III), com metodologia estandardizada e validada, mostrou que, apesar das diferenças nos valores das prevalências da asma e doenças alérgicas entre os países participantes, a prevalência da asma nas crianças e nos adolescentes aumentou, particularmente naqueles países onde a prevalência foi mais baixa na fase I.<sup>74,75</sup>

Alguns estudos epidemiológicos realizados em África, em países participantes no ISAAC, mostraram que os valores de prevalência da asma também variam significativamente. No grupo dos 13 e 14 anos os valores mais baixos foram encontrados na Argélia (fase I – 5,9%; fase III – 8,7%), enquanto que os valores mais altos foram detetados na África do Sul (fase I – 16,1% e fase III – 20,3%).<sup>74</sup> A fase III do ISAAC mostrou que, à exceção da Etiópia e de Marrocos, a prevalência da asma também aumentou em África, particularmente entre adolescentes de 13 e 14 anos.<sup>74,75</sup>

Em Angola, as doenças respiratórias são uma das principais causas de atendimento em serviços de urgência, sobretudo entre crianças e adolescentes. Contudo, não há estudos publicados sobre a prevalência da asma e outras doenças alérgicas em adolescentes angolanos.

Por este motivo, decidimos estudar a prevalência da asma e doenças alérgicas em adolescentes de 13 e 14 anos na província mais populosa de Angola, Luanda.

#### **Metodologia**

##### **Desenho do estudo e amostra**

Estudo transversal realizado na província de Luanda capital de Angola, entre os meses de agosto a novembro de 2014, com adolescentes de 13 e 14 anos. Foram selecionadas de forma aleatória, 23 (12%) de um total de 186 escolas públicas, onde em média foram selecionadas também de forma aleatória 4 a 5 salas de aulas em cada

escola para obter uma amostra de pelo menos 3.000 adolescentes, de acordo com o protocolo do ISAAC.<sup>6,7</sup>

### **Questionários**

A recolha de dados foi efetuada através do preenchimento dos questionários do ISAAC, na versão traduzida e validada para português,<sup>6,7,171</sup> que inclui perguntas sobre sintomas da asma, rinite alérgica e eczema e do questionário também do ISAAC, sobre exposição ambiental e fatores de risco em adolescentes de 13 e 14 anos.<sup>6,7</sup> Todas as questões e explicações sobre as perguntas dos questionários foram efetuadas em português.

*Asma atual* foi considerada perante uma resposta afirmativa à seguinte questão “Você teve pieira nos últimos 12 meses?”, conforme definido no protocolo do ISAAC fase III.<sup>6,7</sup> Os adolescentes também responderam as perguntas sobre o número de episódios de pieira, se havia interferência durante o sono e limitação na conversa durante as crises, se tinham episódios de pieira durante ou após o exercício físico e tosse noturna, nos últimos 12 meses.

*Rinite* foi considerada na presença de crises de espirros, rinorreia ou obstrução nasal, na ausência de gripe, nos últimos 12 meses. Adolescentes com sintomas de rinite e conjuntivite foram considerados como tendo *rinconjuntivite* e todos responderam se os sintomas interferiam nas atividades diárias e se alguma vez tinham tido “febre dos fenos”.

Lesões cutâneas com prurido que apareciam e desapareciam, nos últimos 12 meses foram consideradas como *eczema*. A existência destas lesões em áreas específicas do corpo e se estas interferiam no sono, foram perguntas complementares sobre o eczema.

No questionário sobre exposição ambiental foram feitas perguntas sobre o combustível usado para cozinhar, o tipo de aparelho para refrescar o ar dentro de casa, a frequência da passagem de camiões na rua onde viviam, a presença de gato e cão em casa, o tabagismo passivo, o uso frequente do anti-inflamatório, paracetamol e o número de irmãos que viviam em casa.

### **Função pulmonar (Debitometria)**

Foi realizada a medida do pico de fluxo expiratório (PEF), com um debitómetro (*Mini-Wright Peak Flow Meter, Clement-Clarke, Harlow, UK*) a todos os adolescentes com sintomas de asma atual. Foram excluídos deste procedimento aqueles que apresentaram sintomas e sinais de doença respiratória infecciosa aguda. Foram realizadas três medidas com o adolescente sentado, tendo o valor mais elevado sido

considerado para análise desde que o coeficiente de variação fosse mínimo. Uma vez que não há valores de referência da medida do PEF para adolescentes angolanos, usamos os valores de referência de adolescentes brasileiros <sup>192</sup> para calcular a percentagem dos valores de referência preditos e comparar com os intervalos dos valores de referência (>80%, 50-80% ou <50%). Considerámos *asma atual* quando os sintomas de asma atual estavam associados aos valores de PEF abaixo de 80% do predito.

### **Altura e peso**

A altura foi medida com o estadiómetro portátil de 200cm, com precisão de 0,1cm (SECA, *Hamburg, Germany*) e registada em centímetros. A medição foi realizada com os braços estendidos ao longo do corpo e encostados pela parte posterior do corpo, ao estadiómetro (posição horizontal de *Frankfurt*). O peso foi medido com uma balança portátil com a capacidade de 150kg e precisão de 0,1kg (balança digital SECA 780, *Hamburg, Germany*) e os valores obtidos, registados em quilogramas. Para ambas as medições, os adolescentes posicionaram-se em pé, com os braços estendidos ao longo do corpo e descalços.

### **Cálculo do Índice de Massa Corporal**

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado com a fórmula universal: peso (em kg)/altura (em metros) ao quadrado. Como em Angola não há valores de referência do IMC os adolescentes foram classificados de acordo com os valores definidos para o IMC da Organização Mundial da Saúde como “abaixo do peso”, “peso normal”, “acima do peso” ou “obeso”.<sup>173</sup>

### **Considerações éticas**

O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comités de Ética do Ministério da Saúde de Angola e da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Portugal. Foi autorizado pela Delegação Provincial de Educação de Luanda, Angola e pelos Diretores das escolas selecionadas. Todos os encarregados de educação dos adolescentes que participaram no estudo, assinaram o consentimento informado escrito.

### **Análise estatística**

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS® versão 22.0 (*IBM Corp, Armonk, NY, USA*). A estatística descritiva foi usada para caracterizar a amostra. Os valores de prevalência foram estimados pela divisão dos números de respostas

positivas às questões selecionadas para o diagnóstico, pelo número de questionários válidos. A comparação de proporções foi efetuada através do teste do Qui-quadrado ou Exato de *Fisher*, quando o primeiro não se mostrou apropriado. Os *Odds ratios (ORs)* foram calculados para caracterizar o papel dos fatores ambientais como possíveis fatores de risco para asma e foi desenvolvido um modelo de regressão logística usando a função de ligação *logit*. Para as variáveis categóricas a situação “normal” foi definida como a categoria de referência e os *odds* foram estimados para outras categorias contra a categoria de referência. A qualidade e pressupostos do modelo foram verificados com os testes *Omnibus* (rácio de verosimilhanças) e *Hosmer-Lemeshow*, bem como pela análise de resíduos e *outliers*. Também foi realizada uma análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*). A significância estatística foi definida para um valor de prova máximo de 0,05.

## Resultados

### Dados demográficos

De uma amostra de 3.317 adolescentes das 23 escolas selecionadas, obtivemos 3.128 questionários válidos (taxa de resposta de 94%). Não houve nenhuma concentração de não respondedores ou respondedores dos questionários inválidos em qualquer escola específica ou conjunto de escolas. Dos 3.128 questionários válidos, 1.696 (54,2%) foram de raparigas e 1.432 (45,8%) foram de rapazes. As distribuições em termos de sexo e idade foram semelhantes nos 189 não respondedores e nos respondedores com questionários inválidos. Os dados sociodemográficos estão descritos na Tabela 7.

**Tabela 7. Dados sociodemográficos do estudo de adolescentes de 13 e 14 anos de Luanda, Angola**

Parâmetro	Total n (%)
Rapazes: Raparigas	1432 (45,8):1696 (54,2)
Urbano: Rural, %	100:0
Municípios	
Luanda	1631 (52)
Belas	513 (16,4)
Cacuaco	104 (3,3)
Viana	443 (14,1)
Icolo e Bengo	70 (2,2)
Cazenga	367 (11,7)
Rendimento e classe social	
Alto	641 (20,4)
Médio	1408 (45,0)
Baixo	1079 (34,5)
Escolaridade dos pais	
Ensino primário (até 4 anos)	1555 (49,7)
Ensino médio (até 10 anos)	963 (30,8)
Ensino superior (até 14 anos)	607 (19,4)

### **Prevalência dos sintomas da asma**

Aproximadamente 26% dos adolescentes responderam que tinham tido episódios de pieira alguma vez na vida (Tabela 8). Contudo, com base na presença de pieira nos últimos 12 meses, a prevalência de asma atual foi de 13,4% (IC 95%: 12,3;14,7), sendo significativamente superior nas raparigas, em relação aos rapazes. No geral, 22% dos adolescentes reportaram a existência de pieira durante ou após o exercício físico e 39% reportaram episódios de tosse seca noturna, não associada a infeção respiratória nos últimos 12 meses (Tabela 8).

A prevalência de sintomas como “pieira alguma vez”, “pieira com o exercício físico nos últimos 12 meses” e “tosse noturna nos últimos 12 meses”, foi significativamente superior em raparigas em relação a rapazes.

É de referir que nenhum adolescente havia sido observado por médico especialista, quanto aos sintomas de asma e que apenas 5% dos adolescentes que referiram episódios de pieira nos últimos 12 meses utilizavam beta-2 agonista de curta ação, prescrito nos serviços de urgência.

### **Prevalência de rinite**

A prevalência de rinite foi de, aproximadamente, 27% (IC 95%: 25,5;28,6) e a de rinoconjuntivite foi cerca de 18% (Tabela 8); 18% dos adolescentes responderam que os sintomas nasais interferiam nas atividades diárias, e isto ocorreu mais frequentemente nas raparigas do que nos rapazes (21% vs 15%,  $p=0,044$ ). Cerca de um terço dos adolescentes responderam que tinham tido febre dos fenos alguma vez na vida e esta situação foi mais frequente nas raparigas.

### **Prevalência de eczema**

A presença de lesão pruriginosa cutânea ou eczema “alguma vez” foi reportada em quase 28% dos adolescentes (Tabela 8). Estas lesões afetavam áreas específicas do corpo em 16% dos adolescentes e desapareciam temporariamente em cerca de 13% dos casos. Pouco mais de 20% (IC 95%: 18,9;21,7) de todos os adolescentes responderam que tinham tido lesões pruriginosas nos últimos 12 meses e cerca de 13% responderam que estas lesões interferiam com o sono. Mais uma vez as raparigas foram frequentemente mais afetadas, em relação aos rapazes.

**Tabela 8. Prevalência de asma, rinite e eczema**

	Total n (%)	Feminino n (%)	Masculino n (%)	<i>p</i> <i>value</i> <sup>a</sup>
<b>Asma</b>				
Pieira alguma vez	817(26,1)	485(28,6)	332(23,2)	<0,001
Pieira nos últimos 12 meses	442(13,4)	256(15,1)	166(11,6)	0,004
Asma alguma vez	482(15,4)	271(16,0)	211(14,7)	0,337
Pieira induzida pelo exercício nos últimos 12 meses	685(21,8)	422(24,9)	263(18,4)	<0,001
Tosse noturna nos últimos 12 meses	1233(39,4)	726(42,8)	507(35,4)	<0,001
<b>Rinite</b>				
Espirros, secreção ou congestão nasal alguma vez	1267(40,5)	717(42,3)	550(38,4)	0,017
Espirros, secreção ou congestão nasal nos últimos 12 meses	844(26,9)	503(29,7)	341(23,8)	<0,001
Rinoconjuntivite nos últimos 12 meses	570(18,2)	378(22,3)	192(13,4)	<0,001
Interferência nas atividades nos últimos 12 meses	573(18,3)	353(20,8)	220(15,4)	0,044
Febre dos fenos	952(30,4)	593(35,0)	359(25,1)	<0,001
<b>Eczema</b>				
Lesão pruriginosa alguma vez	868(27,7)	508(30,0)	360(25,1)	0,003
Lesão pruriginosa nos últimos 12 meses	633(20,2)	381(22,5)	252(17,6)	<0,001
Prurido nas áreas de flexão	493(15,7)	303(17,9)	190(13,3)	<0,001
Desaparecimento das lesões nos últimos 12 meses	420(13,4)	239(14,1)	181(12,6)	0,013
Interferência no sono nos últimos 12 meses	407(13,0)	261(15,4)	146(10,2)	0,036
Eczema alguma vez	769(24,5)	479(28,2)	290(20,3)	<0,001

<sup>a</sup>Teste do Qui-quadrado

### Sintomas respiratórios e função pulmonar em adolescentes com provável asma atual

Dos 422 adolescentes que reportaram episódios de pieira nos últimos 12 meses (asma atual), a maioria (71,1%) teve apenas 1 a 3 episódios (Tabela 9). No entanto, quase 12% referiram mais de 12 episódios e apenas 21% dos adolescentes responderam que não acordavam durante a noite devido aos sintomas respiratórios nos últimos 12 meses. Além disso, uma grande proporção (52%) dos adolescentes responderam que os episódios de pieira interferiam na conversa, 57% tinham tido episódios de pieira durante ou após o exercício físico e 67% reportaram tosse seca durante a noite, não associada a infecção respiratória. Finalmente, o PEF mostrou que quase 10% dos adolescentes tinham obstrução brônquica moderada e menos de 1% obstrução grave (Tabela 9), sugerindo uma prevalência de asma confirmada atual de 1,3%.

**Tabela 9. Características clínicas da asma nos adolescentes com sintomas de asma (pieira nos últimos 12 meses, n = 422)**

	Total n (%)	Feminino n (%)	Masculino n (%)	<i>p</i> <i>value</i> <sup>a</sup>
<b>Episódios de pieira nos últimos 12 meses</b>				
1 – 3	300(71,1)	185(72,3)	115(69,3)	0,566
4 – 12	74(17,5)	44(17,2)	30(18,1)	0,815
> 12	48(11,4)	27(10,5)	21(12,7)	0,506
<b>Interferência durante o sono nos últimos 12 meses</b>				
Nenhuma	88(20,9)	40(15,6)	48(28,9)	0,001
< 1 / semana	234(55,5)	153(59,8)	81(48,8)	0,027
≥ 1 / semana	100(23,7)	63(24,6)	37(22,3)	0,584
<b>Interferência na conversa nos últimos 12 meses</b>				
Asma alguma vez	218(51,7)	139(54,3)	79(47,6)	0,178
Pieira induzida pelo exercício nos últimos 12 meses	150(35,5)	89(34,8)	61(36,7)	0,678
Pieira induzida pelo exercício nos últimos 12 meses	242(57,3)	154(60,2)	88(53,0)	0,147

**Continua. Página seguinte**

**Continuação. Tabela 9**

	Total n (%)	Feminino n (%)	Masculino n (%)	<i>p</i> <sup>a</sup> <i>value</i>
Tosse noturna nos últimos 12 meses	283(67,1)	174(68,0)	109(65,7)	0,622
Valores do PEF (% do predito)				
> 80%	381(90,3)	227(88,7)	154(92,8)	0,087*
50 – 80%	40(9,5)	29(11,3)	11(6,6)	
< 50%	1(0,2)	0	1(0,6)	

<sup>a</sup>Teste do Qui-quadrado; \*Teste Exato de Fisher

**Influência dos sintomas de rinite sobre os sintomas de asma**

Entre os 422 adolescentes com asma atual, a presença de rinite nos últimos 12 meses esteve associada a um maior número de episódios de tosse noturna ( $p < 0,001$ , teste Exato de Fisher; Tabela 10). Ter sintomas de rinite aumentou o risco de ter um número elevado (>12) de episódios de pieira em cerca de duas vezes e a um risco de ter episódios de tosse seca noturna em cerca de três vezes (*OR* 3,37).

**Tabela 10. Associação entre a presença de rinite nos últimos 12 meses e os parâmetros clínicos da asma em adolescentes com sintomas de asma (episódios de pieira nos últimos 12 meses, n= 422)**

	Rinite nos últimos 12 meses		<i>OR</i> (IC 95%)*	<i>p value</i>
	Sim	Não		
Episódios de pieira nos últimos 12 meses				
0	1	0	1	
1-3	166	133	1,05 (0,63-1,76)	0,848
4-12	42	32	2,16 (1,10-4,24)	0,026
>12	35	13		
Episódios de interferência no sono nos últimos 12 meses				
0	43	45	1	
<1/semana	136	98	1,45 (0,89-2,38)	0,137
≥ 1/semana	65	35	1,94 (1,08-3,49)	0,026
Tosse noturna nos últimos 12 meses				
Não	53	86	1	
Sim	191	92	3,37 (2,21-5,14)	<0,001
Valores do PEF (% do predito)				
> 80%	216	165	1	
50 – 80%	27	13	1,65 (0,83-3,28)	0,191
< 50%	1	0		

\*Por cada variável categórica, a situação “normal” foi definida como a categoria de referência e os *odds* foram estimados para outras categorias contra a categoria de referência

*OR* - *odds ratio*; IC - intervalo de confiança

**Fatores de risco para asma**

Em análise univariada, a presença de sintomas de rinite nos últimos 12 meses, a história de eczema nos últimos 12 meses, o tipo de sistema de refrigeração domiciliar, a excessiva toma de paracetamol e a presença de cão no domicílio estavam significativamente associadas à presença de asma (dados não inseridos neste texto). Contudo, a análise por regressão logística confirmou apenas a rinite, o eczema, a utilização do ar condicionado do tipo *Split* para refrigeração domiciliar e o uso excessivo de paracetamol (mais de uma vez por mês), como fatores de risco

significativos (Tabela 11). A análise da curva ROC mostrou que o modelo logístico teve uma capacidade discriminatória aceitável (ROC 0,735; IC 95%) para verdadeira área 0,709 – 0,760, uma sensibilidade máxima de 73,5% e especificidade de 65,2% para um valor limite de 0,094.

**Tabela 11. Fatores de risco para asma provável (pieira nos últimos 12 meses)**

Fatores de risco	Total n (%)	(+) Pieira nos últimos 12 meses n (%)	(-) Pieira nos últimos 12 meses n (%)	OR (IC 95%)* Regressão logística	p value
Rinite nos últimos 12 meses					
Não	2284 (73,1)	178 (42,2)	2106 (77,8)	1	
Sim	844 (26,9)	244 (57,8)	600 (22,2)	4,81 (3,89-5,96)	<0,001
Eczema nos últimos 12 meses					
Não	2495 (79,8)	243 (57,6)	2253 (83,3)	1	
Sim	633 (20,2)	179 (42,4)	453 (16,7)	3,66 (2,94-4,55)	<0,001
Combustível utilizado no domicílio para cozinhar					
Eletricidade					
Não	2876 (91,9)	383 (90,8)	2493 (92,1)	1	
Sim	252 (8,1)	39 (9,2)	213 (7,9)	1,19 (0,83-1,71)	0,336
Gás					
Não	2 (0,1)	0	2 (0,1)	-	0,576
Sim	3126 (99,9)	422 (100)	2704 (99,9)		
Carvão					
Não	2832 (90,6)	377 (89,3)	2455 (90,8)	1	
Sim	295 (9,4)	45 (10,7)	250 (9,2)	1,17 (0,84-1,64)	0,353
Outro					
Não	3128 (100)	422 (100)	2706 (100)	-	-
Sim	0	0	0		
Sistema de refrigeração ambiental no domicílio					
Ar condicionado do tipo <i>Split</i>					
Não	1851 (59,2)	220 (52,1)	1631 (60,3)	1	
Sim	1277 (40,8)	202 (47,9)	1075 (39,7)	1,39 (1,13-1,71)	0,002
Ar condicionado de janela					
Não	2472 (79,0)	347 (82,2)	2125 (78,5)	1	
Sim	656 (21,0)	75 (17,8)	581 (21,5)	0,79 (0,61-1,03)	0,083
Ventoinha					
Não	1690 (54,1)	244 (57,8)	1446 (53,5)	1	
Sim	1436 (45,9)	178 (42,2)	1258 (46,5)	0,84 (0,68-1,03)	0,096
Outro					
Não	3128 (100)	422 (100)	2706 (100)	-	-
Sim	0	0	0		
Nenhum					
Não	3034 (97,0)	410 (97,2)	2624 (97,4)	1	
Sim	94 (3,0)	12 (2,8)	82 (3,0)	0,94 (0,51-1,73)	0,834
Frequência da toma de paracetamol					
Nunca	442 (14,1)	39 (9,2)	403 (14,9)	1	
≥uma vez/ano	1289 (41,2)	175 (41,5)	1114 (41,2)	1,62 (1,13-2,34)	0,009
≥uma vez/mês	1396 (44,6)	208 (49,3)	1188 (43,9)	1,81 (1,26-2,59)	0,001
Nº de irmãos					
Média ± DP	4,5 ± 2,7	4,5 ± 2,8	4,5 ± 2,7	-	0,850 <sup>†</sup>
Mediana (amplitude)	4 (0-24)	4 (0-17)	4 (0-24)		

Continua. Página seguinte

**Continuação. Tabela 11**

Fatores de risco	Total n (%)	(+) Pieira nos últimos 12 meses n (%)	(-) Pieira nos últimos 12 meses n (%)	OR (IC 95%)* Regressão logística	p value
Frequência da passagem de camiões na rua do domicílio					
Nunca	374 (12,0)	40 (9,5)	334 (12,3)	1	
Raramente	1163 (27,2)	150 (35,5)	1013 (37,4)	1,23 (0,85-1,79)	0,261
Frequente durante o dia	1051 (33,6)	147 (34,8)	904 (33,4)	1,36 (0,94-1,97)	0,106
Quase o dia todo	539 (17,2)	85 (20,1)	454 (16,8)	1,56 (1,05-2,34)	0,029
Animais no domicílio					
Gato					
Não	2626 (84,0)	348 (82,5)	2278 (84,2)	1	
Sim	502 (16,0)	74 (17,5)	428 (15,8)	1,13 (0,86-1,49)	0,371
Cão					
Não	1317 (42,1)	159 (37,7)	1158 (42,8)	1	
Sim	1811 (57,9)	263 (62,3)	1548 (57,2)	1,24 (1,00-1,53)	0,048
Gato e cão					
Não	2788 (89,1)	371 (87,9)	2417 (89,3)	1	
Sim	340 (10,9)	51 (12,1)	289 (10,7)	1,15 (0,84-1,58)	0,388
Tabagismo					
Mãe					
Não	3043 (97,3)	406 (96,2)	2637 (97,5)	1	
Sim	85 (2,7)	16 (3,8)	69 (2,5)	1,51 (0,87-2,62)	0,145
Pai					
Não	2878 (92,0)	382 (90,5)	2496 (92,2)	1	
Sim	250 (8,0)	40 (9,5)	210 (7,8)	1,25 (0,87-1,78)	0,226
Número de fumadores >1					
Não	2668 (85,3)	352 (83,4)	2316 (85,6)	1	
Sim	460 (14,7)	70 (16,6)	390 (14,4)	1,18 (0,89-1,56)	0,241
IMC					
Peso normal, kg	714 (44,6)	187 (44,3)	554 (44,7)	1	
Média IMC ± DP	20,4 ± 1,5	20,4 ± 1,5	20,4 ± 1,5		
Abaixo do peso	854 (51,4)	212 (50,2)	642 (51,9)	0,97 (0,78-1,23)	0,850
Média IMC ± DP	16,7 ± 1,4	16,8 ± 1,6	16,6 ± 1,3		
Acima do peso	65 (3,9)	23 (35,4)	42 (3,4)	1,62 (0,95-2,77)	0,076
Média IMC ± DP	28,3 ± 3,3	28,1 ± 3,1	28,4 ± 3,4		
Obeso	0	0	0	-	-

\*Por cada variável categórica, a situação “normal” foi definida como a categoria de referência e os odds foram estimados para outras categorias contra a categoria de referência

<sup>†</sup>Teste *t* de Student

OR - odds ratio; IC - intervalo de confiança; DP - desvio padrão; IMC - índice de massa corporal

## Discussão

Este foi o primeiro estudo sobre asma em adolescentes angolanos, onde concluímos que a prevalência da asma foi de 13,4%, sendo significativamente superior nas raparigas, em relação aos rapazes e que 10% dos asmáticos tiveram obstrução brônquica moderada. A prevalência de rinite foi de 27% e a de eczema 20%, ambas mais prevalentes nas raparigas. A rinite foi associada a um maior número de sintomas de asma. A rinite e o eczema, o uso do ar condicionado do tipo *Split* como sistema de refrigeração domiciliar e o uso frequente do paracetamol foram significativamente associados ao aumento do risco de ter asma.

Utilizámos a metodologia do ISAAC, com uma amostra aleatória de mais de 3.000 adolescentes, obtivemos uma taxa de resposta elevada (94%) e utilizámos a

pergunta “episódios de pieira nos últimos 12 meses” para o diagnóstico de asma atual, pois estudos de validação haviam demonstrado ter elevada sensibilidade para o efeito, em estudos epidemiológicos.<sup>72,174</sup> A prevalência da asma no nosso estudo (13,4%) está entre os valores médios observados do ISAAC, com uma variação entre 3,4 (Albânia) e 31,2 (Reino Unido)<sup>74</sup> na fase III, e é semelhante à média dos valores da prevalência na África do Sul (14,5%).<sup>74,165</sup> Em África, a prevalência da asma em Angola é mais alta do que a dos Camarões (5,7%) ou a da República Democrática do Congo (7,5%),<sup>165,193</sup> é similar à de Moçambique (13,3%),<sup>167</sup> mas inferior à da África do Sul (Cidade do Cabo 20,3%, Polokwane 18,0%), ou à das Ilhas Reunião (21,5%).<sup>165,193</sup> Como estes estudos utilizaram os mesmos questionários, as discrepâncias observadas podem estar relacionadas com fatores genéticos, ambientais ou diferenças do estilo de vida.<sup>193</sup> No entanto, os dados da nossa prevalência da asma podem estar subestimados uma vez que alguns adolescentes não estavam familiarizados com o conceito de “pieira” e o sintoma pode não ter sido reconhecido ou não valorizado.<sup>167</sup> A prevalência da tosse noturna no nosso estudo foi maior em relação à maioria dos países africanos,<sup>91,167,193</sup> embora provavelmente nem sempre implicasse estar associada a asma.

A prevalência da rinoconjuntivite (18,2%) em Angola está na faixa intermédia dos valores dos países africanos, próxima da prevalência média (18,1%) dos países participantes.<sup>74,175,193</sup> Em África, esta prevalência é inferior à da Costa do Marfim (27,6%) ou do Congo Brazzaville (33,3%),<sup>193</sup> mas é superior à dos Camarões (8,9%) ou da Etiópia (9,9%),<sup>193</sup> sugerindo que a relação descrita entre a renda *per capita* e a prevalência da rinoconjuntivite<sup>175</sup> podem não ser aplicáveis. Um terço dos adolescentes referiram ter tido alguma vez febre dos fenos, porém, isto sugere que os sintomas possam ter sido sobrestimados, uma vez que o termo “febre dos fenos” é difícil de entender nas regiões onde não há, como tal, estação de pólenes, como acontece em Luanda.

A prevalência de eczema no nosso estudo (20,2%) é elevada em relação à maioria dos países africanos<sup>193</sup> e muito mais elevada do que a média da prevalência mundial, que é de 7,3%,<sup>74,165,177</sup> apesar de ser inferior à de vários países da Ásia e da América do Sul.<sup>177</sup> No ISAAC, a prevalência mais elevada do eczema veio de países dispersos, incluindo alguns da Escandinávia e de África, que não estavam entre as áreas com maior prevalência.<sup>194</sup> Luanda parece que se enquadra neste padrão, por razões ainda não esclarecidas. Embora o eczema seja um problema de saúde pública significativo nos países em vias de desenvolvimento<sup>177</sup> é possível que manifestações cutâneas não relacionadas com eczema possam ter sido relatadas pelos nossos adolescentes, como observado em outros estudos, nomeadamente em Moçambique.<sup>167</sup>

No presente estudo, caracterizámos ainda os aspetos clínicos dos adolescentes com asma. Cerca de 12% reportaram mais de 12 episódios de pieira nos últimos 12 meses e cerca de um quarto tiveram interferência no sono devido aos sintomas frequentes de asma. Além disso, uma elevada percentagem (52%), tiveram episódios de pieira que interferiam com conversar, como também tem sido relatado em outros países.<sup>91,165,167,171,193</sup> A presença de rinite estava associada a um maior número de episódios de tosse noturna e pieira e, finalmente, quase 10% dos adolescentes tiveram obstrução brônquica moderada. Assim, os nossos resultados mostram que, em Luanda, temos um número considerável de adolescentes com asma e que estes são sintomáticos.

Identificámos fatores de risco relacionados com a presença da asma. Na amostra total de adolescentes, a rinite aumentou o risco de ter asma em cerca de cinco vezes, como relatado em outros países.<sup>176,178,179,195</sup> De fato, a rinite é um fator de risco conhecido para asma.<sup>196</sup> Também identificámos o eczema como outro fator de risco, em conformidade com relatórios que mostraram uma relação entre o início precoce do eczema atópico e subsequentes doenças respiratórias em crianças em idade escolar.<sup>181,182</sup>

Identificámos ainda fatores de risco ambientais para asma. O uso do ar condicionado do tipo *Split* foi um fator de risco possível porque a limpeza do referido equipamento é difícil e isto pode levar à acumulação de alérgenos ou outras substâncias.<sup>184</sup> Na China, os aparelhos de ar condicionado também são significativamente associados à presença de asma em crianças em idade escolar,<sup>183</sup> embora o uso destes aparelhos possa proteger contra riscos relacionados com a exposição dentro de casa à poluição proveniente do trânsito automóvel exterior, como relatado em crianças de Singapura.<sup>120</sup>

Finalmente, o uso frequente de paracetamol também foi um fator de risco para asma no nosso estudo, o que está de acordo com os achados globais do ISAAC.<sup>197,198</sup> A toma de paracetamol também está descrita como um fator de risco para rinoconjuntivite e para o eczema, numa situação de multimorbilidade,<sup>198</sup> provavelmente devido a vários mecanismos.<sup>199</sup> Em Angola, esta associação pode ser devido ao uso frequente do paracetamol não só devido à febre por problemas respiratórios, mas também devido à malária.

O nosso estudo teve várias limitações. Em primeiro lugar, os sintomas foram baseados nas respostas dos adolescentes, o que pode ter levado a uma série de vieses, embora o ISAAC garante que os sintomas relatados através do questionário significativamente refletem a situação clínica.<sup>191</sup> Em segundo lugar, alguns adolescentes não estavam familiarizados com os termos usados no questionário do ISAAC, como observado em estudos que usaram a mesma metodologia. Outro tipo de viés pode ter ocorrido pelo facto de todos os adolescentes serem de área urbana da província de Luanda e de famílias relativamente com melhores condições socioeconómicas. Futuros estudos devem incorporar adolescentes de áreas rurais e com menores condições socioeconómicas. Além disso, não foi usado o vídeo questionário do ISAAC, para comparar com o questionário escrito e podemos ter perdido alguns adolescentes com asma, que não reconheceram os sintomas do questionário, mas poderiam ter reconhecido se tivessem assistido ao vídeo.<sup>200</sup> Por outro lado, alguns fatores de risco potencialmente importantes como a história familiar de asma e outras alergias ou a sensibilização aos aeroalergénios não foram incluídos no nosso estudo, o que pode ter prejudicado a comparação com estudos semelhantes de outras populações. Também é de realçar que, embora o questionário de exposição ambiental do ISAAC tenha sido validado, o nível de detalhe pode não ser o suficiente para alguns fatores de risco como a exposição à poluição automóvel ou o tipo de combustível para cozinhar (por exemplo fogão a carvão ou a lenha, que está associado ao aumento do risco de ter asma.<sup>190</sup> Finalmente, o desenho do estudo transversal não permite clarificar a inter-relação entre diferentes doenças em termos de padrões complexos de multimorbilidade.<sup>201</sup>

## **Conclusões**

Os nossos resultados demonstram que a asma e outras doenças alérgicas são um problema de saúde pública em adolescentes de Luanda, que uma grande proporção de adolescentes asmáticos são sintomáticos e que não são tratados ou seguidos por médicos. Assim, é crucial que sejam desenvolvidos planos de gestão e prevenção de forma a aumentar a acessibilidade aos cuidados de saúde para que estes problemas sejam resolvidos adequadamente.

### 4.3. Estudo 3

#### **Sensibilização a aeroalergénios e sua relação com a asma e outras doenças alérgicas em crianças angolanas: um estudo transversal**

##### **Introdução**

A prevalência da asma, rinite e eczema tem vindo a aumentar, particularmente em crianças<sup>202</sup> e o Estudo Internacional sobre Asma e Doenças Alérgicas na Infância “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC*”, confirmou essa tendência quando as duas fases de tempo de estudo foram comparados, pelo menos para algumas faixas etárias.<sup>74</sup> Uma elevada proporção destas doenças está associada a atopia,<sup>203</sup> com perfis de sensibilização variando de acordo com fatores geoclimáticos e socioeconómicos, entre outros.<sup>121,123</sup> Em todo o mundo, existem alguns aeroalergénios que estão mais frequentemente associados a doenças alérgicas em crianças e adolescentes em idade escolar, e estes incluem os ácaros do pó doméstico, fungos e barata, com variações geográficas,<sup>122,123</sup> embora em áreas como nos Estados Unidos da América e na Europa, as sensibilizações por pólenes variados também sejam relevantes.<sup>105,123</sup> Além disso, algumas sensibilizações podem constituir fatores de risco para o desenvolvimento e agravamento das doenças alérgicas.<sup>106,122</sup>

Em África, poucos estudos sobre perfis gerais de sensibilização alérgica foram realizados em crianças ou adolescentes. Estes incluem um estudo realizado no Zimbabue em 650 indivíduos alérgicos de região urbana que, usando um painel de 20 aeroalergénios por teste cutâneo por picada (TCP), mostrou que as sensibilizações mais prevalentes foram por ácaros e pólenes de ervas.<sup>204</sup> No entanto, um estudo que envolveu indivíduos com faixa etária muito ampla, de 1 a 65 anos mostrou não haver diferenças de sensibilizações segundo a idade. Três outros estudos foram realizados na África do Sul. Um deles envolveu crianças e mostrou que as sensibilizações alérgicas mais comuns foram por ácaros, gramíneas (*Phleum pratense*) e epitélio de gato.<sup>205</sup> No entanto, este estudo envolveu apenas crianças com dermatite atópica e os resultados foram baseados nos resultados da IgE específica e não nos resultados dos TCP. O segundo estudo envolveu adolescentes de área urbana e mostrou que as sensibilizações alérgicas mais comuns foram por ácaros e barata.<sup>134</sup> Um outro estudo mostrou resultados semelhantes e diferenças entre zona urbana e zona rural, nas sensibilizações em crianças.<sup>206</sup> No entanto, estes dois estudos envolveram apenas crianças e adolescentes do grupo étnico sul africano Xhosa. Outro estudo foi realizado no Uganda,

envolvendo um coorte de crianças que foram estudadas dos três aos nove anos de idade e também mostrou um padrão semelhante de sensibilizações.<sup>207</sup> Há também alguns estudos que se focaram apenas na prevalência das sensibilizações para os aeroalergénios mais comuns, como ácaros do pó e/ou baratas. Estes incluem um estudo realizado em crianças de 5 e 6 anos de regiões urbana e rural do Gana, e que utilizou os TCP com ácaros do pó doméstico e barata, e mostrou uma prevalência de sensibilizações de 13,6% e 10,8% para esses alergénios, respetivamente <sup>135</sup> e um outro estudo realizado em adolescentes de 13 e 14 anos da Nigéria, que utilizou TCP com ácaros, barata, fungos, epitélio de gato e de rato e mostrou que os ácaros e a barata foram os alergénios mais prevalentes, particularmente nos adolescentes asmáticos.<sup>129</sup> Outros, muito poucos, estudos, foram realizados em adultos.<sup>208,209</sup>

É evidente que há muito poucos estudos realizados em diferentes latitudes de África, em termos de perfis de sensibilizações e sua relação com doenças alérgicas. Além disso, há muito poucos estudos que tenham utilizado um painel de alergénios alargado, para testar sensibilizações em crianças ou adolescentes. Finalmente, em Angola, não há estudos publicados anteriormente, neste contexto. Assim, os objetivos do presente estudo foram avaliar o perfil das sensibilizações alérgicas das crianças em idade escolar angolanas e determinar a relação entre esse padrão e fatores sociodemográficos, bem como a expressão de doenças alérgicas.

## **Métodos**

### **Área do estudo e população**

Este estudo foi realizado na província do Bengo, em Caxito (região urbana) e Úcuá (região rural), com o apoio do Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA). O clima é tropical, semi-seco, com temperaturas relativas anuais entre 22 e 32°C. A área do estudo está incluída no Sistema de Vigilância Demográfica em Saúde (SVDS) do CISA, que compreende 4.700 km<sup>2</sup>, correspondendo a uma população de cerca de 60 mil habitantes.<sup>210</sup>

### **Desenho do estudo**

Estudo transversal e observacional com crianças dos 5 aos 14 anos, realizado entre setembro e novembro de 2017. Cinco escolas (15%) foram selecionadas aleatoriamente de um total de 33 escolas na área geográfica do estudo: três foram selecionadas de área urbana e duas de área rural.

## **Amostra**

Todas as crianças em idade escolar com a faixa etária pretendida foram convidadas a participar do estudo por meio de uma carta de informação enviada aos pais. Crianças com suspeita de doença pulmonar infecciosa ou outra doença infecciosa crônica foram excluídas após exame médico. Todas as crianças cujos pais não concordaram em participar do estudo também foram excluídas. O tamanho da amostra foi calculado com intervalo de confiança de 95% e margem de erro não superior a 3%, considerando uma população de cerca de 17.873 crianças de 5 a 14 anos incluídas no SVDS do CISA, e com base em dois estudos anteriores realizados com a metodologia do ISAAC sobre a prevalência de asma, rinite alérgica e eczema atópico em crianças de 6 a 7 anos<sup>211</sup> e adolescentes de 13 a 14 anos<sup>170</sup> de Luanda, Angola, bem como sobre uma possível prevalência de atopia de cerca de 25%.<sup>207</sup> Isso resultou num tamanho da amostra recomendado de 1.008 crianças.

## **Recolha de dados**

### **Questionários escritos**

A recolha de dados foi efetuada utilizando-se a versão em português dos questionários do ISAAC para crianças e adolescentes,<sup>6</sup> que contêm perguntas sobre sintomas de asma, rinite e eczema. Também foi utilizado o questionário de exposição ambiental e fatores de risco do ISAAC fase III.<sup>6</sup> Todas as perguntas foram respondidas e explicações foram dadas, de forma padronizada em português, por uma equipa de investigadores especificamente treinados, com a colaboração dos pais ou responsáveis, na presença das crianças.

### **Definições**

De acordo com o protocolo do ISAAC, fase III, *asma atual* foi definida como a presença de episódios de pieira nos últimos 12 meses, *rinite atual* foi definida como a presença de espirros, rinorreia ou obstrução nasal, não associada a gripe ou coriza, nos últimos 12 meses e *eczema* foi definido como a presença de lesões cutâneas pruriginosas que apareciam e desapareciam nos últimos 12 meses.<sup>6</sup> *Atopia* foi definida com base em TCP positivos.<sup>212</sup> *Monossensibilização atópica* foi definida pela positividade de apenas um único aeroalergénio e *polisensibilização* pela positividade de dois ou mais aeroalergénios não relacionados (ou não obviamente relacionados).<sup>213</sup> *Infeção helmíntica* foi definida pela presença de helmintas sob a forma de vermes adultos, segmentos de vermes, ovos ou larvas nas fezes.<sup>157</sup>

### **Testes alérgicos cutâneos por picada (TCP)**

Os TCP (Laboratório da LETI, Barcelona, Espanha) foram realizados por uma equipa com treino e experiência neste tipo de testes, e de acordo com o procedimento padronizado da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica.<sup>214</sup> Uma bateria de 12 aeroalergénios foi usada (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, mistura de gramíneas, mistura de ervas, *Aspergillus species*, *Cladosporium species*, *Mucor mucedo*, *Alternaria alternata*, mistura de barata, epitélios de cão e gato). Dihidroclorato de histamina (10 mg/ml) foi usado como controlo positivo, e o diluente dos extratos alérgénicos foi usado como controlo negativo. Uma pequena gota de cada extrato do alergénio foi colocada na superfície anterior de um dos antebraços, e cada gota foi posteriormente atravessada por uma lanceta (*Stallergènes, Antony*, França). O diâmetro mais longo de cada pápula foi medido após 15 minutos. Pápulas com um diâmetro de pelo menos 3 mm maior do que o do controlo negativo, foram consideradas positivas.

### **Análise da infeção por parasitas**

#### **Exame de fezes**

Uma amostra de fezes foi obtida de cada criança para pesquisa da presença de helmintas, sob a forma de vermes adultos, segmentos de vermes, ovos e larvas. As amostras foram processadas pelo método de concentração *ParasiTrap®* (*ParasiTrap Fixsepar Eco System, VWR international GmbH, Alemanha*) e pelo método quantitativo *Kato-Katz®* (*Sterlitech kit KatoKatz Method, Kent, Washington USA*), para pesquisa de *Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermiculares*, *Hymenolepis nana* e *Schistosoma mansoni*. As lâminas foram observadas por dois técnicos de forma independente entre 30 minutos e 2 horas, depois do processamento destas, de acordo as recomendações da OMS.<sup>157</sup>

### **Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelos Comités de Ética do Ministério da Saúde de Angola e da Universidade da Beira Interior, Portugal. Foi autorizado pelos diretores das escolas selecionadas. Um consentimento informado escrito foi assinado por todos os pais ou responsáveis das crianças que participaram no estudo, que foi enviado dois dias antes da recolha dos dados. Todas as crianças com sintomas de asma, rinite alérgica e eczema foram referenciadas a consulta de pneumologia e foi feito aconselhamento para medidas de evicção/controlo a todos os pais das crianças com TCP positivo.

Tratamento anti-helmíntico (Albendazol e Praziquantel) foi fornecido a todas as crianças com indicação clínica.

### Análise estatística

Os dados foram processados e analisados com o programa estatístico IBM SPSS, versão 25. As variáveis categóricas foram descritas com frequências e percentagens e as variáveis quantitativas com média, mediana, desvio padrão, máximo e mínimo. Todas as associações entre cada uma das variáveis de interesse e cada um dos possíveis fatores de risco foram estabelecidas com recurso a regressão logística, que estimou os respetivos *odds ratios* (*OR*). Foi também estimada uma versão ajustada desses *OR*'s tendo-se em conta algumas variáveis, quando aplicáveis, e somente são apresentados os *OR*'s ajustados quando o *p-value* do teste de Wald é inferior a 0,2. O teste de Wald foi considerado significativo quando o respetivo *p-value* não excedeu 0,05.

## Resultados

### Dados sociodemográficos

A amostra foi constituída por 1.023 crianças em idade escolar entre 5 e 14 anos, das cinco escolas selecionadas aleatoriamente. Isso correspondeu a uma taxa de resposta de 99% ao convite de participar do estudo.

Havia ligeiramente mais rapazes do que raparigas, a maioria das crianças tinha entre 10 e 14 anos, e a maioria era residente em área urbana (Tabela 12).

**Tabela 12. Dados sociodemográficos da amostra do estudo (n = 1023)**

Parâmetro	n (%)
Sexo	
Feminino	495 (48,4)
Masculino	528 (51,6)
Faixa etária (anos)	
5-9	434 (42,4)
10-14	589 (57,6)
Área de residência	
Urbana	619 (60,5)
Rural	404 (39,5)
Escolaridade da mãe	
Nunca estudou	190 (18,6)
1-4 anos	540 (52,8)
5-9	227 (22,2)
≥10 anos	66 (6,4)
Rendimento familiar	
Irregular	499 (48,8)
Regular (1 membro da família)	442 (43,2)
Regular (2 membros da família)	82 (8)

### Prevalência e padrão das sensibilizações alérgicas

Os TCP para os aeroalergénios foram positivos em 82 (8,0 %; IC 95%: 6,5;9,9) das 1.023 crianças, correspondendo a 137 exames positivos. As sensibilizações mais frequentes observadas foram aos ácaros domésticos (67,2%), particularmente *D. pteronyssinus*, à barata (16,1%) e aos fungos (8,8%) (Tabela 13).

**Tabela 13. Sensibilização aos aeroalergénios em 82 crianças com teste cutâneo por picada (TCP) positivo**

Parâmetro TCP	nº de testes positivos (%)			
Ácaros - <i>D. pteronyssinus</i> - <i>D. farinae</i> - <i>B. tropicalis</i>	92 (67,2)*	50 (54,4)#	22 (23,9)#	20 (21,7)#
Mistura de barata			22 (16,1)*	
Fungos - <i>A. Alternata</i> - <i>M. mucedo</i> - <i>A. Fumigatus</i> - <i>C. herbarum</i>	12 (8,8)*	4 (33,3)#	4 (33,3)#	2 (16,6)# 2 (16,6)#
Epitélio de gato Epitélio de cão		3 (2,2)*	4 (2,9)*	
Mistura de ervas Mistura de gramíneas		4 (2,9)*	0 (0,0)*	

TCP - teste cutâneo por picada: (\*) – relativo ao número total de testes positivos

# - relativo ao número total de testes positivos para ácaros ou fungos, respetivamente

Quando comparamos a prevalência das sensibilizações alérgicas com os aeroalergénios mais comuns entre crianças urbanas e rurais, não foram observadas diferenças significativas, exceto a sensibilização a *B. tropicalis*, que era mais frequente em crianças rurais (Tabela 14).

**Tabela 14. Comparação da prevalência dos aeroalergénios mais comuns entre crianças urbanas e rurais**

Aeroalergénios		Urbana (%)	n	Rural n (%)	OR (IC 95%)	p value*
<i>B. tropicalis</i>	Sim	7 (1,1)		13 (3,2)	2,90	0,022
	Não	612 (98,9)		391 (96,8)	(1,15;7,34)	
<i>D. farinae</i>	Sim	11 (1,8)		11 (2,7)	1,54	0,379
	Não	608 (98,2)		393 (97,3)	(0,66;3,60)	
<i>D. pteronyssinus</i>	Sim	29 (4,7)		21 (5,2)	1,11	0,767
	Não	590 (95,3)		383 (94,8)	(0,62;1,98)	
Mistura de barata	Sim	14 (2,3)		8 (2)	0,87	0,829
	Não	605 (97,7)		396 (98)	(0,36;2,1)	

OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; \*teste de Wald

Em relação aos tamanhos das pápulas dos TCP para os aeroalergénios mais comuns, os resultados não mostraram diferenças significativas entre ácaros ou entre ácaros e mistura de baratas - *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *B. tropicalis*: média + DP = 3,76 + 1,15 mm; mediana (amplitude) = 3 (3 - 7) mm ou entre ácaros e mistura de barata - média + DP = 3,09 + 0,29 mm; mediana (amplitude) = 3 (3 - 4) mm.

Das 82 crianças com TCP positivo, 46 (56,1%) estavam monossensibilizadas, e 36 (43,9%) estavam polisensibilizadas. As polisensibilizações mais frequentes envolveram

ácaros e barata (n = 8; 44,4% das crianças sensibilizadas), seguido pela co-sensibilização para ácaros e fungos (n = 6; 33,3%). Este padrão não foi afetado pela presença de doença alérgica ou seu tipo. De fato, tanto em crianças com doença alérgica quanto em crianças assintomáticas, as sensibilizações mais observadas envolveram as co-sensibilizações entre ácaros e baratas (n = 2; 15,4% vs n = 6; 26,1%, respetivamente), sem diferenças significativas.

### Relação entre as sensibilizações alérgicas e as doenças alérgicas

Quanto à presença de doenças alérgicas das 82 crianças com TCP positivos, 11 (13,4%) tinham asma isolada, 11 (13,4%) tinham eczema isolado, e 21 (25,6%) tinham rinite isolada. Além disso, 4 (4,9%) crianças tinham asma e rinite, 2 (2,4%) tinham asma e eczema. Curiosamente, as crianças mais sensibilizadas (n = 4; 54,9%) não tinham manifestações de doenças alérgicas. Quando a prevalência e o padrão de sensibilizações alérgicas para a maioria dos aeroalergénios comuns foram comparados entre crianças com e sem doença alérgica, não foram encontradas diferenças significativas (Tabela 15).

**Tabela 15. Relação entre a prevalência das sensibilizações alérgicas aos aeroalergénios mais comuns e a prevalência das doenças alérgicas**

TCP	Doença alérgica n (%)		OR (IC 95%)	<i>p value</i> *
Sensibilização para ácaros, barata ou fungos				
	<b>Asma</b>			
	<b>Sim</b>	<b>Não</b>		
Sim	11 (11,6)	63 (6,8)	1,79 (0,91;3,54)	0,090
Não	84 (88,4)	865 (93,2)	1	
	<b>Rinite</b>			
	<b>Sim</b>	<b>Não</b>		
Sim	20 (9,0)	54 (6,7)	1,37 (0,80;2,35)	0,241
Não	201 (91,0)	748 (93,3)	1	
	<b>Eczema</b>			
	<b>Sim</b>	<b>Não</b>		
Sim	10 (6,1)	64 (7,4)	0,81 (0,40;1,61)	0,555
Não	153 (93,9)	796 (92,6)	1	

TCP - teste cutâneo por picada; OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; \*teste de Wald

No entanto, observou-se uma tendência para um aumento significativo da frequência de testes positivos de sensibilização alérgica em crianças com asma. A análise da associação entre o tamanho das pápulas dos aeroalergénios mais comuns e a doença alérgica específica, não apresentou resultados significativos (dados não apresentados no texto). Finalmente, ter TCP positivo não foi significativamente preditivo de ter doença alérgica (asma, rinite ou eczema) (Tabela 16).

**Tabela 16. Relação entre as mono e polisensibilizações aos aeroalergénios e doenças alérgicas**

Parâmetro	TCP (+) ≥ 2		TCP (+) < 2		OR (IC 95%)	p value*
	aeroalergénios n (%)		aeroalergénios n (%)			
		15 (1,5%)		1008 (98,5%)		
Asma	Sim	1 (6,7)		94 (9,3)	11,44 (0,19;11,07)	0,726
	Não	14 (93,3)		914 (90,7)		
Rinite	Sim	0 (0,0)		221 (21,9)	-	0,051**
	Não	15 (100,0)		787 (78,1)		
Eczema	Sim	4 (26,7)		159 (15,8)	1,94 (0,61;6,17)	0,261
	Não	11 (73,3)		849 (84,2)		

TCP - teste cutâneo por picada; OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; \*teste de Wald; \*\*teste exato de Fisher

### Fatores que influenciam o TCP

Em seguida, analisámos alguns fatores que podem influenciar as sensibilizações aos aeroalergénios - local de residência (urbano ou rural), sexo, idade, presença e intensidade da infeção helmíntica (Tabela 17), ou tipos específicos de helmintas (dados não apresentados no texto). Nenhum desses fatores foi significativamente associado a estar sensibilizado a aeroalergénios e isso também se aplicava à relação entre outros fatores sociodemográficos e atopia (dados não apresentados no texto).

**Tabela 17. Análise dos fatores que podem potencialmente afetar as sensibilizações aos aeroalergénios**

Parâmetro	TCP (+) n (%)	TCP (-) n (%)	OR (IC 95%)	p value*
Sexo				
Feminino	35 (42,7)	460 (48,9)	1	0,282
Masculino	47 (57,3)	481 (51,1)	1,28 (0,81;2,02)	
Faixa etária (anos)				
5-9	30 (36,6)	404 (42,9)	1	0,266
10-14	52 (63,4)	537 (57,1)	1,30 (0,81;2,08)	
Área de residência				
Urbana	44 (53,7)	575 (61,1)	1	0,187
Rural	38 (46,3)	366 (38,9)	1,35 (0,86;2,13)	
Infeção helmíntica				
Sim	33 (40,2)	331 (35,3)	1,23 (0,77;1,95)	0,370
Não	49 (59,8)	607 (64,7)	1	
Nº parasitas				
Nenhum	49 (59,8)	607 (64,7)	1	0,659
Um	30 (36,6)	298 (31,8)	1,24 (0,77;2,00)	
Dois ou mais	3 (3,7)	33 (3,5)	1,12 (0,33;3,80)	

TCP - teste cutâneo por picada; OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; \*teste de Wald

### Discussão

Este é o primeiro estudo sobre sensibilizações aos aeroalergénios em crianças angolanas e um dos poucos realizados em África. Usando os TCP, mostrámos que a prevalência de sensibilizações aos aeroalergénios foi baixa e também que a maioria das crianças sensibilizadas eram assintomáticas. As sensibilizações alérgicas mais

frequentes envolveram ácaros, baratas ou fungos, e uma proporção considerável de crianças (43,9%) estavam polisensibilizadas. Não foi detetada nenhuma relação entre sensibilizações alérgicas específicas e asma, rinite ou eczema.

No nosso estudo, os TCP para os aeroalergénios só foram positivos em 82 das 1.023 crianças, sugerindo uma prevalência de atopia de apenas 8,0%. Esta prevalência é menor do que em outras regiões africanas. Num estudo de coorte envolvendo 1.170 crianças de 9 anos de Entebbe, Uganda, a prevalência de TCP positivo foi de 25,2%;<sup>207</sup> em outro estudo envolvendo 600 estudantes universitários residentes na capital dos Camarões, Douala, a prevalência baseada no TCP foi de 42,8%;<sup>208</sup> em outro estudo com adolescentes do ensino médio de 15 a 24 anos da etnia sul africana Xhosa, a atopia reportada pelo TCP foi de 32%<sup>134</sup> e, finalmente, num estudo realizado no Zimbábue, envolvendo 650 indivíduos urbanos de 1 a 63 anos (idade média= 24,7 anos), cerca de 52% foram sensibilizados para o *Dermatophagoides pteronyssinus*.<sup>204</sup> Vários fatores podem explicar essas discrepâncias. Em primeiro lugar, fatores genéticos, específicos para cada população, são bem conhecidos por desempenharem o seu papel. Em segundo lugar, características climáticas e geográficas interferem na exposição a aeroalergénios do exterior (“outdoor”) e condições diferenciais internas também podem afetar a sensibilização a aeroalergénios do interior (“indoor”).<sup>215</sup> Em terceiro lugar, embora a nossa população fosse maioritariamente urbana, a maioria das crianças deslocava-se frequentemente para regiões rurais durante os fins de semana e feriados, para ajudar os pais nas tarefas rurais. Isso está em contraste com a urbanização mais clara dos voluntários participantes em outros estudos. Finalmente, os nossos resultados também podem ser explicados por uma possivelmente elevada taxa de infeção helmíntica na área do Bengo. No entanto, apenas cerca de 30-40% das crianças estavam infetadas e não houve diferenças na prevalência do TCP positivo entre crianças infetadas e não infetadas.

As sensibilizações alérgicas dos TCP mais frequentemente observadas foram aos ácaros do pó doméstico (67,2%), particularmente o *D. pteronyssinus*, a baratas (16,1%) e a fungos (8,8%). Esses resultados são semelhantes aos de outros estudos em crianças africanas, adolescentes e adultos jovens<sup>134,135,205,216,217</sup> com alguns deles mostrando diferenças urbano-rurais. No nosso estudo, no entanto, não encontramos diferenças significativas entre viver em região urbana ou rural nos resultados dos TCP, exceto para sensibilização a *B. tropicalis* que foi mais frequente em crianças rurais, um achado semelhante ao encontrado na África do Sul, num estudo envolvendo crianças de 1 a 18

anos de uma área rural e urbana.<sup>218</sup> Além do clima e da área geográfica, outras razões que podem estar por trás dessa situação devem ser apuradas.

No nosso estudo não detetámos crianças sensibilizadas a pólenes de gramíneas, como também foi observado noutros estudos em África. O estudo em crianças urbanas ugandesas de 9 anos, mostrou que apenas 1,2% e 0,8% estavam sensibilizadas aos pólenes da gramínea *Cynodon dactylon* ou a outros pólenes, respetivamente.<sup>207</sup> Em um estudo ugandês em mulheres adultas urbanas e periurbanas, apenas três mulheres reagiram ao *Cynodon dactylon*, e uma à mistura de pólenes de ervas.<sup>209</sup> No entanto, os nossos resultados contrastam com os resultados de outros estudos. Um estudo nigeriano em crianças de 13 a 14 anos mostrou positividade dos TCP para mistura de ervas em 7 a 17% das crianças,<sup>129</sup> e um outro estudo em voluntários de 1 a 63 anos do Zimbábue mostrou elevada percentagem de sensibilizações a pólenes: 38% para *Cynodon dactylon*, 28% para pólen de milho, e 26% para mistura de pólenes de gramíneas.<sup>204</sup> Várias razões podem explicar a discrepância entre todos estes estudos. Em primeiro lugar, o leque de extratos de pólenes de gramíneas existentes na nossa bateria de TCP (principalmente da subfamília *Poaideae*) pode não estar adaptado à área geográfica que estudámos. Na realidade, as subfamílias *Chloridoideae* e *Panicodideae* são mais frequentes na África austral e a reatividade cruzada entre essas subfamílias e a da subfamília *Pooideae* é baixa.<sup>219</sup> Em segundo lugar, diferentes locais estão associados a características climáticas contrastantes, que influenciam o conteúdo da vegetação e a libertação de pólenes.<sup>220</sup> Tais diferenças podem ser encontradas entre Angola e outras áreas de África. Finalmente, tipos específicos de pólenes também diferem entre as regiões. Outros estudos devem ser realizados com uma bateria mais ampla, de subfamílias de pólenes.

A maioria (56,1%) das crianças sensibilizadas estavam monossensibilizadas, e das 43,9% crianças polisensibilizadas, as sensibilizações mais frequentes envolveram ácaros e baratas ou ácaros e fungos. Poucos estudos africanos mencionam esse aspeto, mas em dois que o fizeram, foram observados resultados contrastantes. No estudo do Uganda em crianças de 9 anos, a monossensibilização foi de 89,1%,<sup>207</sup> enquanto que apenas 13,2% dos estudantes universitários estavam monossensibilizados, no estudo camaronês.<sup>208</sup> Em geral, as polisensibilizações são frequentes em indivíduos alérgicos, e podem aumentar o risco de multimorbidade alérgica ou a gravidade dos sintomas mediados pela IgE.<sup>213,124</sup> No entanto, a polisensibilização pode depender de múltiplos fatores, incluindo fenótipos individuais de resposta, ou outras características sociodemográficas específicas da população, e a sua relevância deve ser baseada não apenas em dados epidemiológicos, mas também em aspetos clínicos.

O nosso estudo não mostrou qualquer relação entre padrões específicos de sensibilizações, sua magnitude e a presença de asma, rinite ou eczema. Isso contrasta com vários estudos que mostraram que crianças com doenças alérgicas são mais frequentemente sensibilizadas aos aeroalergénios. Por exemplo, o estudo em crianças do ensino secundário, da etnia Xhosa na África do Sul mostrou que o número de TCP positivos estava positivamente associado à asma e hiperreatividade brônquica.<sup>134</sup> Em outro estudo envolvendo estudantes nigerianos de 13 a 14 anos, os TCP positivos aos aeroalergénios foram mais frequentes em asmáticos do que em crianças não asmáticas.<sup>129</sup> No estudo de coorte ugandense envolvendo crianças de 9 anos, ter TCP positivos aumentou significativamente o risco de ter pieira, rinite alérgica e eczema.<sup>207</sup> Esses resultados são concordantes com grandes análises de dados europeus que mostraram que a atopia aumenta o risco de comorbidades alérgicas.<sup>213</sup> No entanto, essa associação pode nem sempre ser encontrada, como mostra um estudo realizado em 242 crianças em idade escolar tanzanianas, no qual não foram observadas diferenças na reatividade do TCP entre crianças asmáticas e não asmáticas.<sup>221</sup> Além disso, um estudo realizado em 7.155 crianças etíopes rurais e urbanas de 1 a 4 anos não mostrou relação entre sensibilizações detetadas pelos TCP com o *D. pteronyssinus* ou com baratas e a presença de pieira.<sup>222</sup>

O nosso estudo também não mostrou associação significativa entre fatores como local de residência (urbano ou rural), sexo, idade, infecção helmíntica e risco de ser sensibilizado para aeroalergénios. Isso contrasta com vários outros estudos em crianças, particularmente em termos do eixo urbano-rural. Por exemplo, um estudo realizado em crianças coreanas de 9 a 12 anos de idade de uma aldeia rural, uma cidade rural e uma cidade urbana mostrou que a prevalência de doenças alérgicas e atopia era menor em crianças com pais de áreas rurais e agrícolas.<sup>118</sup> Outro estudo, realizado em 50 crianças rurais e 50 urbanas na Índia, mostrou que as crianças rurais apresentaram menor prevalência de TCP positivos, asma auto-reportada e rinite.<sup>223</sup> Por fim, um estudo sul-africano em crianças da etnia Xhosa, urbanas, periurbanas e rurais mostrou que a prevalência de TCP positivos era significativamente menor em crianças de área rural do que em crianças urbanas ou recentemente urbanizadas.<sup>206</sup> Vários fatores podem estar por detrás da diferença entre esses estudos e o nosso, ou seja, o fato de que as crianças urbanas no nosso estudo também tiveram contato frequente e regular com ambientes rurais, ou seja, em fazendas (quintas, lavras), desde a sua infância e isso pode ter diminuído as diferenças urbano-rurais. Além disso, em vez de simplesmente analisarmos as diferenças rurais-urbanas, tais diferenças devem ser sempre integradas

em perfis de vida mais amplos, incluindo fatores como afluência socioeconômica, exposições internas a vapores, número de irmãos ou presença de animais em casa.<sup>224,225</sup> Além de que, as crianças da área de estudo (província do Bengo) residentes em áreas urbanas brincam ao ar livre uma boa parte do dia, em condições muito semelhantes às das áreas rurais e, para além disso, a maioria das crianças passa as suas férias escolares em áreas rurais, ajudando a família com a agricultura de subsistência.

O nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, os questionários foram baseados no autorrelato e isso pode associar-se a vieses de memória. Em segundo lugar, parte dos residentes em áreas rurais tinham algumas limitações na compreensão dos conceitos dos itens do questionário do ISAAC, e isso pode ter envolvido vieses de interpretação. Em terceiro lugar, a nossa bateria de TCP pode não ter sido eficaz para detetar sensibilizações para pólenes na região. Este aspeto deve ser ainda melhor analisado com uma gama mais ampla de extratos de pólenes. Outra limitação é que, embora tenhamos utilizado questionários do ISAAC validados, não estudámos totalmente alguns fatores pessoais e familiares (como a história de atopia), bem como vários fatores sociodemográficos que podem ter interferido nas sensibilizações, nomeadamente, o número de irmãos em casa, a presença de animais em casa ou a exposição a animais do campo. Outra limitação pode ter sido devido ao fato de não termos testado níveis de IgE específicos para aeroalergénios, o que poderia enriquecer a nossa análise. Finalmente, embora o nosso tamanho da amostra tenha sido determinado para ter poder estatístico suficiente (amostra estimada 1.008; amostra final de crianças 1.023), pode não ter sido suficientemente eficaz para estudar a influência de fatores como infeções helmínticas, por si só ou em associação com a vida rural ou urbana e outras características sociodemográficas, sobre a atopia. Apesar dessas limitações, o nosso estudo faz parte de um conjunto de raros estudos sobre sensibilizações de alergénios em crianças africanas, e é o primeiro em Angola. Em termos da relação entre infeções helmínticas e a presença de atopia, o nosso estudo não mostrou associação significativa. No entanto, essa relação não é simples, não deve ser considerada isoladamente e os resultados dos estudos africanos têm sido inconsistentes.<sup>226</sup>

Em conclusão, os nossos resultados mostraram que as sensibilizações alérgicas mais frequentes em crianças da província do Bengo, em Angola, envolvem ácaros do pó doméstico, seguidos de baratas e fungos. Não foi encontrada nenhuma relação entre sensibilizações atópicas e doenças alérgicas, infeção helmíntica ou outros fatores sociodemográficos. Estudos futuros envolvendo uma amostra maior de crianças e de

outras regiões de Angola, bem como uma bateria mais ampla de alérgenos e outras questões sobre aspetos ambientais e sociodemográficos devem ser implementados para melhor esclarecer perfis de sensibilizações atópicas em crianças africanas e fatores que a influenciam.



## 4.4. Estudo 4

### **Ausência de associação entre asma, atopia e infecção por helmintas em crianças em idade escolar na província do Bengo, Angola.**

#### **Introdução**

Diversos estudos têm demonstrado um aumento da prevalência das doenças alérgicas como a asma, a rinite e o eczema, sobretudo em crianças, em todo mundo.<sup>164</sup> O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), realizado em muitos países no mundo e em alguns países africanos mostrou um aumento da prevalência destas doenças entre as suas duas fases (fase I e III).<sup>74</sup> Este aumento tem sido relacionado com vários fatores nomeadamente genéticos, ambientais, socioeconómicos, mudanças do estilo de vida, assim como com algumas doenças infecciosas, com maior relevância para as doenças parasitárias. A OMS estima que mais de dois bilhões de pessoas no mundo estão infetadas por helmintas,<sup>143</sup> sobretudo nas regiões da África subsariana, América, China e do leste da Ásia, onde estas são exacerbadas por fracas condições higiénicas, baixas condições de saneamento básico, baixo estado nutricional, e deficiente acesso aos cuidados básicos de saúde.<sup>141,143</sup> Estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento da prevalência das doenças atópicas em paralelo com um decréscimo na incidência e prevalência das doenças infecciosas no mesmo período de tempo, sendo estas alterações relacionadas com melhores condições socioeconómicas, de saneamento básico, mudanças nos hábitos de higiene e do estilo de vida, aumento do uso de vacinas, antibióticos e alimentos industrializados.<sup>227</sup> É assim que enquanto alguns estudos epidemiológicos demonstraram que a infecção por helmintas intestinais como o *Ascaris lumbricoides* e o *Trichuris trichiura* está associada a imunossupressão<sup>228,229</sup> e atua na diminuição da expressão de atopia<sup>230,231</sup> e asma,<sup>139</sup> outros mostraram não existir nenhuma associação entre estes fatores<sup>232</sup> ou ainda exacerbação de atopia com infecção por helmintas.<sup>233,234</sup>

Nos poucos estudos realizados nos países africanos, a prevalência da asma e doenças alérgicas também é elevada e tem vindo a aumentar, principalmente em crianças.<sup>166,167,169</sup> Por outro lado, a prevalência das infeções helmínticas em África é bastante elevada, sendo considerada um grande problema de saúde pública, conforme documentam alguns estudos.<sup>235,236</sup> Entretanto, estudos epidemiológicos realizados em países africanos, à semelhança dos estudos realizados em vários países no mundo, também demonstraram existir controvérsias em relação ao papel dos helmintas no

desenvolvimento da asma e atopia. É assim que enquanto alguns estudos demonstraram que a infecção por helmintas constituía fator de risco para o desenvolvimento e / ou agravamento dos sintomas da asma e atopia,<sup>154,237,238</sup> outros demonstraram ser fator de proteção<sup>239-241</sup> e ainda alguns demonstraram não haver nenhuma relação entre estas condições.<sup>153,217</sup>

Em Angola a prevalência de asma e doenças alérgicas é elevada em crianças<sup>211</sup> e adolescentes<sup>170</sup> de Luanda e há uma elevada prevalência de infecção por helmintas em crianças no Bengo<sup>242,243</sup> e em Benguela<sup>244</sup> contudo, não há nenhum estudo que caracterize a relação entre infecção por helmintas, atopia e asma. É assim que propusemo-nos a realizar este estudo cujo objetivo foi avaliar a relação entre as prevalências de atopia, asma e outras doenças alérgicas com a prevalência da infecção por helmintas em crianças residentes na província do Bengo.

## **Métodos**

### **Área do estudo e população**

O estudo foi realizado em Angola, na Província do Bengo, município do Dande, nas comunas do Caxito região urbana e Úcua região rural, área de estudo do Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA), onde está implementado o Sistema de Vigilância Demográfica em Saúde do Dande (SVDS-Dande), que cobre uma área de 4.700 km<sup>2</sup> e uma população estimada em 60.000 habitantes.<sup>210</sup> A província do Bengo está localizada a 60 km da província de Luanda, que é a capital de Angola, tem uma extensão de 33.016 km<sup>2</sup> e uma população estimada em 356.641 habitantes. O município do Dande é o mais populoso, pois concentra cerca de 62% da população da província.<sup>245</sup> É uma província eminentemente agrícola, o clima é tropical, semi seco com temperaturas relativas anuais entre 22 e 32°C.

### **Desenho do estudo**

Estudo transversal realizado de setembro a novembro de 2017, com crianças dos 5 aos 14 anos. De um total de 33 escolas na área do estudo, foram selecionadas de forma aleatória, cinco escolas (15%), três em área urbana e duas em área rural.

### **Amostra**

Todas as crianças com a faixa etária pretendida foram convidadas a participar no estudo. Considerámos como critérios de exclusão qualquer criança com sintomatologia suspeita de doença infecciosa pulmonar, ou outra doença infecciosa

crónica, após avaliação clínica por médico. Também foram excluídas crianças cujos pais, cuidadores ou encarregados de educação não concordaram em participar no estudo. O tamanho da amostra foi calculado com um intervalo de confiança de 95% e margem de erro não superior a 3%, considerando uma população de cerca de 17.873 crianças de 5 a 14 anos incluídas no SVDS do CISA, com base na prevalência de 32% da infeção por helmintas na província do Bengo<sup>243</sup> e nos valores inferiores das prevalências dos dois estudos anteriores realizados em Luanda: de 13% asma,<sup>170</sup> 19% rinite alérgica<sup>170</sup> e 20% eczema atópico,<sup>170</sup> bem como prevalência de atopia de cerca de 25%.<sup>207</sup> Isso resultou em um tamanho da amostra recomendado de 1.008 crianças.

## **Recolha de dados**

### **Questionários**

A recolha dos dados foi efetuada através do preenchimento dos questionários do ISAAC, para crianças e adolescentes específico para questões relacionadas com sintomas de asma, rinite e eczema, questões demográficas e ambientais na sua versão traduzida e validada em português,<sup>6,7,171</sup> e um outro questionário envolvendo dados sobre infeção por helmintas. Os questionários foram efetuados de forma padronizada em português, por uma equipa de inquiridores, treinados especificamente para o estudo, com a colaboração dos pais ou cuidadores, na presença das crianças.

### **Definições**

*Asma atual* foi definida pela presença de episódios de pieira nos últimos 12 meses, *rinite* foi definida na presença de crises de espirros, secreção ou congestão nasal, não associada a gripe nos últimos 12 meses e *eczema* definido na presença de lesão pruriginosa na pele nos últimos 12 meses, de acordo com o protocolo do ISAAC.<sup>6,7</sup> Sensibilização alérgica (*atopia*) foi definida pela positividade dos testes cutâneos por picada.<sup>212</sup> *Infeção por helmintas* foi definida na presença de helmintas nas fezes sob a forma de vermes adultos, segmentos de vermes, ovos e larvas<sup>157</sup> e a carga parasítica classificada em leve, moderada e intensa dependendo do tipo de parasita, de acordo as recomendações da OMS.<sup>157</sup>

### **Testes alérgicos cutâneos por picada (TCP)**

Os TCP (Laboratório da LETI, Barcelona, Espanha) foram efetuados através da técnica de picada (*prick*), por dois enfermeiros com experiência na realização e interpretação dos mesmos, supervisionados por médico pneumologista, de acordo com o procedimento standardizado da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica. Foram usados 12 aeroalergénios (*Dermatophagoides pteronyssinus*,

*Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, mistura de gramíneas, mistura de ervas, *Aspergillus species*, *Cladosporium species*, *Mucor mucedo*, *Alternaria alternata*, mistura de barata, epitélio de cão e gato). O dihidroclorato de histamina (10mg/ml) foi usado como controlo positivo e o diluente de alergénio foi usado como controlo negativo. Uma pequena gota de cada extrato do alergénio foi colocada na superfície anterior de um dos antebraços, sendo estas gotas posteriormente atravessadas por uma lanceta estandardizada (*Stallergenes, Antony, França*) e as reações locais medidas 15 minutos após, usando uma régua padronizada que mede diretamente as áreas médias de cada pápula. Reações papulares iguais ou superiores a 3 mm, na presença de reação negativa no controlo negativo e presença de pápula no local da histamina de pelo menos 3 mm, foram consideradas positivas.<sup>212</sup>

### **Exame parasitológico das fezes**

Uma amostra de fezes de cada uma das crianças foi obtida, para avaliação da presença de helmintas, sob a forma de vermes adultos, segmentos de vermes, ovos e larvas. As amostras foram processadas pelo método de concentração *ParasiTrap®* (*ParasiTrap Fixsepar Eco System, VWR international GmbH, Alemanha*) e pelo método quantitativo *Kato-Katz®* (*Sterlitech kit KatoKatz Method, Kent, Washington USA*), para pesquisa de *Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermiculares*, *Hymenolepsis nana* e *Schistosoma mansoni*. As lâminas foram observadas por dois técnicos de forma independente entre 30 minutos e 2 horas, depois do processamento destas, de acordo as recomendações da OMS.<sup>157</sup>

### **Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Ministério da Saúde de Angola e da Universidade da Beira Interior, Portugal. Foi autorizado pelos diretores das escolas selecionadas e pelos pais e encarregados de educação de todas as crianças, através da assinatura do consentimento informado, que foi enviado dois dias antes da recolha dos dados. Tratamento antiparasitário (albendazol e praziquantel) foi fornecido a todas as crianças com indicação clínica. Crianças com asma, rinite alérgica e eczema atópico com necessidade de tratamento, foram referenciadas a consulta de pneumologia e feito aconselhamento para medidas de evicção/controlo as crianças com testes cutâneos por picada positivos.

## Análise estatística

Os dados foram processados e analisados com o programa estatístico *IBM SPSS*, versão 25. As variáveis categóricas foram descritas com frequências e percentagens e as variáveis quantitativas com média, mediana, desvio padrão, máximo e mínimo. Todas as associações entre cada uma das variáveis de interesse e cada um dos possíveis fatores de risco foram estabelecidas com recurso a regressão logística, que estimou os respetivos *odds ratios* (OR). Foi também estimada uma versão ajustada desses OR's tendo-se em conta algumas variáveis, quando aplicáveis. Somente são apresentados os OR's ajustados quando o *p-value* do teste de Wald foi inferior a 0,2. O teste de Wald foi considerado significativo quando o respetivo *p-value* não excedeu 0,05.

## Resultados

### Dados sociodemográficos

A amostra foi constituída por 1.023 crianças dos 5 aos 14 anos, das cinco escolas selecionadas de forma aleatória. Isso correspondeu a uma taxa de resposta de 99%. A maior parte das crianças eram rapazes, entre 10 e 14 anos e residentes em área urbana. A maioria das mães tinha estudado até quatro anos e o rendimento familiar era irregular numa grande parte das famílias. (Tabela 18)

**Tabela 18. Dados sociodemográficos da amostra do estudo (n= 1023)**

<b>Parâmetro</b>	<b>n (%)</b>
Sexo	
Feminino	495 (48,4)
Masculino	528 (51,6)
Faixa etária (anos)	
5-9	434 (42,4)
10-14	589 (57,6)
Área de residência	
Urbana	619 (60,5)
Rural	404 (39,5)
Escolaridade da mãe	
Nunca estudou	190 (18,6)
1-4 anos	540 (52,8)
5-9	227 (22,2)
≥10 anos	66 (6,4)
Rendimento familiar	
Irregular	499 (48,8)
Regular (1 membro da família)	442 (43,2)
Regular (2 membros da família)	82 (8)

### Asma e doenças alérgicas

Com base na presença de episódios de pieira nos últimos 12 meses, crises de espirros, secreção ou congestão nasal, não associada a gripe nos últimos 12 meses e lesão pruriginosa na pele nos últimos 12 meses, das 1.023 crianças que participaram no estudo, 9,3% tinham asma, 21,6% tinham rinite e 15,9% tinham eczema. Não houve

diferenças estatisticamente significativas entre sexos, classe etária e crianças residentes em área urbana ou rural em relação à asma. Contudo, crianças dos 10 aos 14 anos tiveram maior probabilidade de ter rinite, e as raparigas e as crianças residentes em área urbana tiveram maior probabilidade de ter eczema (Tabela 19).

**Tabela 19. Frequência da Asma e doenças alérgicas, na população estudada**

	Asma - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
	95 (9,3)	928 (90,7)		
Sexo				
Feminino	55 (57,9)	440 (47,4)	1,52 (0,99;2,33)	0,053
Masculino	40 (42,1)	488 (52,6)	1	
Faixa etária (anos)				
5-9	44 (46,3)	390 (42,0)	0,83 (0,54;1,27)	0,420
10-14	51 (53,7)	538 (58,0)	1	
Área de residência				
Urbana	57 (60,0)	562 (60,6)	1	0,915
Rural	38 (40,0)	366 (39,4)	1,02 (0,66;1,57)	
	Rinite - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
	221 (21,6)	802 (78,4)		
Sexo				
Feminino	105 (47,5)	390 (48,6)	1	0,769
Masculino	116 (52,5)	412 (51,4)	1,04 (0,77;1,40)	
Faixa etária (anos)				
5-9	63 (28,5)	371 (46,3)	1	
10-14	158 (71,5)	431 (53,7)	2,16 (1,56;2,99)	<0,001
Área de residência				
Urbana	131 (59,3)	488 (60,8)	1	
Rural	90 (40,7)	314 (39,2)	1,06 (0,78;1,44)	0,672
	Eczema - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
	163 (15,9)	860 (84,1)		
Sexo				
Feminino	92 (56,4)	403 (46,9)	1,46 (1,04;2,05)	0,025
Masculino	71 (43,6)	457 (53,1)	1	
Faixa etária (anos)				
5-9	67 (41,1)	367 (42,7)	1,04 (0,74;1,47)	0,792
10-14	96 (58,9)	493 (57,3)	1	
Área de residência				
Urbana	112 (68,7)	507 (59,0)	1,52 (1,06;2,18)	0,020
Rural	51 (31,3)	353 (41,0)	1	

OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; p value\* - valor de p (teste de Wald)

## Atopia

Das 1.023 crianças que participaram no estudo 82 (8,0%) tiveram teste cutâneo por picada (TCP) positivos para os aeroalergénios testados, sendo as sensibilizações alérgicas mais frequentes por ácaros (67,2%), mistura de barata (16,1%) e fungos (8,8%). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre sexos, faixa etária e área de residência, em relação as sensibilizações alérgicas aos aeroalergénios testados (Tabela 20).

**Tabela 20. Frequência dos TCP positivos quanto ao sexo, idade e residência**

	TCP - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
	82 (8,0)	941 (92,0)		
Sexo				
Feminino	35 (42,7)	460 (48,9)	1	0,277
Masculino	47 (57,3)	481 (51,1)	1,28 (0,81;2,03)	
Faixa etária (anos)				
5-9	30 (36,6)	404 (43,0)	1	0,244
10-14	52 (63,4)	537 (57,0)	1,32 (0,82;2,11)	
Área de residência				
Urbana	44 (53,7)	575 (61,1)	1	0,185
Rural	38 (46,3)	366 (38,9)	1,35 (0,86;2,14)	

TCP - teste cutâneo por picada; OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; p value\* - valor de p (teste de Wald)

### Infeção por helmintas

Das 1.023 crianças incluídas no estudo, 364 (35,7%) estavam infectadas por qualquer um dos helmintas testados, sendo que o helminta mais frequente foi o *Ascaris lumbricoides* em 239 (23,4%) crianças, seguido do *Hymenolepis nana* em 57 (5,6%) crianças e do *Trichuris trichiura* em 45 (4,4%) crianças, sem diferenças significativas entre sexos, faixa etária e local de residência.

### Relação entre infeção por helmintas, doenças alérgicas e atopia

Em seguida analisamos se existia alguma relação entre vários parâmetros da infeção por helmintas e a presença de asma e outras doenças alérgicas ou atopia avaliada pelos TCP. Não observamos relação significativa entre os parâmetros avaliados como carga parasitária, coinfeção com dois ou mais parasitas, ou tratamento antiparasitário prévio, e a presença de asma, rinite ou eczema (Tabela 21).

Resultados similares também foram observados quando analisamos a relação entre os mesmos parâmetros da infeção por helmintas e os resultados do TCP (Tabela 22).

**Tabela 21. Relação entre infeção por helmintas e a asma, rinite e eczema**

	Asma - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
Nº parasitas				
Nenhum	62 (65,3)	594 (64,2)	1	0,888
Um	29 (30,5)	299 (32,3)	0,92 (0,58;1,47)	0,756
Dois ou mais	4 (4,2)	32 (3,5)	1,19 (0,41;3,49)	0,742
Carga de <i>A. Lumbricoides</i>				
Nenhuma	68 (71,6)	702 (75,6)	1	
Ligeira	18 (18,9)	129 (13,9)	1,44 (0,82;2,50)	0,195
Moderada	9 (9,5)	86 (9,3)	1,08 (0,52;2,24)	0,836
Intensa	0 (0,0)	11 (1,2)	-	-

Continua. Página seguinte

**Continuação. Tabela 21**

	Asma - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
<b>Carga de <i>T. trichiura</i></b>				
Nenhuma	91 (95,8)	859 (92,6)	1	0,095
Ligeira	3 (3,2)	68 (7,3)	0,41 (0,12;1,35)	0,144
Moderada	1 (1,1)	1 (0,1)	9,44 (0,58;152,1)	0,114
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Carga de <i>A. duodenale</i></b>				
Nenhuma	95 (100,0)	923 (99,5)	-	-
Ligeira	0 (0,0)	5 (0,5)	-	-
Moderada	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Coinfeção</b>				
Nenhuma	91 (95,8)	861 (92,8)	1	0,358
Com um	3 (3,2)	62 (6,7)	0,45 (0,14;1,48)	0,194
Com dois ou mais	1 (1,1)	5 (0,5)	1,89 (0,21;16,37)	0,562
<b>Desparasitado</b>				
Sim	42 (46,7)	350 (40,6)	1,28 (0,82;1,98)	0,263
Não	48 (53,3)	513 (59,4)	1	-
	Rinite - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
<b>Nº parasitas</b>				
Nenhum	146 (66,4)	510 (63,7)	1	0,826
Um	68 (30,9)	260 (32,5)	0,91 (0,66;1,26)	0,585
Dois ou mais	6 (2,7)	30 (3,8)	0,69 (0,28;1,71)	0,433
<b>Carga de <i>A. lumbricoides</i></b>				
Nenhuma	168 (76,0)	602 (75,1)	1	0,763
Ligeira	33 (14,9)	114 (14,2)	1,03 (0,67;1,58)	0,865
Moderada	19 (8,6)	76 (9,5)	0,89 (0,52;1,52)	0,685
Intensa	1 (0,5)	10 (1,2)	0,35 (0,04;2,81)	0,329
<b>Carga de <i>T. trichiura</i></b>				
Nenhuma	211 (95,5)	739 (92,1)	1	0,285
Ligeira	10 (4,5)	61 (7,6)	0,57 (0,28;1,14)	0,113
Moderada	0 (0,0)	2 (0,2)	-	-
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Carga de <i>A. duodenale</i></b>				
Nenhuma	221 (100,0)	797 (99,4)	-	-
Ligeira	0 (0,0)	5 (0,6)	-	-
Moderada	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<b>Coinfeção</b>				
Nenhuma	205 (92,8)	747 (93,1)	1	0,788
Com um	14 (6,3)	51 (6,4)	1,00 (0,54;1,84)	0,999
Com dois ou mais	2 (0,9)	4 (0,5)	1,82 (0,33;10,01)	0,490
<b>Desparasitado</b>				
Sim	97 (45,1)	295 (40,0)	1,23 (0,90;1,67)	0,178
Não	118 (54,9)	443 (60,0)	1	-
	Eczema - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
<b>Nº parasitas</b>				
Nenhum	104 (64,2)	552 (64,3)	1	0,939
Um	53 (32,7)	275 (32,1)	1,02 (0,71;1,46)	0,902
Dois ou mais	5 (3,1)	31 (3,6)	0,85 (0,32;2,25)	0,753
<b>Carga de <i>A. lumbricoides</i></b>				
Nenhuma	117 (71,8)	653 (75,9)	1	0,174
Ligeira	31 (19,0)	116 (13,5)	1,49 (0,95;2,32)	0,077
Moderada	12 (7,4)	83 (9,7)	0,80 (0,42;1,52)	0,509
Intensa	3 (1,8)	8 (0,9)	2,09 (0,54;8,00)	0,281

**Continua. Página seguinte**

**Continuação. Tabela 21**

	Eczema - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Sim	Não		
<i>Carga de T. trichiura</i>				
Nenhuma	155 (95,1)	795 (92,4)	1	0,539
Ligeira	8 (4,9)	63 (7,3)	0,65 (0,30;1,38)	0,266
Moderada	0 (0,0)	2 (0,2)	-	-
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<i>Carga de A. duodenale</i>				
Nenhuma	163 (100,0)	855 (99,4)	-	-
Ligeira	0 (0,0)	5 (0,6)	-	-
Moderada	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<i>Coinfeção</i>				
Nenhuma	152 (93,3)	800 (93,0)	1	0,980
Com um	11 (6,7)	54 (6,3)	1,07 (0,54;2,09)	0,839
Com dois ou mais	0 (0,0)	6 (0,7)	-	-
<i>Desparasitado</i>				
Sim	68 (45,3)	324 (40,3)	1,22 (0,86;1,74)	0,255
Não	82 (54,7)	479 (59,7)	1	-

OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; p value\* - valor de p (teste de Wald)

**Tabela 22. Relação entre a infeção por helmintas e atopia, avaliada pelo TCP**

	TCP - n (%)		OR (IC 95%)	p value*
	Positivo	Negativo		
<i>Nº parasitas</i>				
Nenhum	49 (59,8)	607 (64,7)	1	0,659
Um	30 (36,6)	298 (31,8)	1,24 (0,77;2,00)	0,362
Dois ou mais	3 (3,7)	33 (3,5)	1,12 (0,33;3,80)	0,848
<i>Carga de A. lumbricoides</i>				
Nenhuma	60 (73,2)	710 (75,5)	1	0,951
Ligeira	12 (14,6)	135 (14,3)	1,05 (0,55;2,00)	0,878
Moderada	9 (11,0)	86 (9,1)	1,23 (0,59;2,58)	0,569
Intensa	1 (1,2)	10 (1,1)	1,18 (0,14;9,40)	0,874
<i>Carga de T. trichiura</i>				
Nenhuma	76 (92,7)	874 (92,9)	1	0,991
Ligeira	6 (7,3)	65 (6,9)	1,06 (0,44;2,53)	0,893
Moderada	0 (0,0)	2 (0,2)	-	-
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<i>Carga de A. duodenale</i>				
Nenhuma	81 (98,8)	937 (99,6)	1	0,345
Ligeira	1 (1,2)	4 (0,4)	2,89 (0,31;26,17)	-
Moderada	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Intensa	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
<i>Co-infeção</i>				
Nenhuma	76 (92,7)	876 (93,1)	1	0,746
Com um	5 (6,1)	60 (6,4)	0,96 (0,37;2,46)	0,993
Com dois ou mais	1 (1,2)	5 (0,5)	2,30 (0,26;19,98)	0,448
<i>Desparasitado</i>				
Sim	30 (40,5)	362 (41,2)	0,97 (0,60;1,57)	0,914
Não	44 (59,5)	517 (58,8)	1	-

TCP - teste cutâneo por picada; OR - odds ratio; IC 95% - intervalo de confiança; p value\* - valor de p (teste de Wald)

## Discussão

Este foi o primeiro estudo realizado em Angola cujo objetivo foi avaliar se existia alguma relação entre a prevalência de atopia e das doenças alérgicas, como a asma, rinite e eczema, e a infecção por helmintas em crianças residentes na província do Bengo, que é uma região com moderada a elevada prevalência destas infecções.<sup>242,243</sup> Além disso, esta região está muito bem caracterizada e monitorada, em relação a infecções por helmintas, pelo CISA.<sup>210</sup> Estes aspetos permitem ver esta província como um bom modelo de região para estudar possíveis relações entre atopia, doenças alérgicas e infecção por helmintas.

Em termos gerais, não encontramos nenhuma associação direta ou inversa entre a infecção por helmintas e expressão de asma, doenças alérgicas ou atopia.

O nosso estudo mostrou uma prevalência de asma de 9,3%, de rinite 21,6% e de eczema 15,9%, valores ligeiramente inferiores à prevalência em crianças angolanas na província de Luanda que foram de 15,7%, 19,0% e 18,4% respetivamente<sup>211</sup> e de adolescentes, que foram de 13,4%, 26,9% e 20,2% respetivamente.<sup>170</sup>

Estes resultados podem estar relacionados com vários fatores como o não conhecimento dos termos usados no questionário do ISAAC, que não são familiares para as crianças nem mesmo para os pais ou mesmo com a má percepção dos sintomas, conforme já demonstrado em estudos com crianças africanas.<sup>167</sup> Na verdade, o nível médio de escolaridade na província do Bengo é inferior ao da província de Luanda.<sup>245</sup> Por outro lado, no estudo realizado em Luanda, as crianças eram provenientes apenas de área urbana, enquanto que no presente estudo também participaram crianças residentes em área rural. Contudo, não foram observadas diferenças significativas em relação à residência urbana ou rural em termos de asma, embora crianças do sexo feminino e residentes em área urbana tivessem uma maior probabilidade de ter eczema. No entanto as diferenças entre Luanda e o Bengo, também podem ser devido a algum outro fator que ainda não foi identificado na nossa população, nomeadamente genéticos, ambientais, socioeconómicos, infecciosos ou de estilos de vida.<sup>246,247</sup>

A prevalência de infecções por helmintas no nosso estudo é moderadamente alta, como documentado nos vários estudos realizados em países africanos<sup>248-250</sup> e em Angola.<sup>242-244,251</sup> Os nossos resultados mostraram uma prevalência de infecção helmíntica em crianças em idade escolar de 35,7%, o que é relativamente semelhante ao encontrado num estudo publicado em 2012, que foi de 31,6%,<sup>242</sup> porém inferior à média nacional, que foi de 40%.<sup>252</sup> É importante levar em consideração que esses resultados podem estar subestimados, uma vez que colhemos apenas uma amostra de fezes em

cada criança, quando está descrito que a precisão diagnóstica pode ser maior se mais de uma amostra for analisada.<sup>253</sup> Em termos de resultados, não foram observadas diferenças significativas entre sexos, classe etária e crianças residentes em área urbana ou rural, na prevalência da infecção helmíntica.

Outro aspecto que deve ser destacado é que a prevalência de atopia, no nosso estudo, conforme determinado pelo TCP, foi bastante baixa (8%), o que está em franco contraste com o que foi encontrado em crianças de outras áreas urbanas e rurais de África,<sup>226</sup> embora tenha sido semelhante ao encontrado em 2008/2009, em crianças etiópicas de 3 anos (8,7%).<sup>254</sup>

Encontrar uma prevalência tão baixa de atopia associada aos valores de prevalências de asma e doenças alérgicas, inferiores às observadas em Luanda,<sup>170,211</sup> numa área com prevalência relativamente alta de infeções por helmintas levantou a questão de se tal relação inversa tinha a ver com a presença dessas infeções em crianças. Entretanto os nossos resultados não mostraram relação significativa entre a prevalência, tipo, carga ou intensidade da infecção por helmintas, e a prevalência de atopia, detectada pelo TCP, ou mesmo asma e outras doenças alérgicas. Vários estudos realizados em outros países africanos tiveram resultados semelhantes, e tais resultados são resumidos numa revisão narrativa recente focada em países africanos.<sup>226</sup> Dado alguns aspetos sociodemográficos e ambientais específicos envolvendo países africanos bem como a necessidade de discutir estudos que tiveram uma amostra minimamente robusta de pelo menos 300 crianças de faixas etárias semelhantes às do nosso estudo, centraremos a nossa discussão em torno de estudos que atendem a esses critérios. Nesse contexto, um estudo realizado em 2006, com 1.482 crianças de 6 a 15 anos de idade, de áreas rurais e urbanas do Gana não detetaram qualquer diferença na prevalência de atopia, avaliada pelo TCP entre crianças não infetadas, por crianças infetadas por *Ancilostomas*, *A. lumbricoides* ou *T. trichiura*.<sup>135</sup> A carga parasítica neste estudo variou entre regiões rurais e urbanas, mas a maior foi para as crianças rurais com 14,5% de infecção por *Ascaris*, e a prevalência de TCP positivos foi de 17,8% em regiões urbanas e 25% em rurais.<sup>135</sup>

Outro estudo realizado em 2003, com 359 crianças de 6 a 14 anos residentes na Cidade do Cabo, África do Sul, com uma carga parasítica de *T. trichiura* de 40,1% e *A. lumbricoides* de 14,8%, com prevalência de atopia determinada pelo TCP de 18,4%, não mostrou associação entre estar infetado com *A. lumbricoides* e os resultados de TCP, asma associada à atopia, hiperreatividade brônquica ou rinite, embora as respostas da IgE específicas para *A. lumbricoides* parecessem estar associadas a parâmetros de alergia.<sup>238</sup> Noutro estudo realizado em 2008, com 405 crianças de 10 a 15 anos

residentes na cidade de Gondar, Etiópia, com uma carga parasítica de qualquer helminto de 22,7%, não mostrou diferenças entre crianças que tinham história de doença alérgica autorreferida e aquelas que não tinham, em termos de prevalência de infecção por helmintas.<sup>255</sup>

Também na Etiópia, embora envolvendo 878 crianças mais jovens de 3 anos, de regiões rurais e urbanas, com baixa carga helmíntica (apenas 8,5%), e também baixa prevalência de atopia diagnosticada com TCP (8,7%), pieira (9%), eczema (6,3%) e febre dos fenos (5%), nenhuma relação significativa foi observada entre helmintas testados (*Ancilostomas*, *A. lumbricoides*) e tais parâmetros.<sup>254</sup> No entanto, dado aos baixos valores de prevalência de atopia, doenças alérgicas e infecção por helmintas, este estudo provavelmente não teve poder suficiente para detetar qualquer diferença.

Um estudo transversal realizado entre 2003 e 2006, envolvendo 1.385 crianças de 5 a 16 anos de idade de regiões rurais e urbanas no Gana, em que a carga de parasitas para qualquer helminta foi de 23,1%, e a prevalência de atopia baseada nos TCP foi de 18%, reportou a presença de asma de 8,2% e de pieira de 7,9% e que apenas a infecção por *T. trichiura*, mas não por *Ancilostomas* ou *Ascaris*, estava associada ao risco aumentado de ter TCP positivo a barata, embora não tenha tido positividade aos ácaros, uma observação que é difícil de explicar adequadamente em base científica.<sup>241</sup> Além disso, estar infetado com qualquer helminta não afetou a expressão de asma ou pieira reportada.<sup>241</sup>

Num outro estudo do Gana, desenhado para testar os determinantes da alergia ao amendoim, envolvendo 1.604 crianças rurais e urbanas de 5 a 16 anos, novamente, não foi observada associação entre estar infetado com qualquer helminta e o risco de relatar sintomas de alergia ao amendoim ou ter TCP positivo para o amendoim.<sup>256</sup>

Finalmente, um estudo realizado em 2007, em 3.041 crianças de 7 a 14 anos de idade em área rural e urbana do Ruanda, onde a carga parasítica foi de 23,1%, e a prevalência de ceratoconjuntivite vernal foi de 4%, nenhuma associação foi encontrada entre estar infetado por qualquer uma das 10 espécies de geohelmintas diferentes e o risco de ter ceratoconjuntivite vernal.<sup>257</sup> No entanto, este estudo utilizou um indicador relativamente raro de atopia, que tem baixa prevalência na comunidade testada e isso pode ter afetado a capacidade de detetar qualquer efeito de infecções por geohelmintas na expressão da doença.

Em contraste, alguns estudos em países africanos têm demonstrado que a infecção por helmintas pode estar associada à diminuição da expressão de atopia e ou doenças alérgicas, embora os resultados tenham sido divergentes, em alguns casos.

Numa das fases de um estudo caso controle realizado em 2007, com 773 crianças negras sul africanas de 8 a 12 anos de idade de áreas rurais e urbanas, onde a

carga parasítica foi de 61% para *A. lumbricoides* e 33% para *T. trichiura*, e crianças com ou sem broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) foram estudadas a infecção por *A. lumbricoides*, mas não *T. trichiura*, sendo esta associada a uma diminuição no risco de ter TCP positivos.<sup>258</sup> Em contraste, a infecção por *A. lumbricoides*, mas não *T. trichiura*, estava associada a um risco aumentado de BIE relacionada com atopia.

No entanto, outro estudo realizado em 2000-2001 em 7.155 crianças etíopes rurais e urbanas de 1 a 4 anos, em regiões de alta carga parasítica (*T. trichiura*-45%; *A. lumbricoides*-38%; Ancilostomas-10%) e com prevalência de pieira no último ano de 4,4% em crianças urbanas e 2,0% em crianças rurais, mostrou que a infecção por *Ascaris*, particularmente de alta intensidade, estava associada a um risco reduzido de ter pieira.<sup>258</sup>

De qualquer forma, a maioria das revisões narrativas e sistemáticas têm demonstrado que quando os estudos realizados dentro e fora de África são agrupados, as infecções por geohelminthas são com maior frequência inversamente relacionados à atopia (novamente, mais frequentemente avaliada pelo TCP), embora isso possa depender do tipo de helminta, sendo mais reprodutível observado com o *A. lumbricoides* e *T. trichiura* e principalmente com efeito geral sobre a positividade do TCP em vez de sensibilizações específicas.<sup>152,234,259,260</sup>

No entanto, no que diz respeito ao impacto da infecção por helmintas na asma ou pieira, os dados tendem a mostrar resultados menos consistentes, embora uma meta-análise de estudos observacionais até 2006, principalmente de países não africanos, tenha mostrado que a infecção por Ancilostomas pode estar significativamente associada a um risco reduzido de ter asma,<sup>152</sup> como pode ser exemplificado por um estudo realizado no Uganda, em 2010, com 350 crianças de 7 a 16 anos que mostraram que a infecção por *Ancylostoma duodenale* estava significativamente associada à redução da pieira, embora não afetasse a positividade do TCP aos ácaros.<sup>261</sup>

Finalmente, alguns estudos têm demonstrado que a infecção por helmintas pode estar associada ao aumento da atopia, detetada pela TCP e/ou aumento da prevalência de asma ou outra doença alérgica. Um estudo caso controle, realizado em 306 crianças etíopes de 1 a 5 anos de idade mostrou que o risco de ter dermatite atópica foi significativamente maior em crianças infetadas com *T. Trichiura*.<sup>262</sup> Um estudo transversal realizado em vários domicílios de vilas de pescadores nas ilhas do Lago Victoria no Uganda, com 2.316 indivíduos, em média, um pouco mais velhos do que no nosso estudo (mediana igual a 24 anos; 1º e 3º quartis iguais a 8 e 32 anos, respetivamente), avaliou a influência dos geohelminthas (*Necatur americanus*, *Stronglyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Mansonella perstans* e *Ascaris*

*lumbricoides*) e também *Schistosoma mansoni* na percentagem de indivíduos atópicos, detetado pela positividade do TCP, que foi de 19%.<sup>154</sup> Embora os outros geohelminthas e o *S. mansoni* não afetassem o TCP, a infeção por *T. trichiura* foi associada com um risco aumentado de ter TCP positivo para qualquer alérgénio, como os ácaros do pó doméstico, *Dermatophagoides pteronyssinus* e a barata, e a infeção do *A. lumbricoides* estava associada a um maior risco de ter pieira.<sup>154</sup>

De fato, uma revisão sistemática de 2006, incluindo 33 estudos de todo o mundo, concluiu que a infeção por *A. lumbricoides* estava associada a um risco significativamente aumentado de ter asma.<sup>152</sup> Além disso, deve-se ressaltar que, ainda mais do que a infeção por *Ascaris*, pode haver evidências mais fortes em relação a respostas específicas do IgE contra esse geohelminthas que está mais consistentemente associado a um risco aumentado de ter asma.<sup>259,238</sup>

A possível relação entre asma, atopia e infeção helmíntica tem sido motivo de grande preocupação e motivação para a pesquisa, com resultados contraditórios. Conclui-se que essa relação muitas vezes depende do tipo de helminta, da gravidade e frequência da infeção, do momento em que ocorreu a infeção, ou seja, se é recente ou tardia, o efeito de tratamentos anteriores e/ou atuais e também depende claramente do desenho do estudo, definições operacionais da doença e possivelmente aspectos genéticos, também.

São necessários estudos multicêntricos, multinacionais utilizando uma metodologia padronizada, robusta, bem definida e definições operacionais de doenças, bem como uma análise ampla e integrada dos aspectos sociodemográficos, assim como aspectos diversos de exposição ambiental.

Algumas limitações podem ter influenciado os nossos resultados por se tratar de um estudo baseado nas respostas de crianças, pais ou cuidadores das crianças, especialmente aqueles que vivem em áreas rurais, que tiveram algumas limitações na compreensão e interpretação das questões do questionário ISAAC, o que pode ter levado a diversos vieses.

Embora tenhamos superado o tamanho amostral mínimo necessário, acreditamos que o tamanho amostral relativamente pequeno do nosso estudo também possa ter interferido na nossa capacidade de detetar associações significativas.

Além disso, embora no nosso estudo tenhamos utilizado uma das baterias mais amplas de aeroalérgénios para TCP, para evitar ter falsos negativos e ter maior sensibilidade para deteção de atopia, não estudamos imunoglobulinas E específicas (*Phadiatop*) para deteção complementar de atopia, o que poderia ter demonstrado um cenário diferente em relação à prevalência de atopia. Também não abordamos alguns

fatores de confundimento, como a história familiar de doenças alérgicas e atopia, outras infecções como a tuberculose que tem alta prevalência em Angola e apenas avaliamos informações básicas sobre história parasitológica prévia, tratamentos antiparasitários, fatores socioeconômicos e ambientais, que são relevantes na análise de fatores de risco. No entanto, seguimos uma abordagem minuciosa e validada quanto ao diagnóstico de atopia, doenças alérgicas e infecção por helmintas e este estudo produziu novas informações sobre esses aspetos em Angola.

Concluindo, não foi encontrado qualquer relação entre a presença de infecções por helmintas e a expressão de atopia, asma e doenças alérgicas em estudantes residentes numa região de prevalência de geohelmintas intestinais moderadamente alta.

Outros estudos envolvendo uma amostra maior, de várias regiões de Angola, com alta e baixa prevalência de infecção por geohelmintas, e com uma abordagem mais aprofundada sobre o cenário complexo de outras exposições ambientais devem ser realizados para esclarecer essa relação.



## 4.5. Estudo 5

### Protocolo

### **Infeções por helmintas, atopia, asma e doenças alérgicas: protocolo para uma revisão sistemática de estudos observacionais de todo o mundo**

### Introdução

Os parasitas intestinais incluem um grupo alargado de microrganismos dos quais protozoários e helmintas são de maior relevância para a saúde humana.<sup>263</sup> Os mais prevalentes são os helmintas do grupo nemátode, incluindo *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e os Ancilostomas (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*).<sup>264</sup> A prevalência varia por região geográfica e é maior em áreas endémicas da África subsariana, América latina, China e Ásia oriental, onde tais infeções estão relacionadas com pobreza e saneamento básico precário.<sup>236,243,244,263</sup>

Doenças alérgicas, como a asma, rinite e eczema afetam milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>1,265</sup> Entre as exposições ambientais consideradas como influenciadoras do desenvolvimento de doenças alérgicas estão as infeções durante a infância, incluindo por helmintas. De facto, os helmintas são capazes de produzir diversos mediadores que parecem modular as respostas imunitárias do hospedeiro, o que pode contribuir para uma redução, por exemplo, da inflamação alérgica.<sup>232,266</sup> No entanto, resultados de estudos epidemiológicos que abordam a relação entre infeções por helmintas e risco de doenças alérgicas, realizados em quase todas as regiões geográficas do mundo, mostraram achados inconsistentes.<sup>217,222,262,267-271</sup>

Há apenas duas revisões sistemáticas prévias de estudos observacionais que investigam a relação geral entre infeções por diversos helmintas e alergia. A primeira é uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu 30 estudos publicados até 2006, e que avaliou a relação entre helmintas e sintomas de asma.<sup>152</sup> Não encontrou nenhuma associação geral significativa mas, detetou alguns efeitos significativos com parasitas específicos, como a infeção por Ancilostomas, que estava associada a uma redução do risco de sintomas, enquanto que a infeção por *A. lumbricoides* estava associada a um risco aumentado de sintomas.<sup>152</sup> A segunda revisão sistemática incluiu 21 estudos

observacionais publicados até 2009, e que estudou a relação entre helmintas e reatividade dos testes cutâneos por picada (TCP); mostrou uma associação inversa entre infecção helmíntica e reatividade dos TCP.<sup>234</sup>

Três outras revisões sistemáticas mais recentes tiveram apenas um foco na relação entre o helminta *Toxocara spp.* e doenças alérgicas. A primeira revisão sistemática e meta-análise é de 2013, e incluiu 10 estudos com um total de 1.530 participantes (723 casos e 807 controlos) e avaliou a associação entre *Toxocara spp.* e asma, tendo mostrado haver um risco aumentado desta em doentes infetados.<sup>272</sup> Uma outra revisão sistemática, de 2017, incluiu 17 estudos, sendo 11 estudos caso controlo (1.139 casos e 1.023 controlos) e 6 estudos transversais, com 5.469 participantes (872 com asma e 4.597 sem asma), tendo concluído que crianças infetadas com *Toxocara spp.* eram mais propensas a ter asma.<sup>273</sup> Finalmente, uma outra revisão sistemática, de 2018, incluiu 15 estudos, sendo 8 estudos caso controlo (735 casos e 1.342 controlos) e 7 estudos transversais com 4.804 participantes (1.302 com dermatite atópica e 3.502 sem dermatite atópica), mostrou que *Toxocara spp.* estava associada a um risco aumentado de urticária, mas não de atopia ou eczema.<sup>274</sup>

Assim, as revisões sistemáticas e meta-análises existentes que investiguem o papel de vários parasitas intestinais, incluindo helmintas em doenças alérgicas ou atopia, têm 10 ou mais anos e apresentam resultados insuficientes por exemplo, em relação a asma ou atopia. Como detalhado acima, revisões sistemáticas mais recentes concentraram-se apenas em infeções por *Toxocara spp.* Perante essas lacunas importantes e os resultados divergentes na literatura, os objetivos da atual revisão sistemática são identificar, avaliar criticamente e sintetizar as evidências de estudos epidemiológicos observacionais que investigaram a influência de várias espécies e cargas parasíticas de infeções por helmintas: (1) no risco de desenvolver asma, rinite, eczema e/ou atopia; e (2) na expressão dos parâmetros clínicos e gravidade da doença em indivíduos com doenças alérgicas já estabelecidas.

## **Métodos e análise**

Este estudo foi registado no *International prospective register of systematic reviews (PROSPERO)*, número de registo CRD42020167249. A revisão será efetuada de acordo com as diretrizes do PRISMA para revisões sistemáticas e diretrizes do MOOSE para meta-análise de estudos epidemiológicos observacionais.<sup>275,276</sup> Quaisquer modificações no protocolo durante a revisão sistemática serão relatadas.

## **Estratégia de pesquisa**

Desenvolvemos uma estratégia de busca abrangente para pesquisar estudos publicados e inéditos sobre o tema (Apêndice 1). Iremos pesquisar na *Cochrane Library* (*Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (*CENTRAL*), *Cochrane Methodology Register*), *MEDLINE*, *EMBASE*, *CINAHL*, *AMED*, *ISI Web of Science* (*Science and Social Science Index*), *WHO Global Health Library* (que engloba o *African Index Medicus*, *Index Medicus* da região oriental do mediterrâneo, *Index Medicus* do sudeste asiático, da América latina e do Caribe sobre Ciências da Saúde e o *Index Medicus* da região ocidental do pacífico), *Scielo*, *IndMed*, *PakMediNet*, *KoreaMed*, e *Ichushi* (atualizada pela *Japan Medical Abstracts Society*). As datas de pesquisa serão de 1970 (ou a partir do início de uma base de dados, se isso ocorrer depois de 1970) até março 2020. As bibliografias de todos os estudos elegíveis serão revistas para identificar possíveis estudos adicionais. Identificaremos trabalhos e pesquisas inéditas e contínuas em andamento pesquisando as principais bases de dados relevantes baseados na Internet – *www.clinicaltrials.gov*; *www.clinicaltrialsregister.eu*; *www.controlledtrials.com*; *www.anzctr.org.au*. Além disso, entraremos em contato com autores que publicaram neste campo para solicitar trabalhos potencialmente adicionais. Não serão impostas restrições linguísticas; traduções serão realizadas quando necessário.

## **Crítérios de inclusão para projetos de estudo**

Pretendemos incluir todos os estudos epidemiológicos observacionais e analíticos, incluindo estudos de coorte, caso controle e estudos transversais. Selecionaremos todos os estudos que incluem participantes de qualquer idade, nos quais a relação entre a infecção por helmintas e doenças alérgicas respiratórias, eczema atópico e/ou atopia foi estudada e inclui estudos que investiguem qualquer tipo de infecção por helmintas, incluindo *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, Ancilostomas (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*), *Strongyloides stercoralis*, *Hymenolepsis spp.* (*H. nana* e *H. diminuta*), e *Schistosoma spp.* (*S. mansoni* e *S. haematobium*). Sempre que aplicável, o comparador da infecção por helmintas será a ausência de infecção. Alguns estudos teriam comparado diferentes tipos de infecções por helmintas e a carga da infecção; manteremos essas comparações na revisão sistemática.

Serão excluídos artigos de discussão, cartas e editoriais, ensaios clínicos controlados randomizados, estudos de casos clínicos e séries de casos e estudos em animais.

## **Seleção dos estudos**

Os estudos encontrados nas bases de dados serão exportados para um programa de gestão de referências onde serão realizadas novas triagens. A remoção das publicações duplicadas será realizada posteriormente, os títulos e resumos dos estudos selecionados serão verificados por dois investigadores. A leitura do texto completo de todos os estudos potencialmente elegíveis será efetuada e avaliada independentemente dos critérios de inclusão (ver acima) por dois revisores. Os revisores decidirão qual dos estudos se encaixa nos critérios de inclusão. Quaisquer divergências serão resolvidas por discussão, com um terceiro revisor arbitrando na circunstância de discrepâncias não resolvidas.

Para garantir a transparência, o processo de seleção será resumido usando um diagrama de fluxo do PRISMA.

## **Extração e gestão de dados**

Os dados dos artigos selecionados serão transferidos de sua apresentação original para uma tabela adequada no programa Microsoft Excel©, com cada estudo que receberá um código de referência. Cada estudo terá a sua própria forma de extração. Se for necessário, colheremos dados indiretos de figuras e gráficos, adaptando sua interpretação de dois autores diferentes por consenso, e autores de artigos originais também serão contactados para obter mais informações e dados.

Para todos os estudos incluídos, serão colhidas as seguintes informações: desenho do estudo; número de participantes e suas características (ou seja, pieira devido a infeções virais respiratórias precoces, infeções respiratórias nos primeiros anos de vida, história pessoal e familiar de alergias, tabagismo passivo); país de estudo; ano de publicação; perfis de infeção por helmintas (presença, carga, duração da infeção, tipos de parasitas, mono ou coinfeção, tratamento recente ou antigo, frequência de infeção); diferenças geográficas; estimativas (*hazard ratio*, *risk ratio*, *odds ratio*, intervalos de confiança de 95%, média e DP) da associação entre infeção por helmintas e os resultados do estudo. Fatores de confundimento também serão analisados, se relatados, ou seja, malária, tuberculose (TB) ou coinfeção pelo HIV, assim como aspetos técnicos de determinação/definição operacional da infeção por helmintas.

A extração de dados será concluída independentemente por dois revisores e as discrepâncias serão decididas por um terceiro revisor.

## **Resultados**

### **Parâmetro / “outcome” primário**

Estimativas de associação entre infecção por helmintas e incidência de asma (diagnóstico médico ou pieira nos últimos 12 meses – por exemplo, definição do ISAAC ou outras definições comparáveis), rinite alérgica (diagnóstico médico ou conforme definido no ISAAC ou outras definições comparáveis), eczema (dermatite atópica diagnosticada por médico ou definida no ISAAC ou outras definições comparáveis) e atopia (avaliada usando IgE específico do alérgeno ou teste cutâneo por picada).

### **Parâmetro / “outcome” secundário**

Estimativas de associação entre infecção por helmintas e desfechos clínicos de doenças alérgicas respiratórias, incluindo exacerbações, internamentos, gravidade de acordo a avaliação clínica/sintomas (utilizando qualquer tipo de escala ou questionário validado) e qualidade de vida relacionada à saúde (usando qualquer tipo de escala ou questionário validado).

### **Avaliação qualitativa**

A avaliação do risco de viés será realizada independentemente por dois revisores diferentes, usando o *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*<sup>277</sup> ferramenta de avaliação da qualidade para os tipos de estudos incluídos. Avaliaremos diferentes componentes de cada estudo, incluindo adequação do desenho do estudo, potencial de viés de seleção, medição de exposições e parâmetros em análise, e generalização dos achados do estudo. Para cada estudo, a classificação de cada componente individual e a classificação global do estudo, será atribuída a categorias de risco de viés: baixa, moderada e alta. A classificação global envolverá a definição de uma média de todos os componentes individuais. Quaisquer divergências não resolvidas por discussão serão arbitradas por um terceiro revisor.

### **Avaliação quantitativa**

Se necessário, e de acordo com os dados disponíveis relatados sobre associações de risco, uma análise quantitativa será realizada para obter estimativas de efeito, heterogeneidade e testes de consistência. Gráficos *Forest plot* serão utilizados para apresentar os resultados da meta-análise e os *Funnel plot* serão usados para avaliar graficamente o efeito de pequenos estudos, que configurem um tipo de viés de publicação. A heterogeneidade entre os tamanhos de efeito dos estudos incluídos será avaliada pela inspeção visual dos gráficos *Forest plot* e pelo uso do teste de Qui-

quadrado para heterogeneidade (com valor  $p < 0,1$ ) e a inconsistência entre os estudos será descrita utilizando-se o percentual das estimativas de variabilidade de efeito que se deve à heterogeneidade e não ao acaso ( $I^2$ ). É geralmente aceite que os valores de  $I^2$  (índice de heterogeneidade) até 25%, 50% e 75% representam níveis baixos, médios e altos de heterogeneidade ou inconsistência, respetivamente,<sup>278,279</sup> embora atualmente seja claro que essa estatística não é uma medida absoluta de tal heterogeneidade e antes indica a proporção de variância observada que reflete variância nos tamanhos reais do efeito em vez de erro amostral.<sup>280</sup> Para isso, planeamos usar as razões de risco de *Mantel-Haenzsel* com um modelo de efeitos aleatórios e IC 95% para dados dicotómicos. Os parâmetros / “*outcomes*” contínuos (como sintomas ou avaliações de qualidade de vida) serão analisados como valores padronizados de diferenças médias (SDM – *Standardized Mean Difference*) utilizando um modelo de efeitos aleatórios e IC 95%, pois os estudos incluídos podem relatar diferentes instrumentos de medição. Também planeamos realizar análises de sensibilidade dos estudos incluídos e seu impacto na meta-análise. Se os resultados dos estudos longitudinais permitirem, os resultados primários (como *Risk ratios* ou *Hazard ratios*) também serão analisados como uma forma de adaptação de análise sequencial de ensaio (*TSA-Trial Sequential Analysis*) usando a abordagem de monitorização de limites de *O'Brien Fleming*, a fim de evitar resultados falsos positivos ou falsos negativos da meta-análise agrupada, evitando resultados falsos ou negativos.<sup>281</sup> A análise de subgrupos pode ser realizada de acordo com diferentes espécies descritas de helmintas ou doenças, ambientes rurais *versus* urbanos, faixas etárias, regiões geográficas e pelo desenho do estudo.

## Síntese de dados

Uma tabela descritiva de todos os estudos incluídos será elaborada, a fim de resumir os dados. Para estudos sem os dados necessários, (por exemplo, estimativas relativas de risco do efeito da infeção por helmintas e os resultados) realizaremos uma síntese narrativa dos dados em que usaremos textos para descrever os achados gerais dos estudos, destacar seus pontos fortes e limitações, e fazer comparações textuais entre os estudos nesta categoria à luz da questão do estudo. Para os estudos razoavelmente homogéneos, em termos clínicos e metodológicos (ou seja, que tenham utilizado métodos semelhantes no que diz respeito à seleção e inclusão de voluntários, definição e avaliação dos helmintas, definição e avaliação dos resultados e análises estatísticas), realizaremos meta-análises utilizando modelos de efeitos aleatórios para estimar o efeito combinado da infeção por helmintas em cada um dos resultados do estudo. A meta-análise para a associação entre infeção por helmintas e cada parâmetro / “*outcome*” será realizada separadamente. Iremos quantificar a heterogeneidade entre

estudos utilizando a estatística  $I^2$  (índice de heterogeneidade), que é uma medida (intervalo 0-100%) usada para quantificar a proporção de variância nas estimativas agrupadas, atribuíveis a diferenças nas estimativas entre estudos incluídos na meta-análise.<sup>278,281</sup> A variância entre os estudos será estimada utilizando-se a estatística tau-ao-quadrado ( $t^2$ ) derivada da abordagem *DerSimonian-Laird*.<sup>282</sup> Quando os dados estiverem disponíveis, realizaremos análises de subgrupos de acordo com os cenários rurais *versus* urbanos, faixas etárias, regiões geográficas do mundo e por outras características potenciais, como desenho do estudo (coorte, caso controle, estudos transversais). Realizaremos análises de sensibilidade com base no risco de viés dos estudos, a fim de avaliar a robustez dos resultados encontrados. No caso da análise de sensibilidade com base na qualidade dos estudos, vamos avaliar as estimativas de efeito combinadas de todos os estudos, independentemente de sua classificação de qualidade (baixa, moderada ou alta). Em seguida, vamos excluir todos os estudos de baixa qualidade, deixando os estudos moderados e de alta qualidade; vamos então comparar os resultados, com os obtidos quando todos os estudos estavam combinados, independentemente de sua qualidade. Vamos repetir o processo excluindo os estudos de qualidade moderada, deixando apenas os estudos de alta qualidade, e então vamos comparar estes resultados, com os resultados dos estudos anteriores. Avaliaremos evidências de vieses de publicação usando gráficos *Funnel plots* e testes estatísticos de *Begg e Egger*.<sup>283,284</sup> As meta-análises serão realizadas pelo *Stata Statistical Software (Release 13; StataCorp LP., College Station, TX, USA)*. A lista de verificação do PRISMA será utilizada para notificação da revisão sistemática.

### **Ética e plano de gestão de dados**

Não é necessária aprovação ética porque os dados a serem coletados e analisados serão baseados apenas na literatura publicada e, portanto, não podem ser vinculados a indivíduos específicos. Os dados selecionados serão mantidos em uma base de dados que terá acesso protegido e só será usado pelos autores envolvidos. No entanto, os dados anonimizados serão colocados num repositório aberto.

### **Envolvimento do doente e do público**

Uma vez que esta será uma revisão sistemática, não haverá envolvimento direto dos doentes ou do público.

## **Disseminação**

Esta revisão sistemática permitirá, pela primeira vez, sintetizar os resultados de estudos observacionais que abordam as associações entre uma ampla variedade de helmintas relevantes e desfechos alérgicos comuns. A revisão será baseada em estudos publicados entre 1970 e março de 2020, e permitirá analisar aspectos metodológicos de estudos selecionados, como desenho de estudo, questões usadas, métodos utilizados e risco de vieses de seleção.

Mais especificamente, a nossa revisão preencherá uma lacuna importante, uma vez que as revisões sistemáticas anteriores são datadas ou focadas em um único helminta (por exemplo a *Toxocara*). Assim, o nosso estudo fornecerá informações atualizadas relevantes sobre o conhecimento atual das associações entre doenças alérgicas, atopia e infecção por helmintas, em crianças e adultos. Isso será feito com recurso a informações de todo o mundo sem restrições geográficas ou linguísticas nas quais; a) Vários parâmetros relacionados à infecção por helmintas serão analisados (tipos de helmintas, carga de infecção, frequência de infecções, entre outros); b) A relação será analisada entre os parâmetros dos helmintas e não apenas a uma única doença alérgica, mas em um contexto mais amplo de atopia, asma, rinite e eczema; e c) A relação não será apenas analisada em termos de risco de desenvolvimento da doença, mas também em relação à gravidade da doença.

Acreditamos que os nossos resultados deverão permitir-nos tirar conclusões significativas sobre a relevância e o tipo de efeitos envolvidos na relação entre infecção por helmintas e atopia, asma e doenças alérgicas em crianças e adultos, podendo ter implicações clínicas e sociais.

Como pontos fortes, podemos referir que esta é a primeira revisão sistemática para abordar a relação entre uma grande variedade de infecções por helmintas e atopia e as doenças alérgicas mais frequentes (ou seja, asma, rinite e eczema). Para além disso, envolve uma estratégia de busca minuciosa utilizando as principais bases de dados, em medicina e saúde pública garantirá que os artigos relevantes sobre o tema sejam identificados. Mais ainda, este protocolo seguiu as diretrizes dos Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Protocolos de Meta-Análise. Finalmente, não apresenta restrições linguísticas ou geográficas, e fornecerá um quadro abrangente e global sobre o tema e permitirá investigações sobre quaisquer diferenças regionais.

Como limitações, poderemos assumir que diferentes definições epidemiológicas de doenças alérgicas, bem como a consideração de uma grande variedade de espécies de helmintas, para as quais os números de estudos elegíveis podem ser limitados, podem afetar a validade de qualquer meta-análises de subgrupos por espécies de parasitas e os resultados das doenças alérgicas.

A nossa estratégia de divulgação envolverá apresentações em reuniões científicas, bem como a publicação de artigos em revistas internacionais, com revisores por pares e de acesso aberto. No entanto, dado o crescente percentual relativo de crianças com atopia, asma e doenças alérgicas em todo o mundo, particularmente em certas áreas geográficas, a carga relevante de infeções por helmintas em certas regiões do mundo, também planeamos organizar reuniões com médicos e outros prestadores de serviços de saúde, bem como com comunidades locais (nomeadamente em África) para analisar e discutir nossos resultados e suas potenciais implicações.



## Capítulo 5

### Discussão e Conclusões globais

A asma é, sem dúvida, um problema de saúde pública á nível mundial, estando frequentemente associada a doenças alérgicas e a atopia, com maior relevância em crianças e adolescentes, conforme documentam vários estudos descritos aqui nesta tese.

Em África, apesar de serem escassos os estudos, os dados epidemiológicos apontam também para uma grande preocupação de saúde pública, pois a asma constitui uma das principais causas de atendimento em instituições de saúde, a nível das comunidades, quer urbanas como rurais, onde as condições de saneamento e acesso aos cuidados básicos de saúde são limitadas.

Os estudos descritos nesta tese são os primeiros realizados em Angola com esta abordagem. Apesar da asma não estar inserida no Manual de Vigilância Epidemiológica da Direção Nacional de Saúde Pública do Ministério da Saúde de Angola (DNSP/MINSA), como doença de intervenção prioritária, esta constitui também um problema de Saúde Nacional, que é negligenciado provavelmente por não existirem dados publicados sobre a sua magnitude, e também porque a mortalidade por asma é relativamente baixa comparando com elevadíssimas taxas de mortalidade por outras doenças, nomeadamente as infecciosas, como por exemplo a malária, a SIDA, ou a tuberculose.

A discussão desta tese será sistematizada de acordo com os resultados dos estudos realizados, em Luanda e no Bengo.

#### **5.1. Prevalência da asma, rinite e eczema em crianças e adolescentes, residentes em Luanda e no Bengo**

Nos estudos realizados, utilizámos a metodologia do ISAAC, em Luanda com uma amostra aleatória de mais de 3.000 crianças e adolescentes, resultando num total de 6.208 participantes de 6 e 7 e 13 e 14 anos, de 46 e 23 escolas selecionadas, respetivamente e todos residentes em região urbana. Já nos estudos do Bengo a

amostra foi constituída por 1.023 crianças de 5 a 14 anos, de 5 escolas selecionadas também aleatoriamente, residentes em região urbana e rural.

Os nossos resultados revelaram prevalências elevadas de asma, rinite e eczema, sendo que a prevalência de asma foi maior nas crianças de 6 e 7 anos, embora a da rinite e a do eczema tenham sido maiores nos adolescentes de 13 e 14 anos de Luanda, enquanto que nas crianças do Bengo a prevalência de asma foi relativamente inferior, embora as prevalências de rinite e eczema também tenham sido elevadas.

A prevalência de asma nos nossos estudos de cerca de 16% (6 e 7 anos, Luanda), 13% (13 e 14 anos, Luanda) e 9% (5 a 14 anos, Bengo), está entre os valores médios observados no ISAAC com uma variação entre 4% na Indonésia e 38% na Costa Rica<sup>74</sup> em relação as crianças e 3% na Albânia e 31% no Reino Unido,<sup>74</sup> em relação aos adolescentes. A prevalência da asma em Luanda e no Bengo é superior à da Nigéria, Camarões e República Democrática do Congo,<sup>74,165,169,193</sup> porém é inferior a de Cidade do Cabo e Polokwane na África do Sul.<sup>165,193</sup> Os dados da prevalência da asma nos nossos estudos podem, contudo, estar subestimados, como reportaram alguns artigos, uma vez que o termo “pieira” usado no questionário do ISAAC para definir asma, não é bem conhecido e pode ter sido mal interpretado ou não valorizado pelos pais ou cuidadores das crianças ou mesmo pelos adolescentes, como foi nossa percepção, mas também a de outros estudos africanos.<sup>167</sup>

A prevalência de rinite nas crianças e adolescentes de Luanda e nas crianças do Bengo foi de 19%, 27% e 22% respetivamente. No Bengo, crianças dos 10 aos 14 anos tiveram maior probabilidade de a ter e estes valores estão acima da média global mundial, que é de 9%.<sup>74,175</sup> Em África, a nossa prevalência em Luanda foi inferior à das crianças e adolescentes moçambicanos,<sup>167</sup> porém muito superior à da Nigéria.<sup>74,175</sup>

A prevalência de eczema (18%, 20% e 16%) nos nossos resultados é superior a média da prevalência mundial que é de 9% nas crianças e 7% nos adolescentes<sup>74,177</sup> e à de muitos países africanos,<sup>193</sup> como nas crianças e adolescentes em Moçambique,<sup>167</sup> na África do Sul e Nigéria,<sup>74,177</sup> apesar de ser inferior à de vários países da Ásia e da América do Sul.<sup>177</sup> A prevalência elevada do eczema nos países em desenvolvimento, como é o caso de Angola, pode estar relacionada com o elevado número de doenças que cursam com manifestações cutâneas e prurido e o termo ter sido mal interpretado pelos pais das crianças ou pelos adolescentes, como relatado nos outros estudos,<sup>167</sup> não obstante a comparação dos dados do ISAAC nas fases I e III, ter mostrado que a prevalência do eczema aumentou na maioria dos países independentemente das suas condições socio económicas.<sup>74,177</sup>

A gravidade da asma, avaliada pela medida do Pico de fluxo expiratório (PEF), foi muito maior nas crianças de 6 e 7 anos de Luanda, onde mais de 50% das crianças apresentaram obstrução moderada a grave, contra apenas cerca de 10% dos adolescentes e crianças do Bengo. Estes achados, sobretudo nas crianças, podem ter sido influenciados pelo deficiente desempenho técnico na realização da medida do PEF, por algumas crianças, mas também podem refletir diferenças reais da gravidade da asma entre as duas regiões estudadas. De qualquer forma, um número considerável das nossas crianças e adolescentes estavam sintomáticas, ou seja, não controladas, particularmente em Luanda. Isto está em consonância com muitos estudos do ISAAC, onde os resultados também demonstraram elevada prevalência de sintomas de asma grave entre as crianças com pieira atual, sendo observado sobretudo nos países de médio e baixo rendimento.<sup>76,164</sup>

Com os nossos resultados podemos concluir que a asma e doenças alérgicas como a rinite e o eczema são um problema de saúde pública nas crianças e adolescentes das províncias de Luanda e do Bengo, com elevadas prevalências, comparáveis e até mesmo superiores às de alguns países africanos e de outras regiões do mundo. Os nossos estudos mostraram que uma elevada percentagem das crianças e adolescentes asmáticos não têm qualquer seguimento médico especializado, não têm nenhum tratamento de controlo prescrito, alguns (muito poucos) usam apenas medicação de alívio com beta 2 agonistas de curta ação e, como consequência destas limitações, frequentemente não estão controlados. Este é um problema grave, que pode ter a ver com aspetos como baixa acessibilidade a cuidados de saúde nas regiões estudadas, ou a dificuldades económicas que impedem o cumprimento da medicação pelos doentes.

## **5.2. Fatores de risco para asma e doenças alérgicas**

Como foi um dos nossos objetivos, com os estudos de Luanda, conseguimos identificar prováveis fatores de risco e mesmo de proteção para a asma. As crianças e os adolescentes tiveram maior probabilidade de ter asma na presença de rinite (em cerca de 6 e 5 vezes, respetivamente), conforme observado nos outros países, quer em crianças, como em adolescentes.<sup>176,178,179,195</sup> A rinite é, de facto, um fator de risco conhecido para a asma e pode piorar seus sintomas.<sup>169,180</sup> Também as crianças e adolescentes tiveram maior probabilidade de ter asma na presença de eczema (em cerca de 2 e 3 vezes respetivamente). De facto, estudos em outros países, mostraram uma relação entre a presença de eczema atópico em crianças em idade escolar e o início precoce, subsequente, de asma.<sup>181,182</sup>

Outro possível fator de risco identificado nos nossos participantes foi o uso de ar condicionado do tipo *Split* no domicílio como sistema de refrigeração do ar em cerca de

3 vezes nas crianças e 2 vezes nos adolescentes, conforme observado em outros estudos. Estes sistemas constituem um fator de risco, possivelmente porque a higienização dos mesmos é mais complexa e, assim, podem acumular maior quantidade de alergénios,<sup>184</sup> micro-organismos e substâncias irritativas. Num estudo efetuado por questionário em cerca de 12.000 pais de crianças de 0 a 14 anos de idade, na China, a ventilação natural em casa era um fator protetor contra asma, quando comparada com o uso de aparelhos de ar condicionado no domicílio.<sup>183</sup> Também um estudo efetuado no México, com questionário focando as características das residências de 5.210 crianças em idade escolar, mostrou que, entre outros fatores, o uso de ar condicionado estava significativamente associado com o risco de se ter alergias e asma brônquica.<sup>285</sup> Finalmente, um estudo efetuado em Singapura, em 104 centros de dia infantil, e que incluiu 4.629 crianças com uma idade média de 4 anos ( $\pm 1,24$ ), observou que os centros com ventilação por ar condicionado tinham uma maior prevalência de crianças com rinite, sibilâncias nos últimos 12 meses e sintomas de doença respiratória baixa como tosse produtiva e expectoração.<sup>286</sup> Em contraste, um outro estudo pelo mesmo grupo de investigadores, realizado também em Singapura, em 3.071 crianças, com forte exposição ambiental a poluição automóvel citadina, mostrou que o uso destes aparelhos pode proteger contra riscos relacionados com poluição ambiental e trânsito automóvel, como fatores agravantes de asma.<sup>120</sup> Assim, parece, de facto ser mais frequente a associação de ar condicionado com o risco de crianças terem asma, embora, em determinadas circunstâncias em que haja maior poluição ambiental, os aparelhos de ar condicionado possam reduzir a poluição externa, do trânsito automóvel, dentro de casa e, assim, associar-se a alguns aspetos protetores contra manifestações de asma.

Alguns fármacos foram também identificados como sendo prováveis fatores de risco para asma, no nosso estudo. O uso de antibióticos no primeiro ano de vida das crianças do nosso estudo, aumentou o risco de asma em cerca de 2 vezes, como reportado em outros estudos do ISAAC.<sup>185</sup> A elevada frequência de toma de paracetamol (mais de 1 vez por mês) nas crianças e adolescentes foi outro provável fator de risco para asma identificado, o que também está de acordo as conclusões de vários estudos,<sup>185,186,198</sup> sendo também reportado como fator de risco para rinoconjuntivite e eczema.<sup>185,186,198</sup> Importa aqui referir que em Angola o uso frequente de paracetamol, sobretudo nas crianças deve-se a elevada prevalência de doenças infecciosas cuja principal manifestação clínica é a febre como é o caso da malária, que é uma das principais causas de morbimortalidade no país.

O tabagismo materno durante o primeiro ano de vida das crianças também aumentou o risco de ter asma em cerca de 3 vezes, no nosso estudo. Este fator de risco também foi reportado nos estudos do ISAAC, que também mostrou um aumento do

risco de rinoconjuntivite e eczema.<sup>187</sup> Além disso, estudos longitudinais e multinacionais realizados na Europa mostraram que o tabagismo durante a gravidez e das mães durante o primeiro ano de vida de seus filhos foi um fator de risco significativo para o desenvolvimento subsequente de pieira precoce na infância ou adolescência.<sup>188,189</sup> Em Moçambique, um estudo realizado em crianças asmáticas e não asmáticas, também mostrou que ter pelo menos um dos pais fumador, era um fator de risco significativo para asma.<sup>178</sup>

Entretanto, em contraste, nas crianças de 6 e 7 anos, o uso da eletricidade para cozinhar (fogão elétrico) revelou-se como provável fator protetor contra o risco do desenvolvimento da asma, o que pode ser explicado pelo facto das crianças que vivem em residências com este tipo de energia para cozinhar estarem menos expostas a gases ou fumos tóxicos do que aquelas que residem em locais que usam o carvão ou a lenha para cozinhar. De facto, o uso de carvão para cozinhar tem demonstrado ser um fator de risco para asma, em muitos estudos.<sup>190</sup>

Assim, os nossos estudos permitem-nos concluir que alguns fatores ambientais potencialmente relevantes e já conhecidos também parecem constituir fatores de risco para asma e outras doenças alérgicas em crianças e adolescentes angolanos. Portanto, é necessário que sejam desenvolvidos planos de gestão e prevenção de forma a diminuir a exposição a estes fatores de risco e aumentar o acesso aos cuidados básicos de saúde.

### **5.3. Sensibilizações alérgicas em crianças angolanas**

Os nossos resultados, efetuados no Bengo, mostraram uma prevalência muito baixa de atopia (8%), se compararmos com outros estudos realizados em países africanos, como na África do Sul, no Uganda e nos Camarões, que foram de 32%, 25% e 43% respetivamente.<sup>134,207,208</sup> Estas discrepâncias podem ser explicadas por diversos fatores já conhecidos<sup>215</sup> mas também poderiam ser explicados por uma possível elevada prevalência de infeção por helmintas na área do estudo, que se associasse a uma inibição da expressão de atopia. Contudo, os nossos resultados não comprovaram esta relação conforme descreveremos mais abaixo.

Também não encontramos uma relação significativa entre local de residência (urbano ou rural), sexos e grupo etário e o risco de ser sensibilizado para aeroalergénios. Isso contrasta com vários outros estudos em crianças, particularmente em relação a área de residência. Por exemplo, um estudo realizado em crianças coreanas de uma aldeia rural, uma cidade rural e uma cidade urbana mostrou que a prevalência de doenças alérgicas e atopia foi menor em crianças com pais de áreas

rurais e agrícolas.<sup>118</sup> Outro estudo, realizado em crianças rurais e urbanas na Índia, mostrou que as crianças rurais apresentaram menor prevalência de TCPs positivos, asma auto referida e rinite.<sup>223</sup> Um outro estudo sul africano em crianças, urbanas, peri urbanas e rurais mostrou que a prevalência de TCPs positivos foi significativamente menor em crianças de área rural do que em crianças urbanas ou recentemente urbanizadas.<sup>206</sup> Vários fatores podem estar por detrás da diferença entre esses estudos e o nosso estudo, pelo facto de que as crianças urbanas no nosso estudo também tiveram contato frequente e regular com ambientes rurais, em fazendas (quintas, lavras), desde a sua infância e isso pode ter diminuído as diferenças urbano-rurais. Além disso, as crianças da área de estudo (província do Bengo) residentes em áreas urbanas brincam ao ar livre uma boa parte do dia, em condições muito semelhantes às das áreas rurais e a maioria delas passa as férias escolares em áreas rurais, ajudando a família com a agricultura de subsistência.

As sensibilizações alérgicas mais frequentes foram por ácaros, seguido da mistura de barata e fungos, sem diferenças significativas entre sexos, idade e área de residência, embora as sensibilizações por *Blomia tropicalis* tenham sido mais frequentes em crianças residentes em área rural. Esses resultados são semelhantes aos de outros estudos em crianças e adolescentes africanos,<sup>134,135,205,216,217</sup> mostrando alguns deles diferenças entre residentes em área urbana e rural. Um achado semelhante foi encontrado na África do Sul, em relação à sensibilização por *B. tropicalis*, que foi mais frequente em crianças rurais, num estudo que envolveu crianças e adolescentes de uma área rural e urbana.<sup>218</sup>

Não observámos, no nosso estudo, crianças sensibilizadas a pólenes de gramíneas, como também foi observado no estudo em crianças suburbanas no Uganda, que mostrou que muito poucas crianças estavam sensibilizadas para a erva das Bermudas ou outros pólenes.<sup>207</sup> No entanto, os nossos resultados contrastam com os resultados de outros estudos, como por exemplo um estudo nigeriano com adolescentes, que mostrou uma mais frequente positividade dos TCP para mistura ervas,<sup>129</sup> e outro estudo em voluntários (crianças e adultos) do Zimbábue que mostrou altas percentagens de sensibilizações a pólenes.<sup>204</sup> Estas discrepâncias podem ser explicadas por vários motivos nomeadamente o facto de que os extratos de pólenes de gramíneas na bateria de TCP usada por nós poderem não estar adaptados à área geográfica que estudámos; pelas características climáticas locais que influenciam o conteúdo da vegetação e a liberação de pólen; assim como tipos específicos de pólenes também podem ser diferentes entre as regiões.<sup>220</sup> Tais diferenças podem ser encontradas quer entre várias regiões de Angola, como em outras regiões de África.

Os resultados do nosso estudo mostraram que cerca de 55% das crianças sensibilizadas não tinham manifestações clínicas das doenças alérgicas e a positividade dos TCP não foi significativamente preditiva de as crianças terem asma, rinite ou eczema. Isso contrasta com vários estudos que mostraram que crianças com doenças alérgicas estão mais frequentemente sensibilizadas a aeroalergénios. De facto, um estudo em crianças na África do Sul mostrou que o número de TCPs positivos estava positivamente associado à asma e hiperreatividade brônquica.<sup>134</sup> Num outro estudo envolvendo adolescentes nigerianos, os TCPs positivos aos aeroalergénios foram mais frequentes em asmáticos do que em não asmáticos.<sup>129</sup> No estudo de coorte ugandense envolvendo crianças, ter TCPs positivos aumentou significativamente o risco de ter pieira, rinite alérgica e eczema.<sup>207</sup> Esses resultados são concordantes com grandes análises de dados europeus que mostraram que a atopia aumenta o risco de comorbidades alérgicas.<sup>213</sup> No entanto, essa associação nem sempre pode ser encontrada, como mostrou um estudo realizado em estudantes tanzanianos, no qual não foram observadas diferenças na reatividade do TCP entre crianças asmáticas e não asmáticas.<sup>221</sup> Além disso, um outro estudo realizado em crianças etíopes rurais e urbanas não mostrou relação entre sensibilizações detetadas pelo TCP com o *D. pteronyssinus* ou com baratas e a presença de pieira.<sup>222</sup>

Assim, os nossos resultados mostraram que as sensibilizações alérgicas mais frequentes em crianças da província do Bengo, em Angola, envolvem ácaros do pó doméstico, seguidos de baratas e fungos, tal como acontece em outras regiões de África, e não foi encontrada nenhuma relação entre sensibilizações atópicas e doenças alérgicas.

#### **5.4. Infecção por helmintas como fator de risco ou de proteção em relação a atopia, asma e doenças alérgicas**

A província do Bengo é conhecida por ter elevada prevalência de infecção por helmintas, documentada em estudos,<sup>242,243</sup> e, assim, um dos principais objetivos desta tese foi estudar a relação entre as prevalências de atopia, doenças alérgicas e esta infecção intestinal.

Observámos que cerca de 36% das nossas crianças estavam infetadas por helmintas, sendo o mais frequente o *Ascaris lumbricoides* sem diferenças significativas entre sexos, idade e área de residência, contudo não encontramos qualquer relação entre atopia, asma, rinite ou eczema e infecção por helmintas. A provável relação entre asma, atopia e infecção helmíntica tem sido um grande desafio para investigação ao

longo de vários anos, conforme documentam diversos estudos<sup>147,260,287</sup> incluindo em países africanos,<sup>288,289</sup> com resultados contraditórios. Enquanto que alguns estudos demonstraram que a infecção por helmintas, nomeadamente pelo *Ascaris lumbricoides*, estava associada a uma menor prevalência de doenças alérgicas como a asma,<sup>139</sup> ou o eczema,<sup>150</sup> outros estudos demonstraram também que infecções helmínticas nomeadamente pelo *Enterobius vermicularis* e pelo *Ancylostoma duodenale* estavam associadas a prevalência maior de rinoconjuntivite e/ou do eczema em crianças,<sup>150</sup> concluindo estes estudos que esta relação muitas vezes depende do tipo de helminta, do tempo em que ocorreu a infecção, ou ainda do efeito do tratamento.<sup>290</sup> Entretanto, um estudo caso controlo, realizado em área rural do Equador com crianças e adolescentes, demonstrou que não havia relação entre infecção helmíntica e doenças alérgicas e/ou entre sensibilizações alérgicas,<sup>291</sup> resultado similar ao do nosso estudo.

Nos poucos estudos realizados em África, estas controvérsias também existem. Um estudo caso controlo realizado na Etiópia, com crianças urbanas e rurais, demonstrou que a infecção por helmintas nomeadamente pelo *Ascaris lumbricoides*, estava associada a redução dos sintomas da asma,<sup>222</sup> contudo, um outro estudo também com crianças e também realizado na Etiópia demonstrou que o eczema era mais comum nas crianças infetadas pelo *Trichuris trichiura*,<sup>262</sup> enquanto que um outro estudo transversal com crianças e adultos etíopes mostrou que a ausência de helmintas estava associada a uma diminuição da sensibilização por barata.<sup>217</sup> Por sua vez um estudo realizado no Uganda com crianças e adolescentes concluiu que a infecção pelo *Ancylostoma duodenale* estava associada a uma redução dos sintomas de asma e das sensibilizações alérgicas aos ácaros.<sup>261</sup> Também um outro estudo realizado com crianças e adolescentes urbanos e rurais na África do Sul demonstrou que a infecção por *Ascaris lumbricoides* estava associada a uma diminuição das sensibilizações alérgicas (TCP),<sup>148</sup> enquanto que um outro estudo também realizado na África do Sul com crianças de área urbana mostrou que crianças, também infetadas pelo *Ascaris lumbricoides* tinham um risco significativamente maior de ter TCP positivos.<sup>238</sup>

Como podemos demonstrar no nosso estudo que foi realizado numa região de prevalência moderadamente elevada de infecção por helmintas, na província do Bengo, não foi encontrada nenhuma relação significativa entre infecção por helmintas e a expressão de atopia ou de doenças alérgicas, nomeadamente asma, rinite e eczema. Contudo, estudos mais alargados e com uma abordagem integrada, incluindo vários fatores socio demográficos e ambientais mais abrangentes, serão necessários, para se esclarecer melhor esta temática.

Para, de igual forma, esclarecer melhor esta relação, propusemo-nos realizar uma revisão sistemática, cujo protocolo já está delineado e publicado. Também a revisão sistemática, propriamente dita, já está em realização.



## Capítulo 6

### Pontos fortes e Limitações globais

Estes foram os primeiros trabalhos, dedicados ao estudo das prevalências da asma, rinite e eczema, assim como seus fatores de risco na população angolana, constituindo um marco na história da Pneumologia do país e um complemento aos estudos epidemiológicos sobre asma e doenças alérgicas em África e no mundo.

O estudo da atopia no Bengo, faz parte de um conjunto de pouquíssimos estudos sobre sensibilizações de alérgenos em crianças africanas, e é também o primeiro em Angola, e assim como o estudo da relação entre atopia, doenças alérgicas e infecção por helmintas contribuirá para motivar a realização de outros estudos.

Utilizámos questionários validados internacionalmente e metodologia padronizada, o que nos permitiu fazer comparações com vários estudos realizados em diversos países no mundo, e obtivemos excelentes taxas de resposta, o que nos permitiu, termos amostras representativas, além de que nossos resultados podem ser comparados com os de outros estudos uma vez que utilizamos o protocolo do ISAAC, como a maioria dos estudos.

Porém, os nossos estudos tiveram várias limitações, destacando-se as seguintes:

Os questionários foram baseados nas respostas dos pais ou encarregados de educação das crianças e dos próprios adolescentes, o que pode ter influenciado uma série de vieses de memória;

Alguns pais ou encarregados de educação e alguns adolescentes, sobretudo os residentes em áreas rurais, tinham limitações na compreensão dos termos usados nos questionários, e isso pode ter sido associado a uma série de vieses de interpretação;

Todas as crianças e adolescentes que participaram nos estudos em Luanda eram residentes de área urbana e pertenciam a agregados familiares relativamente com melhores condições socioeconómicas e os resultados dos estudos em Luanda, não

podem ser inteiramente extrapolados para crianças de área rural e com menos condições socioeconómicas;

Fatores de risco potencialmente relevantes, como a história familiar de asma e outras alergias, a história familiar de atopia ou a sensibilização aos aeroalergénios, bem como vários fatores socio demográficos não foram incluídos na análise dos estudos em Luanda, e no Bengo. Mais ainda, a bateria dos TCP utilizada pode não ter sido eficaz para detetar sensibilizações para pólenes na região, o que pode ter parcialmente prejudicado na comparação com outros estudos;

Também no estudo do Bengo não termos comprovado a presença de atopia de forma complementar, com o teste de rastreio serológico de atopia (*Phadiatop*) para detecção de imunoglobulinas E (IgE específicas) para os aeroalergénios mais prevalentes, o que poderia enriquecer a nossa análise, assim como não termos estudado alguns fatores de confundimento como por exemplo, outras infeções como a tuberculose que tem uma elevada prevalência no nosso país;

Embora o nosso tamanho da amostra no Bengo, tenha sido determinado para ter poder estatístico suficiente, pode não ter sido suficientemente eficaz para estudar a influência de fatores como infeções helmínticas, por si só ou em associação com a vida rural ou urbana e outras características sociodemográficas, sobre a atopia.

## Capítulo 7

### Perspetivas futuras

Estes foram os primeiros estudos realizados em Angola, que apesar de terem sido realizados em apenas duas províncias de Angola, serviram de base para futuros projetos como: estudos epidemiológicos sobre asma, atopia e doenças alérgicas e seus fatores de risco, em outras localidades de Angola com a mesma faixa etária e com adultos, com abordagem mais profunda e abrangente para clarificar determinados aspetos que ficaram por ser esclarecidos.

Embora o desenho transversal tenha sido limitante por não permitir identificar a sequência temporal entre exposição a fatores de risco e desenvolvimento da asma e doenças alérgicas, os nossos dados são úteis para o diagnóstico da situação atual da região, servindo de subsídio para o planeamento de ações específicas para a prevenção e o controlo da asma:

- a) Que sejam implementadas normas e estratégias para o diagnóstico precoce, tratamento e seguimento adequado aos doentes com asma, atopia e doenças alérgicas, assim como medidas para melhorar as condições socioeconómicas e de saneamento básico, por forma a evitar complicações, melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos doentes;
- b) Que os nossos decisores das políticas de saúde considerem a asma e doenças alérgicas, um verdadeiro problema de saúde em Angola e que haja maior investimento em investigação e pesquisa sobre asma e seus determinantes, assim como de outras doenças respiratórias crónicas.



## Bibliografia

1. *The Global Asthma Report*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network.;2018.
2. Global Initiative For Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.; 2019.
3. Asher MI, Stewart A, Wong G, Strachan DP. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(5):267-274.
4. Celsus. *On Medicine, Volume I: Books 1-4*. Translated by W. G. Spencer. Loeb Classical Library 292. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1935.
5. Major RH, Charles CT. *A history of medicine*. 1954.
6. Ellwood P, Asher M, Beasley R, Clayton T, Stewart A. *ISAAC-Phase Three Manual*.; 2000.
7. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, Committee S. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ( ISAAC ): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(1):10-16.
8. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST, Sci F. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S81-S94. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.071.
9. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am J Respir Crit Car Med*. 2008;178:667-672. doi:10.1164/rccm.200802-309OC.
10. Blasi F, Cosentini R, Tarsia P, Capone P, Allegra L. Atypical pathogens and asthma: can they influence the natural history of the disease? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;(56):276-280.
11. Eder W, Ege MJ. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006;(355):2226-2235. doi:10.1056/NEJMra054308.
12. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases : A multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):31-42. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.015.

13. Raissy H, Blake K. Vitamin D and Asthma: Association, Causality, or Intervention? *Pediatr Allergy Immunol and Pulmon.* 2015;28(1):60-62. doi:10.1089/ped.2014.0444.
14. Wong KO, Rowe BH, Douwes J, Senthilselvan A. Asthma and Wheezing Are Associated with Depression and Anxiety in Adults: An Analysis from 54 Countries. *Pulmon Med.* 2013;2013:1-10. doi:http://dx.org/10.1155/2013/929028.
15. Adamko DJ, Nair P, Mayers I. Metabolomic profiling of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study differentiating diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):571-580. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.022.
16. Maniscalco M, Paris D, Melck D. Differential diagnosis between newly diagnosed asthma and COPD using exhaled breath condensate metabolomics: a pilot study. *Eur Respir J.* 2018;51:1701825. doi:10.1183/13993003.01825-2017.
17. Jung J, Kim S, Lee H, et al. Serum metabolomics reveals pathways and biomarkers associated with asthma pathogenesis Experimental Allergy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:425-433. doi:10.1111/cea.12089.
18. Checkley W, Deza MP, Klawitter J, et al. Identifying biomarkers for asthma diagnosis using targeted metabolomics approaches. *Respir Med.* 2016;121:59-66. doi:10.1016/j.rmed.2016.10.011.
19. Kelly RS, Dahlin A, Mcgeachie MJ, Qiu W, Sordillo J. Asthma Metabolomics and the Potential for Integrative Omics in Research and the Clinic. *Chest.* 2017;151(2):262-277. doi:10.1016/j.chest.2016.10.008.
20. Saude EJ, Skappak CD, Regush S, et al. Metabolomic profiling of asthma: Diagnostic utility of urine nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):757-764. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1077.
21. Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. Asthma severity in childhood and metabolomic profiling of breath condensate. *Allergy.* 2013;68:110-117. doi:10.1111/all.12063.
22. Loureiro CC, Oliveira AS, Santos M, Rudnitskaya A, Bousquet J, Rocha SM. Urinary metabolomic profiling of asthmatics can be related to clinical characteristics. *Allergy.* 2016;71:1362-1365. doi:10.1111/all.12935.
23. Pite H. Metabolomics in asthma: where do we stand? *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(1):94-103. doi:10.1097/MCP.0000000000000437.

24. Ibrahim B, Marsden P, Smith JA, Custovic A, Nilsson M, Fowler SJ. Breath metabolomic profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy in asthma. *Allergy*. 2013;68(6):1050-1056. doi:10.1111/all.12211.
25. Mattarucchi E, Baraldi E, Guillou C. Metabolomics applied to urine samples in childhood asthma; differentiation between asthma phenotypes and identification of relevant metabolites. *Biomed Chromatogr*. 2012;26:89-94. doi:10.1002/bmc.1631.
26. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Inter Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(9):2-6. doi:10.1002/alr.21609.
27. Robinson D. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications *Experimental Allergy. Clin Exp Allergy*. 2017;47:161-175. doi:10.1111/cea.12880.
28. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci*. 2017;131:1723-1735. doi:10.1042/CS20160253.
29. Fahy J V. Type II Inflammation in Asthma: Present in Most Absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65. doi:10.1038/nri3786.Type.
30. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma – An EAACI position paper. *EAACI*. 2019. doi:10.1111/all.13806.
31. Piñeros YSS, Bal SM, Dijkhuis A, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy*. 2019:1-12. doi:10.1111/all.13802.
32. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;(119):1043-1052.
33. Ozdemir C, Kucuksezer U, Akdis M, Akdis C. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Exprt Rev Respir Med*. 2018;12:733-743. doi:10.1080/17476348.2018.1505507.
34. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-224. doi:10.1164/rccm.200711-1754OC.
35. Charriot J, Vachier I, Halimi L, et al. Future treatment for asthma. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):77-92. doi:10.1183/16000617.0069-2015.
36. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-323. doi:10.1164/rccm.200906-0896OC.

37. Hirose M, Horiguchi T. Asthma phenotypes. *J Gen Fam Med*. 2017;18:189-194. doi:10.1002/jgf2.7.
38. Lefaudeux D, Meulder B De, Loza MJ, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics d e. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1797-1807. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.048.
39. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18:716-725. doi:10.1038/nm.2678.
40. Skloot G. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:3-9. doi:10.0000000000000225.
41. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805.
42. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205.
43. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, et al. Standardization of spirometry 2019 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):E70-E88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST.
44. Jamison J, McKinley R. Validity of peak expiratory flow rate variability for the diagnosis of asthma. *Clin Sci*. 1993;(85):367-371.
45. Rothe T, Karrer W, Schindler C. Accuracy of the Piko-1 Pocket Spirometer. *J Asthma*. 2012;49(1):45-50. doi:10.3109/02770903.2011.643522.
46. Global Initiative For Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.*; 2005.
47. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(6 I):1016-1018. doi:10.1016/S0091-6749(96)80185-0.
48. Global Initiative For Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.*; 2006. doi:10.1183/09031936.00138707.
49. Taylor D, Bateman E. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32:545-554.
50. Juniper EF, Byrne PMO, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14:902-907.

51. Juniper EF, Svensson K, Mo A, Sta E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99:553-558. doi:10.1016/j.rmed.2004.10.008.
52. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.008.
53. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying ' well-controlled ' and ' not well-controlled ' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006;100:616-621. doi:10.1016/j.rmed.2005.08.012.
54. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):719-723. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.053.
55. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) can be used to assess individual patients over time. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(16):1-9. doi:10.1186/2045-7022-2-16.
56. Reddel HK, Fitzgerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019 : a fundamental change in asthma management recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J.* 2019;(53). doi:10.1183/13993003.01046-2019.
57. Zhao J, Bai J, Shen K, et al. Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China : a multicenter study. *BMC Public Health.* 2010;10(551):10-551. doi:10.1186/1471-2458-10-551.
58. Sritipsukho P, Satdhabudha A, Nanthapisal S. Effect of allergic rhinitis and asthma on the quality of life in young Thai adolescents. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(3):222-226. doi:10.12932/AP0548.33.3.2015.
59. Katotomichelakis M, Danielides G, Iliou T, et al. Allergic sensitization prevalence in a children and adolescent population of northeastern Greece region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;89:33-37. doi:10.1016/j.ijporl.2016.07.027.
60. Cooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, et al. Hygiene , atopy and wheeze – eczema – rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax.* 2014;69(3):232-239. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203818.
61. Emeryk A, Emeryk-maksymiuk J, Janeczek K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Adv Dermatol Allergol.* 2019;3:255-260. doi:10.5114/ada.2018.75749.

62. Chanez P, Vignola AM, Vic P, et al. Comparison between Nasal and Bronchial Inflammation in Asthmatic and Control Subjects. *Am J Respir Crit Car Med.* 1999;159:588-595.
63. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens : role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4678-4680. doi:10.1172/JCI78891.In.
64. Romeo MJ, Agrawal R, Woodfolk JA. A molecular perspective on T H 2-promoting cytokine receptors in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:952-961. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.006.
65. Verstege A, Mehl A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1220-1226. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02324.x.
66. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Tang MLK. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut , egg , and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):874-880. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.038.
67. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema : overcoming the Th1 / Th2 paradigm. *Allergy.* 2013;68(5):974-982. doi:10.1111/all.12184.
68. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, Lobel L De, Cauwenberge P Van. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):962-968. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.007.
69. Kowalski ML, Cieslak M, Pérez-Novo CA, Makowska JS, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe / refractory asthma ( SRA ): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy.* 2011;66(9):32-38. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02379.x.
70. Pawankar R, Mellon M, Parasuraman B, et al. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12. doi:10.1186/1939-4551-7-12.
71. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1-6. doi:10.1183/13993003.01605-2016.
72. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483-491. doi:10.1183/09031936.95.08030483.

73. Asher MI. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12(2):315-335. doi:10.1183/09031936.98.12020315.
74. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma , allergic rhinoconjunctivitis , and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733-743. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
75. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh a. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy.* 2010;65:152-167. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x.
76. Lai CKW, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476-483. doi:10.1136/thx.2008.106609.
77. Wong GWK, Leung TF, Ko FWS. Changing Prevalence of Allergic Diseases in the Asia-Pacific Region. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:251-257. doi:10.4168/aair.2013.5.5251.
78. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007;62(9):757-765. doi:10.1136/thx.2006.070169.
79. Nga N, Chai S, Bihn T, Redding G, Takaro T, Checkoway H. ISAAC-based asthma and atopic symptoms among Ha Noi school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(7):272-279.
80. Toizumi M, Hashizume M, Nguyen HAT, et al. Asthma , Rhinoconjunctivitis , Eczema , and the Association with Perinatal Anthropometric Factors in Vietnamese Children. *Sci Rep.* 2019;9:2655. doi:10.1038/s41598-019-39658-5.
81. Fazlollahi M, Najmi M, Fallahnezhad M, et al. Paediatric asthma prevalence : The first national population - based survey in Iran. *Clin Respir J.* 2018;13:14-22. doi:10.1111/crj.12975.
82. Ahmed A, Becker A. Evaluation of eczema , asthma , allergic rhinitis and allergies among the grade - 7 children of Iqaluit. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2019;15(26):1-10. doi:10.1186/s13223-019-0341-6.

83. González-Mendoza T, Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, et al. The prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis in late adolescents differs according to their gender. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):147-153. doi:10.29262/ram.v66i2.521.
84. Li L, Spengler JD, Gary SC. Prevalence of asthma and allergic symptoms in Suzhou, China: Trends by domestic migrant status. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29:531-538. doi:10.1038/s41370-017-0007-8.
85. Solé D, Rosário NA, Sarinho ES, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):30-35. doi:10.1016/j.jpdp.2014.05.014.
86. Vaz LGG, Sousa SIVI V, Branco PTBS, et al. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal. *Rev Port Pneumol.* 2015;22(3):146-150. doi:10.1016/j.rppnen.2015.11.001.
87. Muc M, Mota-Pinto A, Padez C. Prevalence of asthma and rhinitis symptoms among children living in Coimbra, Portugal. *Rev Port Pneumol.* 2014;20(4):208-210. doi:10.1016/j.rppneu.2013.08.002.
88. Ferreira-Magalhães M, Sá-Sousa A, Ferreira-Magalhães M, et al. Asthma-like symptoms, diagnostic tests, and asthma medication use in children and adolescents: a population-based nationwide survey. *J Asthma.* 2015. doi:10.3109/02770903.2015.1095926.
89. Morais-Almeida M, Pité H, Pereira AM, Ferreira-Magalhães M, Fonseca JA. Asthma prevalence in Portuguese preschool children: *Rev Port Pneumol.* 2016;22(6):362-364. doi:10.1016/j.rppnen.2016.06.004.
90. Masekela R, Gray CL, Green RJ, et al. The increasing burden of asthma in South African children: A call to action. *SAMJ.* 2018;108(7):537-539. doi:10.7196/SAMJ.2018.v108i7.13162.
91. Zar H, Ehrlich R, Workman L, Weinberg E. The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):560-565.
92. Olaniyan T, Dalvie MA, Rööslü M, et al. Asthma-related outcomes associated with indoor air pollutants among schoolchildren from four informal settlements in two municipalities in the Western Cape Province of South Africa. *Indoor Air.* 2018;29(1):89-100. doi:10.1111/ina.12511.

93. Nantanda R, Ostergaard MS, Ndeezi G, Tumwine j. k. Factors associated with asthma among under-fives in Mulago hospital, Kampala Uganda: A cross sectional study. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):1-10. doi.org/10.1186/1471-2431-13-141.
94. Adeloye D, Yee K, Rudan I. An estimate of asthma prevalence in Africa : a systematic analysis. *Croat Med J.* 2013;54:519-531. doi:10.3325/cmj.2013.54.519.
95. Ozoh OB, Aderibigbe SA, Ayuk AC, et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis in Nigeria: A nationwide survey among children, adolescents and adults. *PLoS One.* 2019;14(9):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0222281.
96. Bisgaard H, Bonnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):187-197. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.011.
97. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1414-1422. doi:10.1056/NEJMoa022363.
98. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):359-366.e3. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.037.
99. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Six-year follow-up of a trial of antenatal Vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med.* 2020;382(6):525-533. doi:10.1056/NEJMoa1906137.
100. Von Mutius E, Martinez FD. Vitamin D supplementation during pregnancy and the prevention of childhood asthma. *N Engl J Med.* 2020;382(6):574-575. doi:10.1056/NEJMe1915082.
101. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis - PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1347-1358. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.010.
102. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355-360. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.037.

103. Just J, Gouvis-echraghi R, Couderc R. Novel severe wheezy young children phenotypes: Boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):103-110.e8. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.041.
104. Pyun BY. Natural History and Risk Factors of Atopic Dermatitis in Children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(2):101-105. doi:10.4168/aaair.2015.7.2.101.
105. Salo M, Arbes SJ, Jaramillo R, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey ( NHANES ) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):2005-2006. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1071.
106. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, et al. Mechanisms of the Development of Allergy ( MeDALL ): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:388-399. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.940.
107. Duffy DL, Mitchell CA, Martin NG. Genetic and Environmental Risk Factors for Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;(157):840-845.
108. Peden DB. Development of atopy and asthma: Candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect.* 2000;108(SUPPL. 3):475-482. doi:10.1289/ehp.00108s3475.
109. Anderson GP. The immunobiology of early asthma. *Med J Aust.* 2002;177:47-49.
110. Platts-Mills TAE. The Allergy Epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;91(2):165-171. doi:10.1016/j.chemosphere.2012.12.037.Reactivity.
111. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1331-1337. doi:10.1164/rccm.200701-036OC.
112. Chen Y, Wang H, Wong GWK, Zhong N, Li J. Allergen sensitization affected the change trend of prevalence of symptoms of rhinitis coexisting with wheeze among adolescents in Guangzhou City from 1994 to 2009. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):340-347. doi:10.1111/pai.12709.
113. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J.* 2016;9(20):1-44. doi:10.1186/s40413-016-0110-7.
114. Celik V, Beken B, Yazicioglu M, Ozdemir PG, Sut N. Do traditional fermented foods protect against infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):540-546. doi:10.1111/pai.13045.

115. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Thorax*. 2013;68(4):351-360. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202285.
116. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;0-2. doi:10.1111/pai.13186.
117. Skvorc HM, Plavec D, Munivrana S, Skvorc M, Nogalo B, Turkalj M. Prevalence of and risk factors for the development of atopic dermatitis in schoolchildren aged 12- 14 in northwest Croatia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):142-148.
118. Lee SY, Kwon JW, Seo JH, et al. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: Associations with a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012. doi:10.1159/000330820.
119. To T, Zhu J, Stieb D, et al. Early Life Exposure to Air Pollution and Incidence of Childhood Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema. *Eur Respir J*. 2020;55:1900913. doi:10.1183/13993003.00913-2019.
120. Zuraimi MS, Tham K, Chew F, Ooi P, Koh D. Home air-conditioning , traffic exposure , and asthma and allergic symptoms among preschool children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(13):112-118. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.00992.x.
121. Oktaria V, Dharmage SC, Burgess JA, et al. Association between latitude and allergic diseases : a longitudinal study from childhood to middle-age. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2013;110(2):80-85. doi:10.1016/j.anai.2012.11.005.
122. Park HJ, Lee JH, Park KH, et al. A nationwide survey of inhalant allergens sensitization and levels of indoor major allergens in Korea. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2014;6(3):222-227. doi:10.4168/air.2014.6.3.222.
123. Charpin D, Hospitalier C, Reims U De, Caillaud D, Clermont-ferrand CHU De. Climate and Allergic Sensitization to Airborne Allergens in the General Population : Data from the French Six Cities Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172:236-241. doi:10.1159/000471511.
124. Ha E, Baek J, Lee S, Park Y, Kim W, Sheen Y. Association of Polysensitization , Allergic Multimorbidity , and Allergy Severity : A Cross-Sectional Study of School Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171:251-260. doi:10.1159/000453034.

125. Nturibi E, Mecha J, Kamau E. Epidemiology and Risk Factors for Asthma in Kenya. *J Kenya Ass Physicians*. 2018;1(2):66-72.
126. Wichmann J, Wolvaardt JE, Maritz C, Voyi KVV. Household conditions, eczema symptoms and rhinitis symptoms: Relationship with wheeze and severe wheeze in children living in the polokwane area, South Africa. *Matern Child Health J*. 2009;13(1):107-118. doi:10.1007/s10995-007-0309-x.
127. Yakubovich AR, Cluver LD, Gie R. Socioeconomic factors associated with asthma prevalence and severity among children living in low-income South African communities. *South African Med J*. 2016;106(4):407-412. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i4.10168.
128. Mehanna N, Mohamed N, Wordofa M, et al. Allergy-related disorders (ARDs) among Ethiopian primary school-aged children: Prevalence and associated risk factors. *PLoS One*. 2018;13(9):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0204521.
129. Oluwole O, Og A, Ga F, et al. Allergy sensitization and asthma among 13-14 year old school children in Nigeria. *Afr Health Sci*. 2013;13(1):144-153.
130. Mpairwe H, Namutebi M, Nkurunungi G, et al. Risk factors for asthma among schoolchildren who participated in a case-control study in urban Uganda. *Elife*. 2019;8:1-16. doi:10.7554/eLife.49496.
131. Oluwole O, Arinola GO, Huo D, Olopade CO. Household biomass fuel use, asthma symptoms severity, and asthma underdiagnosis in rural schoolchildren in Nigeria: A cross-sectional observational study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(3):1-8. doi:10.1186/s12890-016-0352-8.
132. Herrant M, Loucoubar C, Boufkhed S, et al. Risk factors associated with asthma, atopic dermatitis and rhinoconjunctivitis in a rural Senegalese cohort. *Allergy, asthma, Clin Immunol*. 2015;11(24):1-11. doi:10.1186/s13223-015-0090-0.
133. Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, et al. Nutrition and allergic diseases in urban and rural communities from the South African Food Allergy cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):511-521. doi:10.1111/pai.13058.
134. Levin ME, Muloiwa R, Motala C. Associations between asthma and bronchial hyper-responsiveness with allergy and atopy phenotypes in urban black South African teenagers. *South African Med J*. 2011;101(7):472-476.
135. Larbi IA, Klipstein-Grobusch K, Amoah AS, et al. High body mass index is not associated with atopy in schoolchildren living in rural and urban areas of Ghana. *BMC Public Health*. 2011;11(1):469. doi:10.1186/1471-2458-11-469.

136. Cooper PJ. Toxocara canis infection : an important and neglected environmental risk factor for asthma? *Clin Exp Allergy*. 2008;38(5):551-553. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02934.x.
137. Kim D. Infection, allergy and the hygiene hypothesis: historical perspective. *J Laryngol Otol*. 2003;117(12):946-950.
138. Kemp A, Bjorkstén B. Immune deviation and the hygiene hypothesis : A review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:74-80.
139. Bragagnoli G, Silva M. Ascaris lumbricoides infection and parasite load are associated with asthma in children. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(7):891-897. doi:10.3855/jidc.3585.
140. Silva MTN, Souza VM, Bragagnoli G, Pereira TGR, Malagueno E. Atopic dermatitis and ascariasis in children aged 2 to 10 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):53-58. doi:http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1962.
141. Harhay MO. Epidemiology and control of human gastrointestinal pasasites in children. *Expert Rev Infect Ther*. 2010;8(2):219-234.
142. Escobedo A, Almirall P, Cimerman S. Treatment of intestinal protozoan infections in children. *Arch Dis Child*. 2009;94:478-482. doi:10.1136/adc.2008.151852.
143. WHO. Soil-transmitted helminth infections - WHO. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections).
144. Hotez PJ, Wilkins PP. Toxocariasis: America's most common neglected infection of poverty and a helminthiasis of global importance? *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(3):1-4. doi:10.1371/journal.pntd.0000400.
145. Sariego I, Kanobana K, Rojas L. Toxocariasis in Cuba : A Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):1-7. doi:10.1371/journal.pntd.0001382.
146. Pezzi N, Tavares R. Relação de aspectos sócio-econômicos e ambientais com parasitoses intestinais e eosinofilia em crianças. *Estud Goiânia*. 2007;34(11):1041-1055.
147. Alcantara-Neves NM, Britto GDSG, Veiga RV, et al. Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):1-11. doi:10.1186/1756-0500-7-817.

148. Calvert J, Burney P. Ascaris, atopy, and exercise-induced bronchoconstriction in rural and urban South African children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;125(1):1-13. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.010.
149. Flohr C, Tuyen L, Quinneli R, Lee. Reduced helminth burden increases allergen skin sensitization but not clinical allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Vietnam. *Clin Exp Allergy*. 2009;40(1):131-142. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03346.x.
150. Wordemann M, Diaz R, Heredia L. Association of atopy , asthma , allergic rhinoconjunctivitis , atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. *Trop Med Int Heal*. 2008;13(2):180-186. doi:10.1111/j.1365-3156.2007.01988.x.
151. Vereecken K, Kanobana K, Wördemann M, et al. Associations between atopic markers in asthma and intestinal helminth infections in Cuban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(4):332-338. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01267.x.
152. Leonardi-bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and Current Intestinal Parasite Infection Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Respir Crit Car Med*. 2006;174:514-523. doi:10.1164/rccm.200603-331OC.
153. Namara B, Nash S, Lule SA, et al. Effects of treating helminths during pregnancy and early childhood on risk of allergy-related outcomes: Follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):784-792. doi:10.1111/pai.12804.
154. Webb EL, Nampijja M, Kaweesa J, et al. Helminths are positively associated with atopy and wheeze in Ugandan fishing communities: results from a cross-sectional survey. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(8). doi:10.1111/all.12867.
155. Caraballo L, Zakzuk J. Consideraciones sobre la evolución de la respuesta inmunitaria Th2 y sus posibles relaciones con parasitosis y alergia. *Biomédica*. 2012;32(1):145-157. doi:10.1590/S0120-41572012000100017.
156. Caraballo L. Los diversos efectos de las helmintiasis sobre la inflamación alérgica. *Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat*. 2016;40(155):200-208. doi:10.18257/raccefyn.335.
157. Montresor A, Crompton DWT, Hall A, Bundy D a P, Savioli L. Guidelines for the Evaluation of Soil-transmitted Helminthiasis and Schistosomiasis at Community Level. *WHO*. 1998;1:48.

158. Machado RLD, Figueredo MC, Frade AF, Kudó ME, Silva Filho MG, Póvoa MM. Comparação de quatro métodos laboratoriais para diagnóstico da *Giardia lamblia* em fezes de crianças residentes em Belém, Pará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(1):91-93. doi:10.1590/s0037-86822001000100014.
159. Gyorkos TW, Maclean JD, Law CG. Absence of significant differences in intestinal parasite prevalence estimates after examination of either one or two stool specimens. *Am J Epidemiol*. 1989;130(5):976-980. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115430.
160. Brand PLP, Duiverman EJ, Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: Correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax*. 1999;54(2):103-107. doi:10.1136/thx.54.2.103.
161. Brand PLP, Roorda RJ. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):1021-1025. doi:10.1136/adc.88.11.1021.
162. Fonseca ACCF, Fonseca MTM, Rodrigues MESM, Lasmar LMLBF, Camargos PAM. Peak expiratory flow monitoring in asthmatic children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(6):465-469. doi:10.2223/JPED.1566.
163. Cabral ALB, Conceição GM, Saldiva PHN, Martins MA. Effect of asthma severity on symptom perception in childhood asthma. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(3):319-327. doi:10.1590/S0100-879X2002000300006.
164. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1269-1278. doi:10.5588/ijtld.14.0170.
165. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;41(xx):73-85. doi:10.1016/j.aller.2012.03.001.
166. Kiboneka A, Levin M, Mosalakatane T, et al. Prevalence of asthma among school children in Gaborone, Botswana. *Afr Health Sci*. 2016;16(3):809-816. doi:10.4314/ahs.v16i3.22.
167. Mavale-Manuel S, Joaquim O, MacOme C, et al. Asthma and allergies in schoolchildren of Maputo. *Allergy*. 2007;62(8):265-271. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01251.x.

168. Hooper LG, Dieye Y, Ndiaye A, et al. Estimating pediatric asthma prevalence in rural senegal: A cross-sectional survey. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(3):303-309. doi:10.1002/ppul.23545.
169. Falade A, Ige O, Yusuf B, Onadeko M. Trends in the prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(5):414-418. doi:10.1016/S0027-9684(15)30925-1.
170. Arrais M, Lulua O, Quifica F, Pinto R, Gama J, Taborda-Barata L. Prevalence of asthma and allergies in 13-14 year old adolescents from Luanda, Angola. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(7):705-712.
171. Pinto JR. ISAAC 20 anos em Portugal. *Acta Pediatr Port.* 2011;42(5):25-48.
172. Akhiwu HO. Spirometric Values in Healthy Nigerian School Children Aged 6-11 Years Spirometric Values in Healthy Nigerian School Children Aged 6-11 Years. *JAMMR.* 2017;22(9):1-8. doi:10.9734/JAMMR/2017/34804.
173. Onis M De, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Heal Organ.* 2007;85(9):660-667. doi:10.2471/BLT.
174. Wandalsen N, Gonzalez C, Wandalsen G, Sole D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol.* 2009;35(3):199-205.
175. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children : The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ( ISAAC ) Phase Three. *Allergy.* 2009;64(9):123-148. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x.
176. Georgy V, Fahim HI, Gaafary M El, Walters S. Prevalence and socioeconomic associations of asthma and allergic rhinitis in northern Africa. *Eur Respir J.* 2006;28(4):756-762. doi:10.1183/09031936.06.00089005.
177. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251-1258.e23. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.009.
178. Mavale-Manuel S, Alexandre F, Duarte N, et al. Risk factors for asthma among children in Maputo (Mozambique). *Allergy.* 2004;59(4):388-393. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00333.x.

179. Garcia E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE, Sarmiento OL, Satizabal CL. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 yr old in Bogotá, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:307-314. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00650.x.
180. Ohta K, Bousquet P, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M. Prevalence and impact of rhinitis in asthma . SACRA , a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy.* 2011;66:1287-1295. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02676.x.
181. Anderson HR, Peckham CS, Bland M. Risk Factors for Asthma up to 16 Years of Age\* Evidence from a National Cohort Study. *Chest.* 1987;91:127-130.
182. Ballardini N, Bergström A, Böhme M. Infantile eczema : Prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:594-596. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.054.
183. Tang S, Liu Y, Wang S, Weng SF. Trends in Prevalence and Risk Factors of Childhood Asthma in Fuzhou, a City in Southeastern China. *J Asthma.* 2015;52:10-15. doi:10.3109/02770903.2014.952434.
184. Liu Z, Bai Y. Detection of *Dermatophagoides farinae* in the Dust of Air Conditioning Filters. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(1):85-90.
185. Mitchell EA, Stewart AW, Clayton T, et al. Cross-sectional survey of risk factors for asthma in 6-7-year-old children in New Zealand: International study of asthma and allergy in childhood phase three. *J Paediatr Child Health.* 2009;45(6):375-383. doi:10.1111/j.1440-1754.2009.01504.x.
186. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet.* 2008;372(9643):1039-1048. doi:10.1016/S0140-6736(08)61445-2.
187. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: Analyses from phase three of the ISAAC programme. *Thorax.* 2012;67(11):941-949. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200901.
188. Selby A, Munro A, Grimshaw KE, et al. Prevalence estimates and risk factors for early childhood wheeze across Europe : the EuroPrevall birth cohort. *Thorax.* 2018;73:1049-1061. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209429.

189. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, et al. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis – a MeDALL Project. *Environ Health Perspect.* 2018;126:1-13.
190. Wong GWK, Brunekreef B, Ellwood P, et al. Cooking fuels and prevalence of asthma: a global analysis of phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Lancet Respir.* 2013;1(5):386-394. doi:10.1016/S2213-2600(13)70073-0.
191. Flohr C, Weinmayr G, Weiland SK. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol.* 2009;161:846-853. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09261.x.
192. Boaventura CDM, Amuy FF, Franco JH, Sgarbi ME, Matos LB De, Matos LB De. Peak expiratory flow rate reference values in students. *Arq Med ABC.* 2007;32(2):30-34.
193. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62:247-258. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01325.x.
194. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351(9111):1225-1232.
195. Brescianini S, Brunetto B, Iacovacci P, et al. Prevalence of self-perceived allergic diseases and risk factors in Italian adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:578-584. doi:10.1111/j.1399-3038.2008.00793.x.
196. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):419-425. doi:10.1067/mai.2002.121701.
197. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International study of asthma and allergies in childhood phase three. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2):171-178. doi:10.1164/rccm.201005-0757OC.
198. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J.* 2000;16(5):817-823. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153577>.

199. Eneli I, Sadri K, Camargo C. Acetaminophen and the Risk of Asthma: The Epidemiologic and Pathophysiologic Evidence. *Chest*. 2005;127(604-612). doi:10.1378/chest.127.2.604.
200. Crane J, Mallol J, Beasley R, Stewart A, Asher MI, Study I. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J*. 2003;21:455-461. doi:10.1183/09031936.03.00041403.
201. Pinart M, Benet M, Maesano IA, et al. Comorbidity of eczema , rhinitis , and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:131-140. doi:10.1016/S2213-2600(13)70277-7.
202. Mosges R. The increasing prevalence of allergy - a challenge for the physician. *Clin Exp Allergy*. 2002;2:13-17.
203. Just J, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:848-855. doi:10.1111/cea.12939.
204. Westritschnig K, Sibanda E, Thomas W, et al. Analysis of the sensitization profile towards allergens in central Africa. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(1):22-27. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01540.x.
205. Gray CL, Levin ME, Du Toit G. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis. *South African Med J*. 2017;107(10):904. doi:10.7196/SAMJ.2017.v107i10.12418.
206. Steinman H, Donson H, Kawalski M, Toerien A, Potter P. Bronchial hyper-responsiveness and atopy in urban , peri-urban and rural South African children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:383-393.
207. Lule SA, Mpairwe H, Nampijja M, et al. Life-course of atopy and allergy-related disease events in tropical sub-Saharan Africa: A birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(4):377-383. doi:10.1111/pai.12719.
208. Mbatchou Ngahane BH, Noah D, Nganda Motto M, Mapoure Njankouo Y, Njock LR. Sensitization to common aeroallergens in a population of young adults in a sub-Saharan Africa setting: A cross-sectional study. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2016;12(1):1-6. doi:10.1186/s13223-015-0107-8.
209. Mpairwe H, Muhangi L, Ndibazza J, et al. Skin prick test reactivity to common allergens among women in Entebbe , Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(4):367-373. doi:10.1016/j.trstmh.2008.01.017.

210. Rosário EVN, Costa D, Francisco D, Brito M. HDSS Profile: The Dande Health and Demographic Surveillance System (Dande HDSS, Angola). *Int J Epidemiol.* 2017;46(4):1094-1094g. doi:10.1093/ije/dyx072.
211. Arrais M, Lulua O, Quifica F, Rosado-Pinto J, Gama JMR, Taborda-Barata L. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6–7-year-old schoolchildren from Luanda, Angola. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019. doi:10.1016/j.aller.2018.12.002.
212. Miguères M, Dávila I, Frati F, et al. Types of sensitization to aeroallergens: Definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):1-8. doi:10.1186/2045-7022-4-16.
213. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015;70:1062-1078. doi:10.1111/all.12637.
214. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):3. doi:10.1186/2045-7022-3-3.
215. Kam AW, Tong WWY, Christensen JM, Katelaris CH, Rimmer J, Harvey RJ. Microgeographic factors and patterns of aeroallergen sensitisation. *Med J Aust.* 2016;310-315. doi:10.5694/mja16.00264.
216. Addo-Yobo EOD, Custovic A, Taggart SCO, Craven M, Bonnie B, Woodcock A. Risk factors for asthma in urban Ghana. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(3):363-368. doi:10.1067/mai.2001.117464.
217. Davey G, Venn A, Belete H, Berhane Y, Britton J. Wheeze, allergic sensitization and geohelminth infection in Butajira, Ethiopia. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(3):301-307. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02181.x.
218. Jeevarathnum AC, Bch MB, Sa F, et al. Prevalence of Blomia tropicalis allergy in two regions of South Africa. *S Afr Med J.* 2015;105(7):567-569. doi:10.7196/SAMJnew.7786.
219. Klein-Tebbe J, Davies J. *Grass Pollen Allergens. In Global Atlas of Allergy.;* 2019. <https://www.eaaci.org/globalatlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>.
220. Watrin J, Lézine A-M, Gajewski K, Vincens A. Pollen – plant – climate relationships in sub-Saharan Africa. *J Biogeogr.* 2007;34:489-499. doi:10.1111/j.1365-2699.2006.01626.x.

221. Carswell F, Merrett J, Merrett TG, Meakins RH, Harland PSEG. IgE, parasites and asthma in Tanzanian children. *Clin Exp Allergy*. 1977;7(5):445-453. doi:10.1111/j.1365-2222.1977.tb01475.x.
222. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1369-1373. doi:10.1164/rccm.200210-1204OC.
223. Vedanthan PK, Mahesh PA, Vedanthan R, Holla AD, Liu AH. Effect of animal contact and microbial exposures on the prevalence of atopy and asthma in urban vs rural children in India. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2006;96(4):571-578. doi:10.1016/S1081-1206(10)63552-1.
224. Stevens W, Addo-Yobo E, Roper J, et al. Differences in both prevalence and titre of specific immunoglobulin E among children with asthma in affluent and poor communities within a large town in Ghana. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(11):1587-1594. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03832.x.
225. Gold DR, Adamkiewicz G, Arshad H, et al. NIAID , NIEHS , NHLBI , and MCAN Workshop Report : The indoor environment and childhood asthma — implications for home environmental intervention in asthma prevention and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:933-949. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.024.
226. Mpairwe H, Amoah AS. Parasites and allergy : Observations from Africa. *Parasite Immunol*. 2019;41:e12589. doi:10.1111/pim.12589.
227. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, et al. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1154-1160. doi:10.1183/09031936.00127606.
228. Figueiredo CA, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Chronic Intestinal Helminth Infections Are Associated with Immune Hyporesponsiveness and Induction of a Regulatory Network . 2010;78(7):3160-3167. doi:10.1128/IAI.01228-09.
229. Wammes LJ, Hamid F, Wiria AE, et al. Regulatory T cells in human geohelminth infection suppress immune responses to BCG and Plasmodium falciparum. *Eur J Immunol*. 2010;40:437-442. doi:10.1002/eji.200939699.
230. Endara P, Vaca M, Chico ME, et al. Long-term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(11):1669-1677. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03559.x.

231. Rodrigues L, Newcombe P, Cunha SS, et al. Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1769-1777. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03027.x.
232. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):995-1000. doi:10.1067/mai.2003.1348.
233. Alcântara-neves NM, Badaró SJ, Ca M, Pontes-de-carvalho L. The presence of serum anti- *Ascaris lumbricoides* IgE antibodies and of *Trichuris trichiura* infection are risk factors for wheezing and / or atopy in preschool-aged Brazilian children. *Respir Res*. 2010;11(114):1-9.
234. Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection : a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(10):569-578. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02512.x.
235. Suchdev PS, Davis SM, Bartoces M, et al. Soil-Transmitted Helminth Infection and Nutritional Status Among Urban Slum Children in Kenya. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(2):299-305. doi:10.4269/ajtmh.13-0560.
236. Abdi M, Nibret E, Munshea A. Prevalence of intestinal helminthic infections and malnutrition among schoolchildren of the Zegie Peninsula, northwestern Ethiopia. *J Infect Public Health*. 2017;10(1):84-92. doi:10.1016/j.jiph.2016.02.009.
237. Alshishtawy MM, Abdella AM, Gelber LE, Chapman MD. Asthma in Tanta, Egypt: Serologic Analysis of Total and Specific IgE Antibody Levels and their Relationship to Parasite Infection. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1991;(96):348-354.
238. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, et al. Respiratory atopic disease, *Ascaris*-IgE and tuberculin test in urban South African children. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(5):640-648.
239. Perzanowski MS, Ng'Ang'A LW, Carter MC, et al. Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya. *J Pediatr*. 2002;140(5):582-588. doi:10.1067/mpd.2002.122937.
240. De Moira AP, Fitzsimmons CM, Jones FM, et al. Suppression of basophil histamine release and other IgE-dependent responses in childhood *Schistosoma mansoni*/hookworm coinfection. *J Infect Dis*. 2014;210(8). doi:10.1093/infdis/jiu234.

241. Obeng BB, Amoah AS, Larbi IA, et al. Schistosome infection is negatively associated with mite atopy, but not wheeze and asthma in Ghanaian Schoolchildren. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(7):965-975. doi:10.1111/cea.12307.
242. Sousa-Figueiredo JC, Gamboa D, Pedro JM, et al. Epidemiology of malaria, schistosomiasis, geohelminths, anemia and malnutrition in the context of a demographic surveillance system in northern Angola. *PLoS One*. 2012;7(4):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0033189.
243. Soares Magalhães RJ, Langa A, Pedro JM, Sousa-Figueiredo JC, Clements ACA, Nery SV. Role of malnutrition and parasite infections in the spatial variation in children's anaemia risk in northern Angola. *Geospat Health*. 2013;7(2):341-354. doi:10.4081/gh.2013.91.
244. De Alegria MLAR, Colmenares K, Espasa M, et al. Prevalence of strongyloides stercoralis and other intestinal parasite infections in school children in a rural area of Angola: a cross-sectional study. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(4):1226-1231. doi:10.4269/ajtmh.17-0159.
245. Instituto Nacional de Estatística. *Resultados Definitivos Do Recenseamento Geral Da População e Da Habitação de Angola 2014.*; 2016. [https://www.ine.gov.ao/images/População\\_Sociedade/Estudos\\_tematicos](https://www.ine.gov.ao/images/População_Sociedade/Estudos_tematicos).
246. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: An African perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2):224-231. doi:10.1016/S0091-6749(00)90069-1.
247. El-Gamal YM, Hossny EM, El-Sayed ZA, Reda SM. Allergy and immunology in Africa: Challenges and unmet needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1240-1243. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.004.
248. Dana D, Mekonnen Z, Emanu D, et al. Prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections among pre-school age children in 12 kindergartens in Jimma Town , southwest Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109:225-227. doi:10.1093/trstmh/tru178.
249. Gashaw F, Aemero M, Legesse M, et al. Prevalence of intestinal helminth infection among school children in Maksegnit and Enfranz Towns , northwestern Ethiopia , with emphasis on Schistosoma mansoni infection. *Parasit Vectors*. 2015;1-8. doi:10.1186/s13071-015-1178-6.

250. Tefera E, Belay T, Mekonnen SK, Zeynudin A, Belachew T. Prevalence and intensity of soil transmitted helminths among school children of Mendera Elementary School, Jimma, Southwest Ethiopia. *Pan Afr Med J.* 2017;27:88. doi:10.11604/pamj.2017.27.88.8817.
251. Sousa-figueiredo JC, Stanton MC, Katokele S, Arinaitwe M, Bock R, Stothard JR. Mapping of Schistosomiasis and Soil- Transmitted Helminths in Namibia : The First Large-Scale Protocol to Formally Include Rapid Diagnostic Tests. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;1-21. doi:10.1371/journal.pntd.0003831.
252. MINSA, WFP, WHO. *Baseline Survey for Helminth Control in School-Aged Children in Angola. Luanda: Ministério Da Saúde.; 2005.*
253. Glinz D, Knopp S, Lohourignon LK, Yao KP, Silue KD, Goran KN. Comparing Diagnostic Accuracy of Kato-Katz , Koga Agar Plate , Ether-Concentration , and FLOTAC for *Schistosoma mansoni* and Soil-Transmitted Helminths. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(7):e754. doi:10.1371/journal.pntd.0000754.
254. Amberbir A, Medhin G, Erku W, et al. Effects of *Helicobacter pylori*, geohelminth infection and selected commensal bacteria on the risk of allergic disease and sensitization in 3-year-old Ethiopian children. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(10):1422-1430. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03831.x.
255. Amare B, Ali J, Moges B, et al. Nutritional status, intestinal parasite infection and allergy among school children in Northwest Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2431-13-7.
256. Amoah AS, Obeng BB, Larbi IA, et al. Peanut-specific IgE antibodies in asymptomatic Ghanaian children possibly caused by carbohydrate determinant cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3). doi:10.1016/j.jaci.2013.04.023.
257. Smedt S De, Nkurikiye J, Fonteyne Y, et al. Vernal Keratoconjunctivitis in School Children in Rwanda and Its Association with Socio-Economic Status: A Population-Based Survey. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(4):711-717. doi:10.4269/ajtmh.2011.11-0291.
258. Calvert J, Burney P. Asthma and lower airway disease *Ascaris* , atopy , and exercise-induced bronchoconstriction in rural and urban South African children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):100-105. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.010.
259. Cruz AA, Cooper PJ, Figueiredo CA, Alcantara-Neves NM, Rodrigues LC, Barreto ML. Global issues in allergy and immunology: Parasitic infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5). doi:10.1016/j.jaci.2017.09.005.

260. Amoah AS, Boakye DA, van Ree R, Yazdanbakhsh M. Parasitic worms and allergies in childhood: Insights from population studies 2008-2013. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(3):208-217. doi:10.1111/pai.12174.
261. Moira AP, Fitzsimmons CM, Jones FM, et al. Suppression of basophil histamine release and other IgE-dependent responses in childhood *Schistosoma mansoni*/hookworm coinfection. *J Infect Dis.* 2014;210(8):1198-1206. doi:10.1093/infdis/jiu234.
262. Haileamlak A, Dagoye D, Williams H, et al. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):370-376. doi:10.1016/j.jaci.2004.10.024.
263. Harhay MO, Horton J, Olliaro PL. Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(2):219-234. doi:10.1586/eri.09.119.
264. World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections - WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. Accessed on 30 November 2019.
265. Morales E, Strachan D, Asher I, Ellwood P, Pearce N, Garcia-Marcos L. Combined impact of healthy lifestyle factors on risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in school children: ISAAC phase III. *Thorax.* 2019;74(6):531-538. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212668.
266. Cooper PJ, Chico ME, Guadalupe I, et al. Impact of early life exposures to geohelminth infections on the development of vaccine immunity, allergic sensitization, and allergic inflammatory diseases in children living in tropical Ecuador: The ECUAVIDA birth cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):184. doi:10.1186/1471-2334-11-184.
267. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic Symptoms , Atopy , and Geohelminth Infections in a Rural Area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:313-317. doi:10.1164/rccm.200211-1320OC.
268. Van Den Biggelaar AHJ, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-Term Treatment of Intestinal Helminths Increases Mite Skin-Test Reactivity in Gabonese Schoolchildren. *J Infect Dis.* 2004;189(5):892-900. doi:10.1086/381767.
269. Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(11):1489-1493. doi:10.1164/rccm.2107020.

270. Lynch NR, Palenque M, Hagel I, Prisco MCDI. Clinical Improvement of Asthma after Anthelmintic Treatment in a Tropical Situation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):50-54.
271. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, et al. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9522):1598-1603. doi:10.1016/S0140-6736(06)68697-2.
272. Li L, Gao W, Yang X, Wu D, Bi H. Asthma and toxocariasis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;113(2):187-192. doi:10.1016/j.anai.2014.05.016.
273. Aghaei S, Mohammad S, Rostami A, Mohammadzadeh I. Toxocara spp . infection and risk of childhood asthma : A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2018;182(December 2017):298-304. doi:10.1016/j.actatropica.2018.03.022.
274. Mohammadzadeh I, Riahi SM, Saber V, et al. The relationship between Toxocara species seropositivity and allergic skin disorders : a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;00:1-9. doi:10.1093/trstmh/try094.
275. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols ( PRISMA-P ) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1-9.
276. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. *Jama*. 2000;283(15):2008-2012.
277. Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (Checklist Systematic Review). (1994). [https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Systematic-Review-Checklist\\_2018.pdf](https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Systematic-Review-Checklist_2018.pdf). Accessed on 31 January 2020.
278. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-1558. doi:10.1002/sim.1186.
279. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(2):557-560. doi:10.1007/s10844-006-2974-4.
280. Borenstein M, Higgins J, Hedges L, Rothstein H. Basics of meta-analysis : I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8:5-18. doi:10.1002/jrsm.1230/full.
281. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:64-75. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.03.013.

282. Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *JR Stat Soc A*. 2009;172(Pt 1):137-159.
283. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J*. 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.316.7129.469.
284. Begg C, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088-1101. doi:10.2307/2533446.
285. Svendsen ER, Gonzales M, Commodore A. The role of the indoor environment : Residential determinants of allergy , asthma and pulmonary function in children from a US-Mexico border community. *Sci Total Environ*. 2018;616-617:1513-1523. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.10.162.
286. Zuraimi M, Tham K, Chew F, Doi P. The effect of ventilation strategies of child care centers on indoor air quality and respiratory health of children in Singapore. *Indoor Air*. 2007;17:317-327. doi:10.1111/j.1600-0668.2007.00480.x.
287. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):20-32. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03134.x.
288. Levin M. Total IgE, Specific IgE and Ascaris Infection and the Expression of Skin-Test Positivity and Atopic Diseases in Africa. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2013;26(4):190-194.
289. Amoah AS, Boakye DA, Yazdanbakhsh M, van Ree R. Influence of Parasitic Worm Infections on Allergy Diagnosis in Sub-Saharan Africa. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10). doi:10.1007/s11882-017-0733-y.
290. Flohr C, Tuyen LN, Quinnell RJ, et al. Reduced helminth burden increases allergen skin sensitization but not clinical allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Vietnam. *Clin Exp Allergy*. 2009;40(1):131-142. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03346.x.
291. Moncayo AL, Vaca M, Oviedo G, et al. Effects of geohelminth infection and age on the associations between allergen-specific IgE , skin test reactivity and wheeze : a case-control study Clinical & Experimental Allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;43:60-72. doi:10.1111/cea.12040.



# Apêndices

## Questionários

### Questionário – 6 e 7 anos

Nesta folha estão as questões sobre o nome, escola e data de nascimento do(a) seu/sua filho(a). Por favor escreva as respostas a estas perguntas no respectivo espaço.

Para todas as outras questões só é necessário marcar com um visto ( **✓** ) no quadrado certo.

No caso de se enganar, faça uma cruz nesse quadrado e marque com um visto ( **✓** ) a resposta correcta. Escolha apenas uma opção, a não ser que haja indicações contrárias.

Exemplos de como marcar questionários Idade  anos

Sim  Não

ESCOLA:

DATA DE HOJE:     
Dia Mês Ano

NOME DA CRIANÇA:

IDADE DA CRIANÇA:   
Anos

DATA DE NASCIMENTO:     
DA CRIANÇA Dia Mês Ano

(Marque com um visto ( **✓** ) todo o resto do questionário)

O SEU FILHO É : RAPAZ  RAPARIGA

**Questionário principal sobre problemas respiratórios**

1. O seu filho já alguma vez teve pieira ou assobios (gatinhos, roncos) no peito ?

Sim  Não

SE RESPONDEU “NÃO” POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

2. O seu filho teve pieira ou assobios (gatinhos, roncos) nos últimos 12 meses ?

Sim  Não

SE RESPONDEU “NÃO” POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

3. Quantos ataques de pieira teve o seu filho nos últimos 12 meses ?

Nenhum  1 a 3  4 a 12  Mais de 12

4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média o seu filho, acordou devido a pieira ?

Nunca  Menos de uma vez por semana  Uma ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 meses, a pieira foi suficientemente forte para limitar a conversa do seu filho a apenas uma ou duas palavras entre duas respirações ? Sim  Não

---

6. Já alguma vez o seu filho teve asma (brônquios) ? Sim  Não

7. Nos últimos 12 meses, alguma vez sentiu pieira no peito do seu filho durante ou depois de fazer exercício ? Sim  Não

8. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve tosse seca à noite, além da tosse associada à constipação ou infecção no peito ? Sim  Não

**Questionário principal sobre problemas do nariz**

1. Já alguma vez o seu filho teve crises de espirros, corrimento nasal, ou nariz entupido quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe ? Sim  Não

SE RESPONDEU “NÃO” POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

2. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve crises de espirros, corrimento nasal ou nariz entupido quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe ? Sim  Não

SE RESPONDEU “NÃO” POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

3. Nos últimos 12 meses, esse problema de nariz foi acompanhado por olhos lacrimejantes e comichão ? Sim  Não

4. Em qual (quais) dos últimos 12 meses, ocorreu esse problema no nariz ?

*(Por favor marcar com (✓) as respostas certas)*

Janeiro	<input type="checkbox"/>	Maio	<input type="checkbox"/>	Setembro	<input type="checkbox"/>
Fevereiro	<input type="checkbox"/>	Junho	<input type="checkbox"/>	Outubro	<input type="checkbox"/>
Março	<input type="checkbox"/>	Julho	<input type="checkbox"/>	Novembro	<input type="checkbox"/>
Abril	<input type="checkbox"/>	Agosto	<input type="checkbox"/>	Dezembro	<input type="checkbox"/>

5. Nos últimos 12 meses, este problema no nariz afectou as actividades diárias do seu filho ?

Nada  Um pouco  Mais ou menos  Muito

---

6. Já alguma vez o seu filho teve febre dos fenos (alergia ao pólen das plantas e árvores, com espirros, nariz entupido e comichão no nariz) ? Sim  Não

**Questionário principal sobre problemas da pele**

1. Já alguma vez o seu filho teve alterações da pele com comichão que aparecia ou desaparecia durante pelo menos seis meses? Sim  Não

SE RESPONDEU “NÃO” POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 7

---

2. O seu filho teve alterações da pele com comichão nos últimos 12 meses?

Sim  Não

SE RESPONDEU “NÃO” POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 7

---

3. Essa lesão da pele com comichão afectou alguma vez qualquer uma destas partes do corpo: as dobras dos braços, a trás dos joelhos, à frente do tornozelo, entre as nádegas, à volta do pescoço, orelhas ou olhos? Sim  Não

4. Com que idade esta lesão da pele ocorreu pela primeira vez?

Antes dos 2 anos  Entre os 2 e 4 anos  Com 5 anos ou mais

5. Alguma vez durante os últimos 12 meses, esta comichão passou completamente?

Sim  Não

6. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, acordou o seu filho durante a noite por causa desta lesão da pele?

Nunca nos últimos 12 meses

Menos de uma noite por semana

Uma ou mais noites por semana

---

7. Já alguma vez o seu filho teve eczema (dermatite, inflamação na pele, manchas vermelhas e inchaço na pele)? Sim  Não

**Questões sócio demográficas e ambientais**

1. Qual o peso do(a) seu/sua filho(a) ? \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ kg
2. Qual a altura do(a) seu/sua filho(a) ? \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ cm
3. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, o(a) seu/sua filho(a) comeu ou bebeu o seguinte ? (deixe em branco se não conhecer o alimento indicado):

Coloque um visto ( **✓** )

	Nunca ou ocasionalmente	Uma vez ou duas por semana	Três ou mais vezes por semana
Carne (bife, borrego, galinha ou frango, porco)			
Peixe (incluindo marisco)			
Fruta			
Vegetais (verdes e raízes comestíveis)			
Leguminosas (ervilhas, feijão, lentilhas)			
Cereais (incluído pão)			
Massa			
Arroz			
Manteiga			
Margarina			
Frutos secos			
Batatas			
Leite			
Ovo			
Fast-food / hamburgers			

4. Quantas vezes por semana é que o(a) seu/sua filho(a) tem uma actividade física vigorosa (exercício físico intenso) que o leva a ficar ofegante (com pouco ar, pouco fôlego) ?

Nunca ou ocasionalmente    Uma ou duas vezes por semana    Três ou mais vezes por semana




5. Durante uma semana normal, quantas horas por dia (24 horas) é que o(a) seu/sua filho(a) vê televisão ?

Menos de 1 hora

1 hora, mas menos de 3 horas

3 horas, mas menos de 5 horas

5 horas ou mais

6. Em sua casa, qual é o combustível geralmente utilizado para cozinhar ?

Electricidade     Gás     Carvão     Se outro, especifique \_\_\_\_\_

7. Em sua casa qual é o aparelho, que geralmente é utilizado para refrescar o ar ?

Ar condicionado Split  Ar condicionado de janela  Ventoinha

Se outro, especifique \_\_\_\_\_ Nenhum

8. Nos primeiros 12 meses de vida do(a) seu/sua filho(a), dava-lhe habitualmente paracetamol (por exemplo benuron, panasorbe, supofen) para combater a febre ? Sim  Não

9. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, deu paracetamol (por exemplo benuron, panasorbe, supofen) ao seu/sua filho(a) para combater a febre ?

Nunca  Pelo menos uma vez por ano  Pelo menos uma vez por mês

10. Nos primeiros 12 meses de vida o(a) seu/sua filho(a) tomou antibióticos (por exemplo, ampicilina, amoxicilina, bactrim, etc) ? Sim  Não

11. Quantos irmãos e irmãs mais velhos tem o(a) seu/sua filho(a) ? \_\_\_\_\_ irmãos e irmãs

12. Quantos irmãos e irmãs mais novos tem o(a) seu/sua filho(a) ? \_\_\_\_\_ irmãos e irmãs

13. O(A) seu/sua filho(a) nasceu em Angola ? Sim  Não

14. Há quantos anos é que o(a) seu/sua filho(a) vive em Angola \_\_\_\_\_ anos

15. Qual o nível de escolaridade da mãe da criança ?

Ensino básico  Ensino secundário  Ensino superior

16. Passam muitos camiões na rua onde vive, nos dias de semana ?

Nunca  Raramente   
Frequentemente ao longo do dia  Praticamente o dia inteiro

17. Qual o peso do(a) seu/sua filho(a) quando nasceu ? \_\_\_\_\_ kg

18. O(A) seu/sua filho(a) foi amamentado(a) ? Sim  Não

19. Tinha um gato em casa durante o primeiro ano de vida do(a) seu/sua filho(a) ?

Sim  Não

20. Teve um gato em casa nos últimos 12 meses ? Sim  Não

21. Tinha um cão em casa durante o primeiro ano de vida do(a) seu/sua filho(a) ?

Sim  Não

22. Teve um cão em casa nos últimos 12 meses ? Sim  Não

23. No primeiro ano de vida o(a) seu/sua filho(a) teve contacto frequente (pelo menos, uma vez por semana) com animais de quinta (por exemplo gado, porcos, cabritos, ovelhas ou aves de capoeira) ? Sim  Não

24. A mãe desta criança teve contacto frequente (pelo menos, uma vez por semana) com animais de quinta (por exemplo gado, porcos, cabritos, ovelhas ou aves de capoeira) enquanto esteve grávida ? Sim  Não

25. A mãe da criança (ou a pessoa do sexo feminino que toma conta da criança) fuma ?  
Sim  Não

Se **SIM** quantos cigarros por dia fuma a mãe da criança (ou a pessoa do sexo feminino que toma conta da criança) ? \_\_\_\_\_ número de cigarros por dia

26. O pai da criança (ou a pessoa do sexo masculino que toma conta da criança) fuma ?  
Sim  Não

Se **SIM** quantos cigarros por dia fuma o pai da criança (ou a pessoa do sexo masculino que toma conta da criança) ? \_\_\_\_\_ número de cigarros por dia

27. A mãe da criança (ou a pessoa do sexo feminino que toma conta da criança) fumava durante o primeiro ano de vida da criança ? Sim  Não

28. Quantas pessoas do agregado familiar (que vivem na mesma casa) fumam ?  
\_\_\_\_\_ pessoas incluindo os pais

Muito obrigado por nos ter ajudado com as suas respostas.

Apreciamos a sua colaboração

**Questionário – 13 e 14 anos**

Nesta folha estão as questões sobre o seu nome, escola e data de nascimento. Por favor escreva as suas respostas a estas perguntas no respectivo espaço.

Para todas as outras questões só é necessário marcar com um visto ( **✓** ) no quadrado certo.

No caso de se enganar, faça uma cruz nesse quadrado e marque com um visto ( **✓** ) a resposta correcta. Escolha apenas uma opção, a não ser que haja indicações contrárias.

Exemplos de como marcar questionários

Idade  anos

Sim

Não

-----  
ESCOLA:

DATA DE HOJE:

Dia

Mês

Ano

O SEU NOME:

A SUA IDADE:

Anos

A SUA DATA DE NASCIMENTO:

Dia

Mês

Ano

(Marque com um visto ( **✓** ) todo o resto do questionário)

É DO SEXO :

MASCULINO

FEMININO

Local para questões opcionais sobre etnia.

**Questionário principal sobre problemas respiratórios**

1. Já alguma vez teve pieira ou assobios (gatinhos, roncos) no peito ? Sim  Não

SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

2. Teve pieira ou assobios (gatinhos, roncos) nos últimos 12 meses ? Sim  Não

SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

3. Quantos ataques de pieira teve nos últimos 12 meses ?

Nenhum  1 a 3  4 a 12  Mais de 12

4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, acordou devido a pieira ?

Nunca  Menos de uma vez por semana  Uma ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 meses, a pieira foi suficientemente forte para impedir de dizer mais que uma ou duas palavras entre duas respirações ? Sim  Não

---

6. Já alguma vez teve asma (brônquios) ? Sim  Não

7. Nos últimos 12 meses, sentiu pieira durante ou depois de fazer exercício ?

Sim  Não

8. Nos últimos 12 meses, teve tosse seca à noite, sem ser a tosse associada à constipação ou infecção no peito ? Sim  Não

**Questionário principal sobre problemas do nariz**

Todas as questões abordam problemas que ocorrem quando **NÃO ESTÁ** constipado ou com gripe.

1. Já alguma vez teve crises de espirros, pingo do nariz (nariz a pingar), ou nariz entupido quando **NÃO ESTÁ** constipado ou com gripe? Sim  Não

SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

2. Nos últimos 12 meses, teve crises de espirros, corrimento nasal ou nariz entupido quando **NÃO ESTÁ** constipado ou com gripe? Sim  Não

SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

3. Nos últimos 12 meses, esse problema de nariz foi acompanhado por olhos lacrimejantes e com comichão? Sim  Não

4. Em qual (quais) dos últimos 12 meses, ocorreu esse problema no nariz?

*(Por favor marcar com (✓) as respostas certas)*

Janeiro	<input type="checkbox"/>	Maio	<input type="checkbox"/>	Setembro	<input type="checkbox"/>
Fevereiro	<input type="checkbox"/>	Junho	<input type="checkbox"/>	Outubro	<input type="checkbox"/>
Março	<input type="checkbox"/>	Julho	<input type="checkbox"/>	Novembro	<input type="checkbox"/>
Abril	<input type="checkbox"/>	Agosto	<input type="checkbox"/>	Dezembro	<input type="checkbox"/>

5. Nos últimos 12 meses, este problema no nariz afectou-lhe as suas actividades diárias?

Nada  Um pouco  Mais ou menos  Muito

---

6. Já alguma vez teve febre dos fenos (alergia ao pólen das plantas e árvores, com espirros, nariz entupido e comichão no nariz)? Sim  Não

**Questionário principal sobre problemas da pele**

1. Já alguma vez teve lesões na pele com comichão que apareciam e desapareciam durante pelo menos seis meses? Sim  Não

SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

2. Teve estas lesões na pele com comichão nos últimos 12 meses? Sim  Não

SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 6

---

3. Essa lesão com comichão afectou alguma vez qualquer destas zonas do corpo: as dobras dos cotovelos, a trás dos joelhos, à frente do tornozelo, entre as nádegas ou à volta do pescoço, orelhas ou olhos? Sim  Não

4. Alguma vez durante os últimos 12 meses, esta comichão passou completamente? Sim  Não

5. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, acordou a meio da noite por causa da comichão?

Nunca nos últimos 12 meses

Menos de uma noite por semana

Uma ou mais noites por semana

---

6. Já alguma vez teve eczema (dermatite, inflamação na pele, manchas vermelhas e inchaço na pele)? Sim  Não

**Questões sócio demográficas e ambientais**

1. Qual o seu peso ? \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ kg
2. Qual a sua altura ? \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ cm
3. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, comeu ou bebeu o seguinte ? (deixe em branco se não conhecer o alimento indicado):

**Coloque um visto ( V )**

	Nunca ou ocasionalmente	Uma vez ou duas por semana	Três ou mais vezes por semana
Carne (bife, borrego, galinha ou frango, porco)			
Peixe (incluindo marisco)			
Fruta			
Vegetais (verdes e raízes comestíveis)			
Leguminosas (ervilhas, feijão, lentilhas)			
Cereais (incluído pão)			
Massa			
Arroz			
Manteiga			
Margarina			
Frutos secos			
Batatas			
Leite			
Ovo			
Fast-food / hamburgers			

4. Quantas vezes por semana é que tem uma actividade física vigorosa (exercício físico intenso) que o leva a ficar ofegante (com pouco ar, pouco fôlego) ?

Nunca ou ocasionalmente    Uma ou duas vezes por semana    Três ou mais vezes por semana




5. Durante uma semana normal, quantas horas por dia (24 horas) é que vê televisão ?

Menos de 1 hora

1 hora, mas menos de 3 horas

3 horas, mas menos de 5 horas

5 horas ou mais

6. Em sua casa, qual é o combustível geralmente utilizado para cozinhar ?

Electricidade

Gás

Carvão

Se outro, especifique \_\_\_\_\_

7. Em sua casa qual é o aparelho que geralmente é utilizado para refrescar o ar ?

Ar condicionado Split  Ar condicionado de janela  Ventoinha

Se outro, especifique \_\_\_\_\_ Nenhum

8. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, tomou paracetamol (por exemplo benuron, panasorbe, supofen) ?

Nunca  Pelo menos uma vez por ano  Pelo menos uma vez por mês

9. Quantos irmãos e irmãs mais velhos tem ? \_\_\_\_\_ irmãos e irmãs

10. Quantos irmãos e irmãs mais novos tem ? \_\_\_\_\_ irmãos e irmãs

11. Nasceu em Angola ? Sim  Não

12. Há quantos anos é que vive em Angola \_\_\_\_\_ anos

13. Qual o nível de escolaridade da sua mãe ?

Ensino básico  Ensino secundário  Ensino superior

14. Passam muitos camiões na rua onde vive, nos dias de semana ? Nunca  Raramente

Frequentemente ao longo do dia  Praticamente o dia inteiro

15. Teve um gato em casa nos últimos 12 meses ? Sim  Não

16. Teve um cão em casa nos últimos 12 meses ? Sim  Não

17. A sua mãe (ou a pessoa do sexo feminino que toma conta de si) fuma ? Sim  Não

18. O seu pai (ou a pessoa do sexo masculino que toma conta de si) fuma ? Sim  Não

19. Quantas pessoas do agregado familiar (que vivem na mesma casa) fumam ? \_\_\_\_\_ pessoas

Muito obrigado por nos ter ajudado com as suas respostas.

Apreciamos a sua colaboração

### QUESTIONÁRIO PARA CRIANÇAS DOS 05 AOS 09 ANOS

#### IDENTIFICAÇÃO

Município: \_\_\_\_\_ Comuna: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_ Escola nº \_\_\_\_\_

Classe: \_\_\_\_\_ Turma: \_\_\_\_\_ Sala: \_\_\_\_\_ Data de hoje: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: M (\_\_\_\_) F (\_\_\_\_)

**Medidas:** Peso \_\_\_\_ Kg      Altura \_\_\_\_ m \_\_\_\_ cm      Largura do braço \_\_\_\_ cm

#### PERGUNTAS SOBRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS

1. O seu filho já alguma vez teve pieira (gatinhos, assobios, roncos) no peito? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

2. O seu filho teve pieira nos últimos 12 meses? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

3. Quantas crises de pieira o seu filho teve nos últimos 12 meses?

Nenhuma \_\_\_\_ 1 a 3 \_\_\_\_ 4 a 12 \_\_\_\_ Mais de 12 \_\_\_\_

4. Nos últimos 12 meses quantas vezes, em média o seu filho acordou devido a pieira?

Nunca \_\_\_\_ Menos de uma noite por semana \_\_\_\_ Uma ou mais noites por semana \_\_\_\_

5. Nos últimos 12 meses, a pieira foi suficientemente forte para limitar a conversa do seu filho a apenas uma ou duas palavras entre duas respirações? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

6. Já alguma vez o seu filho teve asma (brônquios)? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 9**

7. A asma que o seu filho teve foi confirmada pelo médico? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

8. O seu filho usou algum medicamento inalatório (bomba, nebulização), para ajudar a respiração (sem estar constipado ou com gripe) nos últimos 12 meses? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

9. Nos últimos 12 meses, quantas vezes o seu filho não foi a escola, devido a problemas com a respiração? Nenhuma \_\_\_\_ 1 a 3 \_\_\_\_ 4 a 12 \_\_\_\_ Mais de 12 vezes \_\_\_\_

10. Nos últimos 12 meses, alguma vez sentiu pieira no peito do seu filho durante ou depois de fazer exercício físico? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

11. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve tosse seca à noite, sem estar constipado ou com gripe ou ter infecção respiratória (infecção no peito, infecção pulmonar)? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE PROBLEMAS DO NARIZ**

1. Já alguma vez o seu filho teve crises de espirros, ranho no nariz ou nariz entupido quando não está constipado ou com gripe? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

2. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve crises de espirros, ranho no nariz ou nariz entupido quando não estava constipado ou com gripe? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

3. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve estes problemas no nariz, acompanhados com comichão no nariz? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

4. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve estes problemas no nariz, acompanhados com comichão nos olhos e olhos lacrimejantes (lágrimas nos olhos)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

5. Nos últimos 12 meses, estes problemas do nariz interferiram nas actividades diárias do seu filho? Nem um pouco \_\_\_ Um pouco \_\_\_ Moderadamente \_\_\_ Muito \_\_\_

6. Já alguma vez o seu filho teve “febre dos fenos” (alergia ao pólen das plantas e árvores, com espirros, nariz entupido e comichão no nariz)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE PROBLEMAS DA PELE**

1. Já alguma vez o seu filho teve borbulhas na pele com comichão que aparecia e desaparecia durante pelo menos seis meses? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 7**

2. O seu filho teve estas borbulhas com comichão nos últimos 12 meses? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 7**

3. Estas borbulhas com comichão afectaram alguma vez qualquer uma destas partes do corpo: as dobras dos braços, atrás dos joelhos, à frente do tornozelo, entre as nádegas, à volta do pescoço, das orelhas ou dos olhos? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

4. Com que idade estas borbulhas com comichão na pele ocorreram pela primeira vez?

Antes dos 2 anos \_\_\_ Entre os 2 e 4 anos \_\_\_ Com 5 anos ou mais \_\_\_

5. Alguma vez durante os últimos 12 meses, estas borbulhas e a comichão passaram completamente? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

6. Nos últimos 12 meses, quantas vezes em média o seu filho acordou durante a noite, por causa da comichão nas borbulhas? Nunca nos últimos 12 meses \_\_\_ Menos de uma noite por semana \_\_\_ Uma ou mais noites por semana \_\_\_

7. Já alguma vez o seu filho teve eczema (inchaço na pele com manchas vermelhas)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE A GRAVIDEZ E O NASCIMENTO**

1. Quantas vezes em média a mãe tomou paracetamol durante a gravidez do seu filho?  
Nenhuma vez \_\_\_ Pelo menos uma vez durante a gravidez \_\_\_ Pelo menos uma vez por mês \_\_\_ Frequentemente \_\_\_ Não sei \_\_\_
2. A mãe teve contacto regular (pelo menos uma vez por semana) durante a gravidez do seu filho com animais do campo como bovinos (bois, vacas), suínos (porcos), caprinos ou ovinos (cabritos, ovelhas, carneiros), aves de capoeira (galinhas, patos)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
3. A mãe fumou durante a gravidez do seu filho? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
4. O seu filho nasceu prematuro (antes dos 9 meses)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
5. Qual foi o peso do seu filho quando nasceu? \_\_\_\_\_ kg \_\_\_ Não sabe

**PERGUNTAS SOBRE OS PRIMEIROS 12 MESES DE VIDA**

1. O seu filho sempre foi amamentado? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 4**

2. Por quanto tempo o seu filho foi amamentado? Menos de 6 meses \_\_\_ Entre 6 a 12 meses \_\_\_ Mais de 12 meses \_\_\_
3. Por quanto tempo o seu filho foi amamentado, sem adicionar outros alimentos ou líquidos? Menos de 2 meses \_\_\_ 2 a 4 meses \_\_\_ 5 a 6 meses \_\_\_ Mais de 6 meses \_\_\_
4. Nos primeiros 12 meses de vida dava habitualmente ao seu filho paracetamol para combater a febre? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
5. Nos primeiros 12 meses de vida, o seu filho tomou algum antibiótico (ampicilina, amoxicilina, bactrin)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 7**

6. Quantas vezes o seu filho tomou antibióticos? 1 vez \_\_\_ 2 a 5 \_\_\_ Mais de 6 \_\_\_
7. Tinha um gato em casa durante o primeiro ano de vida do seu filho? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
8. Tinha um cão em casa durante o primeiro ano de vida do seu filho? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
9. No primeiro ano de vida o seu filho teve contacto regular (pelo menos uma vez por semana) com animais do campo como bovinos (bois, vacas), suínos (porcos), caprinos ou ovinos (cabritos, ovelhas, carneiros), aves de capoeira (galinhas, patos)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
10. No primeiro ano de vida do seu filho você fumou? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
11. No primeiro ano de vida do seu filho alguém fumou em casa? Sim \_\_\_ Quem? \_\_\_\_\_  
Não \_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE OUTROS ASPECTOS AMBIENTAIS**

1. Quantas vezes por semana é que o seu filho tem uma actividade física vigorosa (exercício físico intenso) que o leva a ficar ofegante (com pouco ar, pouco fôlego)? Nunca ou ocasionalmente \_\_\_ Uma ou duas vezes por semana \_\_\_ Três ou mais vezes por semana \_\_\_
2. Durante a semana, quantas horas por dia o seu filho vê televisão? Menos de 1 hora \_\_\_ 1 hora, mas menos de 3 horas \_\_\_ 3 horas, mas menos de 5 horas \_\_\_ 5 horas ou mais \_\_\_
3. O seu filho é gémeo? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
4. Quantos irmãos e irmãs mais velhos o seu filho tem? \_\_\_ (coloque o número, se não tiver irmãos ou irmãs mais velhos coloque 0)
5. Quantos irmãos e irmãs mais novos o seu filho tem? \_\_\_ (coloque o número, se não tiver irmãos ou irmãs mais novos coloque 0)
6. O seu filho nasceu em Angola? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
7. Se não, em que país o seu filho nasceu? \_\_\_\_\_
8. Há quantos anos o seu filho vive em Angola? \_\_\_ anos
9. Passam muitos camiões na rua onde vive, durante a semana? Nunca \_\_\_ Raramente \_\_\_ Frequentemente ao longo do dia \_\_\_ Praticamente o dia todo \_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE OS ÚLTIMOS 12 MESES DE VIDA DO SEU FILHO**

1. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, o seu filho comeu ou bebeu o seguinte? (deixe em branco se não conhecer o alimento indicado):

	Nunca ou ocasionalmente	Uma ou duas vezes por semana	A maior parte dos dias ou todos os dias
Carne (vaca, cabrito, porco, galinha ou frango)	___	___	___
Peixe (incluindo marisco)	___	___	___
Fruta	___	___	___
Legumes cozidos (verdes e raízes comestíveis)	___	___	___
Legumes crus (verdes e raízes comestíveis)	___	___	___
Leguminosas (feijão, ervilhas)	___	___	___
Cereais (excluindo pão)	___	___	___
Pão	___	___	___
Massa	___	___	___
Arroz	___	___	___
Margarina	___	___	___
Manteiga	___	___	___
Azeite doce	___	___	___
Leite	___	___	___
Outros produtos lácteos	___	___	___

(queijo, iogurte)			
Ovos	___	___	___
Nozes	___	___	___
Batata	___	___	___
Doces (bolos, bolachas, rebuçados, ...)	___	___	___
Fast-food (hamburgers)	___	___	___
Fast-food (excluindo hamburgers)	___	___	___
Gasosa, refrigerante	___	___	___

2. Nos últimos 12 meses havia um gato na sua casa? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
3. Nos últimos 12 meses, havia um cão na sua casa? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes em média, deu paracetamol ao seu filho para combater a febre? Nunca \_\_\_ Pelo menos 1 vez por ano \_\_\_ Pelo menos 1 vez por mês \_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE SEGURANÇA ALIMENTAR E HIGIENE**

1. Você costuma lavar (com água) os alimentos crus (frutas e vegetais) antes de dar ao seu filho para comer? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
2. Você costuma dar ao seu filho comida cozinhada no dia anterior? Sim \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
3. O seu filho alguma vez foi desparasitado (tomou medicamento para bichas)? Sim \_\_\_ Quando \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
4. Onde é que o seu filho urina e defeca habitualmente? Casa de banho/latrina pertencente a casa \_\_\_ Casa de banho/latrina partilhada com os vizinhos e/ou comunidade \_\_\_ Ao ar livre (no chão ao redor da casa, nos rios e valas) \_\_\_ No bacio (penico) \_\_\_ Outro \_\_\_\_\_
5. Onde você deita fora as fezes e a urina do seu filho? Na casa de banho/latrina \_\_\_ Enterra \_\_\_ Ao ar livre (no chão ao redor da casa, nos rios e valas) \_\_\_ Outro \_\_\_\_\_
6. Quantas vezes você dá banho ao seu filho? Mais de uma vez por dia \_\_\_ Uma vez por dia \_\_\_ Nº de vezes por semana \_\_\_
7. Em que local você costuma dar banho ao seu filho? Em casa \_\_\_ Na vala \_\_\_ No rio \_\_\_ Na lagoa \_\_\_ Outro \_\_\_\_\_
8. Em casa a água é de que local? Água canalizada \_\_\_ Tanque/Depósito \_\_\_ Chafariz \_\_\_ Rio \_\_\_ Lagoa \_\_\_ Vala \_\_\_ Cacimba/Poço \_\_\_ Outro \_\_\_ Não sabe \_\_\_
9. O seu filho costuma lavar as mãos antes de comer? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
10. O seu filho costuma lavar as mãos depois de urinar ou defecar? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
11. O que usa para o seu filho lavar as mãos? Água \_\_\_ Água e sabão/OMO/detergente \_\_\_ Outro (qual) \_\_\_\_\_ Não sabe \_\_\_

**12.** Quando o seu filho sai de casa, costuma calçar sapatos? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_  
Não sabe \_\_\_

**13.** O seu filho esta a usar sapatos neste momento (observação)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**14.** Costuma habitualmente a cortar as unhas do seu filho? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_  
Não sabe \_\_\_

**15.** As unhas do seu filho estão limpas e curtas (observação)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

Muito obrigada pela sua colaboração

Melhores cumprimentos

**QUESTIONÁRIO PARA CRIANÇAS DOS 10 AOS 14 ANOS**

**IDENTIFICAÇÃO**

Município: \_\_\_\_\_ Comuna: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_ Escola nº \_\_\_\_\_

Classe: \_\_\_\_\_ Turma: \_\_\_\_\_ Sala: \_\_\_\_\_ Data de hoje: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: M (\_\_\_\_) F (\_\_\_\_)

**Medidas:** Peso \_\_\_\_ Kg      Altura \_\_\_\_ m \_\_\_\_ cm      Largura do braço \_\_\_\_ cm

**PERGUNTAS SOBRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS**

1. Já alguma vez você teve pieira (gatinhos, assobios, roncós) no peito? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

2. Você teve pieira nos últimos 12 meses? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

3. Quantas crises de pieira você teve nos últimos 12 meses?

Nenhuma \_\_\_\_ 1 a 3 \_\_\_\_ 4 a 12 \_\_\_\_ Mais de 12 \_\_\_\_

4. Nos últimos 12 meses quantas vezes, em média você acordou devido a pieira?

Nunca \_\_\_\_ Menos de uma noite por semana \_\_\_\_ Uma ou mais noites por semana \_\_\_\_

5. Nos últimos 12 meses, a pieira foi suficientemente forte para limitar a sua conversa a apenas uma ou duas palavras entre duas respirações? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

6. Já alguma vez você teve asma (brônquios)? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 9**

7. A sua asma foi confirmada pelo médico? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

8. Você usou algum medicamento inalatório (bomba, nebulização), para ajudar a respiração (sem estar constipado ou com gripe) nos últimos 12 meses? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

9. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você faltou a escola, devido a problemas com a respiração? Nenhuma \_\_\_\_ 1 a 3 \_\_\_\_ 4 a 12 \_\_\_\_ Mais de 12 vezes \_\_\_\_

10. Nos últimos 12 meses, alguma vez você sentiu pieira no peito, durante ou depois de fazer exercício físico? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

11. Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca à noite, sem estar constipado ou com gripe ou ter infecção respiratória (infecção no peito, infecção pulmonar)? Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE PROBLEMAS DO NARIZ**

1. Já alguma vez você teve crises de espirros, ranho no nariz ou nariz entupido quando não estava constipado ou com gripe? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

2. Nos últimos 12 meses, você teve crises de espirros, ranho no nariz ou nariz entupido quando não estava constipado ou com gripe? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

3. Nos últimos 12 meses, você teve estes problemas no nariz, acompanhados com comichão no nariz? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

4. Nos últimos 12 meses, você teve estes problemas no nariz, acompanhados com comichão nos olhos e olhos lacrimejantes (lágrimas nos olhos)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

5. Nos últimos 12 meses, estes problemas do nariz interferiram nas suas actividades diárias? Nem um pouco \_\_\_ Um pouco \_\_\_ Moderadamente \_\_\_ Muito \_\_\_

6. Já alguma vez você teve "febre dos fenos" (alergia ao pólen das plantas e árvores, com espirros, nariz entupido e comichão no nariz)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE PROBLEMAS DA PELE**

1. Já alguma vez você teve borbulhas na pele com comichão que aparecia e desaparecia durante pelo menos seis meses? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

2. Você teve estas borbulhas com comichão nos últimos 12 meses? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**Se respondeu NÃO por favor passe a pergunta 6**

3. Estas borbulhas com comichão afectaram alguma vez qualquer uma destas partes do corpo: as dobras dos braços, atrás dos joelhos, à frente do tornozelo, entre as nádegas, à volta do pescoço, das orelhas ou dos olhos? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

4. Alguma vez durante os últimos 12 meses, estas borbulhas e a comichão passaram completamente? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

5. Nos últimos 12 meses, quantas vezes em média você acordou durante a noite, por causa da comichão nas borbulhas? Nunca nos últimos 12 meses \_\_\_ Menos de uma noite por semana \_\_\_ Uma ou mais noites por semana \_\_\_

6. Já alguma vez você teve eczema (inchaço na pele com manchas vermelhas)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

**PERGUNTAS SOBRE OUTROS ASPECTOS E ASPECTOS AMBIENTAIS**

1. Quantas vezes por semana você tem uma actividade física vigorosa (exercício físico intenso) que o leva a ficar ofegante (com pouco ar, pouco fôlego)? Nunca ou ocasionalmente \_\_\_ Uma ou duas vezes por semana \_\_\_ Três ou mais vezes por semana \_\_\_
2. Durante a semana, quantas horas por dia você vê televisão? Menos de 1 hora \_\_\_ 1 hora, mas menos de 3 horas \_\_\_ 3 horas, mas menos de 5 horas \_\_\_ 5 horas ou mais \_\_\_
3. Você é gémeo? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
4. Quantos irmãos e irmãs mais velhos você tem? \_\_\_ (coloque o número, se não tiver irmãos ou irmãs mais velhos coloque 0)
5. Quantos irmãos e irmãs mais novos você tem? \_\_\_ (coloque o número, se não tiver irmãos ou irmãs mais novos coloque 0)
6. Você nasceu em Angola? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
7. Se não, em que país você nasceu? \_\_\_\_\_
8. Há quantos anos você vive em Angola? \_\_\_ anos
9. Passam muitos camiões na rua onde vive, durante a semana? Nunca \_\_\_ Raramente \_\_\_ Frequentemente ao longo do dia \_\_\_ Praticamente o dia todo \_\_\_
10. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, você comeu ou bebeu o seguinte? (deixe em branco se não conhecer o alimento indicado):

	Nunca ou ocasionalmente	Uma ou duas vezes por semana	A maior parte dos dias ou todos os dias
Carne (vaca, cabrito, porco, galinha ou frango)	___	___	___
Peixe (incluindo marisco)	___	___	___
Fruta	___	___	___
Legumes cozidos (verdes e raízes comestíveis)	___	___	___
Legumes crus (verdes e raízes comestíveis)	___	___	___
Leguminosas (feijão, ervilhas)	___	___	___
Cereais (excluindo pão)	___	___	___
Pão	___	___	___
Massa	___	___	___
Arroz	___	___	___
Margarina	___	___	___
Manteiga	___	___	___
Azeite doce	___	___	___
Leite	___	___	___
Outros produtos lácteos (queijo, iogurte)	___	___	___
Ovos	___	___	___
Nozes	___	___	___

Batata	___	___	___
Doces (bolos, bolachas, rebuçados, ...)	___	___	___
Fast-food (hamburgers)	___	___	___
Fast-food (excluindo hamburgers)	___	___	___
Gasosa, refrigerante	___	___	___

11. Nos últimos 12 meses, quantas vezes em média, você tomou paracetamol para combater a febre? Nunca \_\_\_ Pelo menos 1 vez por ano \_\_\_ Pelo menos 1 vez por mês \_\_\_

12. Nos últimos 12 meses havia um gato na sua casa? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

13. Nos últimos 12 meses, havia um cão na sua casa? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

14. No passado você fumava cigarro todos os dias ou em alguns dias? Em nenhum dia \_\_\_ Alguns dias \_\_\_ Todos os dias \_\_\_

15. Actualmente você fuma cigarro todos os dias ou em alguns dias? Em nenhum dia \_\_\_ Alguns dias \_\_\_ Todos os dias \_\_\_

16. Se você alguma vez fumou ou fuma actualmente, com quantos anos você fumou o primeiro cigarro? \_\_\_ anos \_\_\_ Não aplicável

17. Em média quantos cigarros você fumou ou fuma por dia? Número de cigarros por dia \_\_\_ Não aplicável \_\_\_

18. Alguém fuma em sua casa? Sim \_\_\_ Quem? \_\_\_\_\_ Não \_\_\_

#### PERGUNTAS SOBRE SEGURANÇA ALIMENTAR E HIGIENE

1. Você costuma lavar (com água) os alimentos crus (frutas e vegetais) antes de comer? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_

2. Você costuma comer comida cozinhada no dia anterior? Sim \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_

3. Você alguma vez foi desparasitado (tomou medicamento para bichas)? Sim \_\_\_ Quando \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_

4. Onde é que você urina e defeca habitualmente? Casa de banho/latrina pertencente a casa \_\_\_ Casa de banho/latrina partilhada com os vizinhos e/ou comunidade \_\_\_ Ao ar livre (no chão ao redor da casa, nos rios e valas) \_\_\_ No bacio (penico) \_\_\_ Outro \_\_\_\_\_

5. Onde você deita fora as fezes e a urina? Na casa de banho/latrina \_\_\_ Enterra \_\_\_ Ao ar livre (no chão ao redor da casa, nos rios e valas) \_\_\_ Outro \_\_\_\_\_

6. Quantas vezes você toma banho? Mais de uma vez por dia \_\_\_ Uma vez por dia \_\_\_ Nº de vezes por semana \_\_\_

7. Em que local você costuma tomar banho? Em casa \_\_\_ Na vala \_\_\_ No rio \_\_\_ Na lagoa \_\_\_ Outro \_\_\_\_\_

8. Em casa a água é de que local? Água canalizada \_\_\_ Tanque/Depósito \_\_\_ Chafariz \_\_\_ Rio \_\_\_ Lagoa \_\_\_ Vala \_\_\_ Cacimba/Poço \_\_\_ Outro \_\_\_ Não sabe \_\_\_
9. Você costuma lavar as mãos antes de comer? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
10. Você costuma lavar as mãos depois de urinar ou defecar? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
11. O que usa para lavar as mãos? Água \_\_\_ Água e sabão/OMO/detergente \_\_\_ Outro (qual) \_\_\_\_\_ Não sabe \_\_\_
12. Quando você sai de casa, costuma calçar sapatos? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
13. Esta a usar sapatos neste momento (observação)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_
14. Você habitualmente corta as unhas? Sempre \_\_\_ As vezes \_\_\_ Não \_\_\_ Não sabe \_\_\_
15. As suas unhas estão limpas e curtas (observação)? Sim \_\_\_ Não \_\_\_

Muito obrigada pela sua colaboração

Melhores cumprimentos

## Cartas de informação e consentimentos informado

### CARTA DE INFORMAÇÃO

#### ESTUDO SOBRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS, DO NARIZ E DA PELE NAS CRIANÇAS DE 06 E 07 ANOS

##### Exmo. Sr. Director

Gostaria de convidar todos os alunos da sua escola que têm 06 e 07 anos de idade para participar de um estudo importante sobre problemas respiratórios, do nariz e da pele, com a autorização de seus pais.

Muitas escolas na província de Luanda, em todos os municípios e distritos, foram selecionadas para fazerem parte deste estudo e a sua, foi uma das selecionadas.

Este estudo esta a ser realizado em escolas selecionadas aleatoriamente em vários países do mundo. O objectivo é entender mais, sobre o aumento dos sintomas respiratórios e a sua relação com os problemas do nariz e da pele nas crianças desta faixa etária. As crianças de Angola não são uma excepção e por este motivo também vão participar do estudo.

Gostaríamos de pedir a sua colaboração no sentido de:

1. Selecionar as turmas com a maior parte de alunos com 06 e 07 anos e fornecer-nos uma lista com os nomes e a data de nascimento, se possível.
2. Durante esta semana, um elemento da nossa equipa, trará as cartas de informação e os questionários (cópias em anexo), que os professores deverão distribuir a todos os alunos com 06 e 07 anos e estes deverão entregar aos pais / encarregados de educação, para assinarem a carta, preencherem os questionários e devolver a escola, no prazo de uma semana.
3. Na próxima semana voltaremos para recolher as cartas de informação e os questionários preenchidos, dos alunos selecionados.
4. Gostaríamos de ter uma lista com os nomes, género e data de nascimento dos alunos, que os pais / encarregados de educação não devolveram as cartas e/ou os questionários.
5. Gostaríamos também de ter outra lista com os nomes, género e data de nascimento dos alunos, com a faixa etária selecionada mas, potencialmente ilegíveis para a pesquisa.
6. Aos alunos cujo questionário for positivo para problemas respiratórios, do nariz e da pele, haverá uma nova selecção para a sua escola fazer parte da segunda fase do estudo, que consiste na obtenção do peso, altura e um sopro forte num aparelho em forma de tubo que se chama debitómetro.

Entretanto se houver qualquer dúvida ou questão relacionada com este estudo e o trabalho a ser realizado na sua escola, não hesite em contactar-nos.

Este estudo tem a aprovação do Comité de Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde da República de Angola e da Direcção Provincial de Educação.

Com os melhores cumprimentos, agradeço a sua colaboração

Margarete Arrais – Médica especialista em pneumologia

Telefone: +244 912 504157

Endereço electrónico: mararrais@hotmail.com

## **CARTA DE INFORMAÇÃO**

### **ESTUDO SOBRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS, DO NARIZ E DA PELE NAS CRIANÇAS DE 13 E 14 ANOS**

#### **Exmo. Sr. Director**

Gostaria de convidar todos os alunos da sua escola que têm 13 e 14 anos de idade para participar de um estudo importante sobre problemas respiratórios, do nariz e da pele, com a autorização de seus pais.

Muitas escolas na província de Luanda, em todos os municípios e distritos, foram selecionadas para fazerem parte deste estudo e a sua, foi uma das selecionadas.

Este estudo esta a ser realizado em escolas selecionadas aleatoriamente em vários países do mundo. O objectivo é entender mais, sobre o aumento dos sintomas respiratórios e a sua relação com os problemas do nariz e da pele nas crianças desta faixa etária. As crianças de Angola não são uma excepção e por este motivo também vão participar do estudo.

Gostaríamos de pedir a sua colaboração no sentido de:

1. Selecionar as turmas com a maior parte de alunos com 13 e 14 anos e fornecer-nos uma lista com os nomes, género e a data de nascimento.
2. Gostaríamos também de ter outra lista com os nomes, género e data de nascimento, com a faixa etária selecionada mas, potencialmente ilegíveis para a pesquisa.
3. Durante esta semana, um elemento da nossa equipa, trará as cartas de informação (cópia em anexo), que os professores deverão distribuir a todos os alunos com 13 e 14 anos e estes deverão entregar aos pais / encarregados de educação, para assinarem e devolver a escola.
4. Na próxima semana voltaremos com os questionários, para serem preenchidos pelos alunos selecionados. Antes daremos uma breve explicação sobre as perguntas do questionário e esclareceremos as dúvidas. Precisamos de cerca de 40 minutos para esta actividade.
5. Uma semana depois voltaremos para fazer o mesmo, aos alunos ausentes no primeiro dia.
6. Aos alunos cujo questionário for positivo para problemas respiratórios, do nariz e da pele, haverá uma nova selecção para a sua escola fazer parte da segunda fase do estudo, que consiste na obtenção do peso, altura e um sopro forte num aparelho em forma de tubo que se chama debitómetro.

Entretanto se houver qualquer dúvida ou questão relacionada com este estudo e o trabalho a ser realizado na sua escola, não hesite em contactar-nos.

Esta pesquisa / estudo tem a aprovação do Comité de Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde da República de Angola e da Direcção Provincial de Educação.

Com os melhores cumprimentos, agradeço a sua colaboração

Margarete Arrais – Médica especialista em pneumologia

Telefone: +244 912 504157

Endereço electrónico: mararrais@hotmail.com

## CARTA DE INFORMAÇÃO / CONSENTIMENTO INFORMADO

### ESTUDO SOBRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS, DO NARIZ E DA PELE NAS CRIANÇAS DE 06 E 07 ANOS

#### Exmo. Pai / Encarregado de educação

O(A) seu/sua filho(a) esta convidado(a) para participar de um estudo importante sobre problemas respiratórios, do nariz e da pele. Todos os outros colegas da mesma idade, também estão convidados.

Muitas escolas na província de Luanda, em todos os municípios e distritos, foram escolhidas para fazerem parte deste estudo e a escola do(a) seu/sua filho(a) foi uma das escolhidas.

Este estudo esta a ser realizado em escolas que foram escolhidas em vários países do mundo, para entender mais, sobre o aumento das queixas respiratórias e a sua relação com os problemas do nariz e da pele nas crianças desta idade. As crianças de Angola também foram escolhidas para participar deste estudo.

Se concordar que o(a) seu/sua filho(a) participe do estudo, gostaríamos de pedir a sua ajuda no sentido de:

1. Assinar (nome completo e data) esta carta de informação.
2. Ler com atenção e responder todas as perguntas das 4 folhas. Por favor não deixe de responder, se tiver dúvidas, pense com calma e responda o mais certo possível pois só desta forma os resultados serão úteis.
3. Devolver a carta e as 4 folhas com as respostas completas ao(a) seu/sua filho(a), para entregar na escola, no prazo de uma semana.
4. Se as respostas do(a) seu/sua filho(a), forem positivas para problemas respiratórios, do nariz e da pele, poderá fazer parte da segunda fase do estudo, onde vamos medir o peso, altura e um sopro forte num aparelho em forma de tubo que se chama debitómetro.

Este estudo não trará qualquer tipo de problema a si, nem ao(a) seu/sua filho(a). As informações são confidenciais (secretas) pois vamos usar apenas um código. A participação é voluntária e pode recusar que o(a) seu/sua filho(a) participe do estudo.

Entretanto se houver qualquer dúvida ou pergunta relacionada com este estudo ou com as perguntas das folhas, pode contactar-nos.

Este estudo tem a aprovação do Comité de Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde da República de Angola, da Direcção Provincial de Educação e do Director da escola.

Eu (nome completo) \_\_\_\_\_

Aceito que o (a) meu/minha filho (a) \_\_\_\_\_  
participe do estudo. Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

O investigador \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Antecipadamente agradeço a sua ajuda e colaboração.

Com os melhores cumprimentos

Margarete Arrais – Médica especialista em pneumologia

Telefone: +244 912 504157 / Endereço electrónico: mararrais@hotmail.com

**CARTA DE INFORMAÇÃO / CONSENTIMENTO INFORMADO**

**ESTUDO SOBRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS, DO NARIZ E DA PELE NAS CRIANÇAS DE 13 E 14 ANOS**

**Exmo. Pai / Encarregado de educação**

O(A) seu/sua filho(a) esta convidado(a) para participar de um estudo importante sobre problemas respiratórios, do nariz e da pele. Todos os outros colegas da mesma idade, também estão convidados.

Muitas escolas na província de Luanda, em todos os municípios e distritos, foram escolhidas para fazerem parte deste estudo e a escola do(a) seu/sua filho(a) foi uma das escolhidas.

Este estudo esta a ser realizado em escolas escolhidas, em vários países do mundo, para entender mais, sobre o aumento das queixas respiratórias e a sua relação com os problemas do nariz e da pele nas crianças desta idade. As crianças de Angola, também foram escolhidas para participar deste estudo.

Se concordar que o(a) seu/sua filho(a) participe do estudo, gostaríamos de pedir a sua colaboração no sentido de:

1. Assinar (nome completo e data) esta carta de informação e devolve-la ao(a) seu/sua filho(a), para entregar na escola, no prazo de uma semana.
2. No dia programado, a nossa equipa irá a escola e vai entregar 3 folhas com perguntas para o seu/sua filho(a) e as outras crianças escolhidas responderem. Isto vai demorar mais ou menos 40 minutos.
3. No fim, todas as crianças vão entregar todas as folhas a nossa equipa.
4. Se as respostas do(a) seu/sua filho(a), forem positivos para problemas respiratórios, do nariz e da pele, poderá fazer parte da segunda fase do estudo, onde vamos medir o peso, altura e um sopro forte num aparelho em forma de tubo que se chama debitómetro.

Este estudo não trará qualquer tipo de problema a si, nem ao(a) seu/sua filho(a). As informações são confidenciais (secretas) pois vamos usar apenas um código. A participação é voluntária e pode recusar que o(a) seu/sua filho(a) participe do estudo.

Entretanto se houver qualquer dúvida ou pergunta relacionada com este estudo ou com as perguntas das folhas, pode contactar-nos.

Este estudo tem a aprovação do Comité de Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde da República de Angola, da Direcção Provincial de Educação e do Director da escola.

Eu (nome completo) \_\_\_\_\_

Aceito que o (a) meu/minha filho (a) \_\_\_\_\_  
participe do estudo. Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

O investigador \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Antecipadamente agradeço a sua ajuda e colaboração

Com os melhores cumprimentos

Margarete Arrais – Médica especialista em pneumologia

Telefone: +244 912 504157 / Endereço electrónico: mararrais@hotmail.com

## CARTA DE INFORMAÇÃO AO DIRECTOR DA ESCOLA

### Exmo. Sr. Director

Fazemos parte de uma equipa do Projecto CISA e gostaríamos de convidar todos os alunos da sua escola para participar de um estudo sobre a relação entre helmintos (parasitas intestinais) e doenças respiratórias como a asma e atopia (alergias), com a autorização de seus pais.

Algumas escolas da província do Bengo foram seleccionadas para fazerem parte do estudo, e o mesmo foi autorizado pelo Ministério da Saúde, Delegação Provincial de educação e Administração municipal.

Gostaríamos de pedir a sua colaboração no sentido de:

1. Durante esta semana, um elemento da nossa equipa, entregará as cartas de informação (consentimento informado), que os professores deverão entregar a todos os alunos e estes deverão entregar aos pais / encarregados de educação, para depois de lerem e se concordarem, assinarem e devolverem a escola.
2. Uma semana depois receberá uma comunicação sobre o dia e a hora que a nossa equipa se deslocará a sua escola para realizar a recolha dos dados, conforme FOLHA EXPLICATIVA que esta em anexo.
3. Receberá um número suficiente de FOLHAS EXPLICATIVAS, que os professores deverão entregar a todas as crianças que vão participar no estudo, sendo que os menores de 10 anos deverão estar acompanhados de suas mães ou familiar cuidador, no dia da recolha dos dados.
4. Um dia antes todas as crianças levarão para casa um copinho para colocarem as fezes e trazerem no dia do estudo. Neste dia as crianças menores de 10 anos, deverão estar na escola acompanhadas de suas mães ou familiar cuidador.

Informamos que todos os exames realizados serão custeados pelo projecto CISA, e as consultas de encaminhamento, se forem necessárias também serão da nossa responsabilidade.

Poderão existir constrangimentos associados com o tempo durante a recolha dos dados (questionários e exames) e o desconforto resultante da punção (picada) na veia para a recolha de sangue, assim como durante a realização do teste das alergias.

A participação no estudo é voluntária e os pais /encarregados de educação poderão não concordar que os seus filhos participem e também poderão abandonar o estudo a qualquer momento, tendo apenas que comunicar a escola ou a equipa do CISA.

Se houver qualquer dúvida ou questão relacionada com o estudo a ser realizado na sua escola, não hesite em contactar-nos.

Com os melhores cumprimentos  
Agradecemos a sua colaboração

Margarete Arrais - médica / Projecto CISA / Telefone +244 912504157 / e-mail:mararrais@hotmail.com

### CARTA DE INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE (CONSENTIMENTO INFORMADO)

#### Ex.mo Pai / Mãe / Encarregado de educação

Todas as crianças da província do Bengo, estão convidadas a participar de um estudo sobre os parasitas intestinais (lombrigas, bichas), problemas da respiração (brônquios), e alergias (comichão e borbulhas no corpo), conforme informação no folheto que recebeu.

Depois de explicado como será realizado o estudo e conforme o folheto que tenho comigo, entendi que a participação do meu filho, consiste em:

1. Estar presente com ele, no dia e hora que for avisado;
2. Entregar um copinho com as fezes do meu filho;
3. Responder as perguntas que me forem feitas, pelos elementos da equipa do CISA;
4. Deixar ver se no braço do meu filho existe uma cicatriz da vacina BCG;
5. Deixar medir o peso, a altura e o tamanho do braço e do meu filho;
6. Deixar que o meu filho sobre 3 vezes num aparelho em forma de tubo, para ver se respira bem e forte;
7. Deixar que tirem ao meu filho, um pouco de sangue para análises;
8. Deixar fazer uns riscos no braço do meu filho, para depois colocarem umas gotas e ver se cresce uma borbulha (alergia), que será medida com uma régua.

Fui também informado que:

1. O estudo foi autorizado pelo Ministério da Saúde, Governo Provincial do Bengo, Administração municipal e Director da escola do meu filho;
2. A minha participação é voluntaria e poderei recusar, ou abandonar o estudo a qualquer momento, mas tenho que avisar a escola ou a equipa do CISA;
3. As informações obtidas quer do inquérito (respostas), quer dos resultados dos exames serão apenas do conhecimento dos membros da equipa do CISA;
4. Este estudo não vai trazer qualquer problema a mim, nem ao meu filho. O meu filho vai ter um pouco de dor com a picada da agulha para tirar o sangue, comichão ou queimadura e uma pequena borbulha no braço, durante o teste da alergia (se for alérgico);
5. Se for necessário algum tratamento vou receber orientações da equipa do CISA.
6. A participação no estudo é muito importante pois vai permitir saber sobre a existência de algumas doenças nas crianças e ajudar a evitar e tratar, fazendo com que a comunidade não tenha muitas doenças e viva com saúde.

Sendo assim, eu \_\_\_\_\_ aceito/autorizo o meu filho \_\_\_\_\_ a participar no estudo. Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

O investigador \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Favor levar o bilhete de identidade, cédula do seu filho, cartões de saúde e de vacina**

Muito obrigado pela sua colaboração

Margarete Arrais - médica / Projecto CISA / Telefone +244 912504157 / e-mail:mararrais@hotmail.com

**FOLHA EXPLICATIVA (05 – 09 anos)**



**1** - Um dia antes vai receber um copinho, onde de manhã vai pôr um pouco do “cocô” do seu filho (a) e levar no dia \_\_\_\_\_.



**2** - Neste dia vai responder algumas perguntas (inquérito) sobre a saúde do seu filho (a) que serão anotadas, numa ficha.



**3** - Vamos ver se no seu braço e do seu filho (a) tem uma marca da vacina BCG.



**4** - Vamos medir o peso, a altura e tamanho do braço do seu filho(a).



**5** – Depois o seu filho (a), vai pôr na boca um aparelho em forma de um tubo e fazer um sopro bem forte. Vai ter de repetir o sopro 3 vezes.



**6** - Também vamos tirar ao seu filho (a) um pouco de sangue com uma seringa e agulha para fazer análises.



**7** - Por último vamos fazer uns riscos no braço do seu filho (a) e por umas gotas de medicamento para ver se faz uma borbulha (alergia). Se fizer vamos medir com uma régua e anotar.

**FOLHA EXPLICATIVA (10 – 14 anos)**



**1** - Um dia antes o seu filho (a) vai receber um copinho, onde de manhã vai pôr um pouco do “cocô” dele (a) e levar no dia \_\_\_\_\_.



**2** - Neste dia o seu filho (a) vai responder algumas perguntas (inquérito), sobre a sua saúde que serão anotadas, numa ficha.



**3** - Vamos ver se no braço do seu filho (a) tem uma marca da vacina BCG.



**4** - Vamos medir o peso, a altura e o tamanho do braço do seu filho (a).



**5** – Depois o seu filho (a), vai pôr na boca um aparelho em forma de um tubo e fazer um sopro bem forte. Vai ter de repetir o sopro 3 vezes.



**6** - Também vamos tirar ao seu filho (a) um pouco de sangue com uma seringa e agulha para fazer análises.



**7** - Por último vamos fazer uns riscos no braço do seu filho (a) e pôr umas gotas de medicamento para ver se faz uma borbulha (alergia). Se fizer vamos medir com uma régua e anotar.

# Anexos

## Artigos publicados

Allergol Immunopathol (Madr). 2019;47(6):523–534



**Allergologia et  
immunopathologia**  
Sociedad Española de Inmunología Clínica,  
Alergología y Asma Pediátrica  
[www.elsevier.es/ai](http://www.elsevier.es/ai)



ORIGINAL ARTICLE

### Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6–7-year-old schoolchildren from Luanda, Angola



M. Arrais<sup>a</sup>, O. Lulua<sup>a</sup>, F. Quífica<sup>a</sup>, J. Rosado-Pinto<sup>b</sup>, J.M.R. Gama<sup>c</sup>, L. Taborda-Barata<sup>d,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pulmonology, Military Hospital, Rua D. Manuel I, Luanda, Angola

<sup>b</sup> Department of Immunoallergy, Hospital da Luz, Avenida Lusitana, 100, 1500-650, Lisbon, Portugal

<sup>c</sup> Centre of Mathematics and Applications, Faculty of Sciences, University of Beira Interior, Avenida Marquês d'Ávila e Bolama, 6201-001, Covilhã, Portugal

<sup>d</sup> Department of Allergy & Clinical Immunology, Cova da Beira University Hospital, Quinta do Alvito, 6200-251 Covilhã, Portugal

<sup>e</sup> CICS – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Avenida Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal

Received 2 November 2018; accepted 11 December 2018

Available online 10 February 2019

#### KEYWORDS

Allergy;  
Angola;  
Asthma;  
Children;  
Eczema;  
Prevalence;  
Rhinitis;  
Risk factors

#### Abstract

**Background:** Epidemiological data have shown that the prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children is still increasing, namely in Africa. However, there are no epidemiological studies on asthma or allergic diseases in Angolan children.

**Objective:** To study the prevalence of asthma and other allergic diseases in Angolan children.

**Methods:** Descriptive, observational, cross-sectional study, using the ISAAC study methodology, in the province of Luanda, Angola in 6–7-year-old children. Forty-six (8.3%) public schools were randomly selected. Data were analysed using the SPSS Statistics version 24.0 software.

**Results:** A total of 3080 children were studied. Results showed that the prevalence of asthma (wheezing in the previous 12 months) was 15.8%, that of rhinitis (sneezing, runny or blocked nose in the previous 12 months) was 19%, and that of eczema (itchy skin lesions in the previous 12 months) was 22%, without differences between sexes. Rhinitis was associated with a higher number of episodes of wheezing episodes, disturbed sleep and night cough, in children with asthma. Rhinitis, eczema, Split-type air conditioning system, antibiotic intake in the child's first year of life, frequent intake (more than once per month) of paracetamol and active maternal smoking were associated with a higher risk of having asthma, whereas electrical cooking was associated with a protective effect.

**Conclusion:** Asthma and allergic diseases are highly prevalent in children from Luanda. A strategy for preventive and control measures should be implemented.

© 2019 SEICAP. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [tabordabarata@fcsaude.ubi.pt](mailto:tabordabarata@fcsaude.ubi.pt) (L. Taborda-Barata).

<https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.12.002>

0301-0546/© 2019 SEICAP. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introduction

Asthma is associated with a relevant burden of disease worldwide, which may still be increasing.<sup>1,2</sup> The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), part of which included two phases (Phases I and III) separated by a 5–10-year interval, was implemented in multiple centres worldwide. Although there were differences in prevalence values of asthma, rhinitis and eczema among participating countries, prevalence was increasing in children, particularly in countries with a lower prevalence in Phase I, and which mostly included developing countries.<sup>3,4</sup>

Epidemiological data regarding children from Africa are scarce but global analysis of the ISAAC study and other reports showed that the prevalence of asthma averaged around 10% for 6–7-year olds.<sup>2,5</sup> Furthermore, prevalence values for asthma varied significantly throughout Africa: 16% in Botswana,<sup>6</sup> 13.3% in Mozambique,<sup>7</sup> 11.1% in South Africa,<sup>8</sup> 9% in Senegal,<sup>9</sup> and 4.8% in Nigeria.<sup>3</sup> In addition, increases in prevalence were detected between Phases I and III, as reported in Nigeria, with values increasing from 4.8% to 5.6%.<sup>3,10</sup> Furthermore, African countries had a high proportion of children reporting symptoms of severe asthma.<sup>2,11</sup> In Angola, asthma is one of the main causes for visits to emergency units in children. However, although we have previously studied the prevalence of asthma and allergic diseases in Angolan adolescents,<sup>12</sup> no studies were performed in children. We therefore decided to study the prevalence of asthma and allergic diseases in 6–7-year-old children from Luanda.

## Methods

### Population sample

Cross-sectional, observational study performed in the province of Luanda, Angola, between August and October 2014, and between March and May 2015, in 6–7-year-old schoolchildren. Luanda is the capital and includes seven boroughs in which 97.5% of the population is urban. In Luanda, 46 (8.3%) primary public schools were randomly selected out of a total of 552, to meet the ISAAC criterion of analysing at least 3000 children.<sup>13</sup> Children's parents/guardians were classified, in sociodemographic terms, as low, middle or upper class, in accordance with criteria of the Angolan 2015–2016 IIMS Inquiry on Multiple and Health Indicators.

### Written questionnaires

We used the Portuguese version of the ISAAC questionnaire,<sup>13,14</sup> which has questions on symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema and which was filled out by children's parents/guardians. The ISAAC Phase III Environmental exposure and risk factor questionnaire was also used.<sup>15</sup> All questions and explanations about the questionnaire were supplied in a standardised manner, in Portuguese.

Current asthma was defined as positive replies to the question "Has your child had wheezing or whistling in the chest in the past 12 months?".<sup>13</sup> Parents also answered

questions on the number of wheezing episodes, interference of wheezing with sleep or speech, relation to physical exercise and episodes of nocturnal cough, in the previous 12 months.

Current rhinitis was defined as sneezing bouts, rhinorrhoea or nasal obstruction, in the absence of flu, in the previous 12 months, and rhinoconjunctivitis involved the presence of rhinitis and conjunctivitis symptoms.<sup>13</sup> Parents were also asked whether nasal symptoms interfered with their child's daily activities and whether their child had ever had "hay fever".

Eczema was considered if parents/guardians reported cutaneous lesions with pruritus, which waxed and waned, in the previous 12 months.<sup>13</sup> Additional questions were asked regarding specific location and age of appearance of the lesions and whether the latter interfered with sleep.

The questionnaire on environmental exposure included questions on the type of fuel used for cooking, type of indoor home-cooling device, frequency of passage of trucks in front of their homes, presence of cats and dogs at home, child's passive exposure to tobacco smoke, use of antibiotics in their child's first year of life, frequency of use of paracetamol, breastfeeding and the number of siblings living in the home.

### Measurement of lung function by peak flow metre

Peak flow metre recordings (Mini-Wright Peak Flow Metre, Clement-Clarke, Harlow, UK) were performed in all children with reported current asthma. Children with symptoms of infectious acute respiratory illness were excluded. Readings were taken in triplicate with the child standing and the highest value was recorded only if the coefficient of variation was below 5%. Since there are no reference values for Peak Expiratory Flow (PEF) for Angolan children, we used values from Nigerian schoolchildren<sup>16</sup> for the calculation of percentage predicted values and comparison with ranges of reference values (above 80%, 50–80% or below 50%). We defined confirmed current asthma as current asthma symptoms associated with PEF values below 80% predicted.

### Height and weight measurements

The height of each child was measured using a portable 200 cm stadiometer, accurate to 0.1 cm (SECA 123, Hamburg, Germany) and recorded in centimetres. Children had their backs turned to the stadiometer and their heads were positioned in the Frankfurt horizontal plane. Weight was measured using a portable, calibrated scales, with a 150 kg capacity and a 0.1 kg precision (SECA 780 digital scale, Hamburg, Germany) and recorded in kilograms. For both measurements, children were standing upright, and bare-foot.

### Calculation of body mass index (BMI)

Body mass index (BMI) was calculated with the standard formula: weight (in kg)/height (in m<sup>2</sup>). Since there are no BMI reference values for Angola, children were classified as "underweight", "normal weight", "overweight", and

“obese”, in accordance with World Health Organisation definitions regarding BMI values.<sup>17</sup>

### Ethical considerations

This study was approved by the Ethics Committees of the Angolan Ministry of Health and the Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Portugal, by the Provincial Board of Education, Luanda, Angola, and by the Directors of the selected schools. All parents/guardians were informed about the study in a face-to-face session as well as via a leaflet, and those who agreed to participate signed a written consent form.

### Statistical analysis

Data were analysed using the Software Package for Social Sciences (SPSS) version 24.0<sup>®</sup>. Descriptive analysis was used for frequencies, percentages, means and standard deviations. Prevalence values were estimated by dividing the number of positive responses to the questions selected for diagnosis by the number of completed questionnaires. Comparison of proportions was performed using Chi-Square Test or Fisher’s Exact Test, as appropriate. Odds ratios (OR) were calculated for characterisation of possible risk factors for asthma. A logistic regression model was developed using the *logit* function. For categorical variables, the “normal” situation was defined as the reference category and odds were estimated for the other categories against the reference one. Quality and assumptions of the model were tested using the Omnibus and Hosmer–Lemeshow tests, as well as by analysis of residuals and outliers. A Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis of the model was also carried out. A *p*-value of less than 0.05 was regarded as significant with all two-tailed statistical tests.

## Results

### Demographics

All directors of the 46 randomly selected schools agreed to participate in the study. The final sample included 4505 children whose parents received information and the questionnaire. From these, 83 parents did not return the questionnaire (98% reply rate), and 1342 questionnaires were excluded because they were incomplete or incorrectly filled in. Thus, we obtained 3080 valid questionnaires (68.3% reply rate). There was no concentration of non-responders or responders with invalidated questionnaires in any specific school. Of the validated 3080 questionnaires, 1608 (52.2%) were female and 1472 were male (47.7%) (Table 1). Gender and age distributions were similar to those in the non-responders or responders with invalid questionnaires. All children who participated in the study lived in an urban area. The borough of Kissama was excluded because most parents/guardians were illiterate. In socio-demographic terms, just over 40% of the children (1241) belonged to a low social class, whereas most belonged to middle or upper classes. Although only around 23% of the

Table 1 Sociodemographic data of study sample of 6–7-year-old children from Luanda.

Parameter	Total (n)
Boys: Girls (n; %)	1472 (47.8%); 1608 (52.2%)
Urban: Rural (%)	100: 0
Boroughs of dwelling (n; %)	
Luanda	2036 (66.0%)
Belas	350 (11.4%)
Cacuaco	104 (3.4%)
Viana	153 (5.0%)
Icolo e Bengo	65 (2.1%)
Cazenga	372 (12.1%)
Social status and income (n; %)	
High	692 (22.5%)
Medium	1147 (37.2%)
Low	1241 (40.3%)
Parental schooling (n; %)	
Primary school (up to 4 years)	1143 (37.1%)
Intermediate school (up to 10 years)	1220 (39.6%)
High school (up to 14 years)	717 (23.3%)

mothers had high school/university level schooling, significant proportions had lower secondary or primary schooling.

### Prevalence of asthma-like symptoms

Of the 3080 children included in the study, almost 24% reported that they had already had wheezing episodes in their lives (Table 2). However, 485 children had had wheezing in the last 12 months, indicating a prevalence of current asthma of 15.8% (95% CI: 14.5–17.1%), without significant differences between boys and girls. Only around 7% of the children reported having wheezing during or after physical exercise, but 26.4% reported episodes of nocturnal dry cough, not associated with respiratory infections in the previous 12 months (Table 2).

The prevalence of “Wheezing ever”, “Wheezing with physical exercise in the last 12 months” and “Nocturnal cough in the last 12 months” was significantly higher in girls than in boys.

Of the 485 children with current asthma, only 37 (8.6%) were regularly seen by a paediatrician due to their asthma symptoms, and 268 (55.2%) had already been seen more than once at an emergency department and occasionally prescribed a  $\beta_2$ -agonist.

### Prevalence of rhinitis

The prevalence of current rhinitis was 19% (95% CI: 17.7–20.5%; *n* = 586), and that of current rhinoconjunctivitis was 10% (95% CI: 9.0–11.1%; *n* = 309) (Table 2). Symptoms of rhinitis interfered with the daily activities in only 4.5% of the children. Around 15% of the children had had “Hay fever ever”. No significant differences in the prevalence of rhinitis or rhinoconjunctivitis symptoms were seen between sexes.

Table 2 Prevalence rates for asthma, rhinitis and eczema.

	Total (n)	% (n)	F	%	M (n)	%	p Value
<b>Bronchial asthma</b>							
Wheezing ever	724	23.5	354	22.0	370	25.1	0.041
Wheezing last 12 months	485	15.7	238	14.8	247	16.8	0.132
Asthma ever	558	18.1	271	16.9	287	19.5	0.057
Exercise-induced wheezing last 12 months	227	7.4	99	6.2	128	8.7	0.007
Nocturnal cough last 12 months	812	26.4	388	24.1	424	28.8	0.003
<b>Rhinitis</b>							
Sneezing, runny or blocked nose ever	692	22.5	352	21.9	340	23.1	0.423
Sneezing, runny or blocked nose last 12 months	586	19.0	294	18.3	292	19.8	0.273
Rhinoconjunctivitis last 12 months	309	10.0	149	9.3	160	10.9	0.139
<b>Interference with activities last 12 months</b>							
None or few	2941	95.5	1540	95.8	1401	95.2	0.427
More or less or very	139	4.5	68	4.2	71	4.8	
Hay fever ever	464	15.1	230	14.3	234	15.9	0.217
<b>Eczema</b>							
Itchy rash ever	671	21.8	347	21.6	324	22.0	0.772
Itchy rash last 12 months	568	18.4	296	18.4	272	18.5	0.960
Itchy flexural areas	351	11.4	178	11.1	173	11.8	0.547
Itchy before 2 years old	184	6.0	88	5.5	96	6.5	0.221
Itchy between 2 and 4 years old	188	6.1	95	5.9	93	6.3	0.635
Itchy with 5 or more years old	196	6.4	116	7.2	80	5.4	0.043
Clearance of rash last 12 months	337	10.9	181	11.3	156	10.6	0.559
Interference with sleep last 12 months	107	3.5	59	3.7	48	3.3	0.532
Eczema ever	450	14.6	239	14.9	211	14.3	0.679

### Prevalence of eczema

Itchy rash or eczema "ever" were reported in almost 22% of the children (Table 2), and 18.4% of the children (95% CI: 17.0–19.8%;  $n=568$ ) had had such lesions in the previous 12 months. The lesions affected specific areas of the body in 11.4% of the children and disappeared at least temporarily, in around 11% of the cases. Cutaneous symptoms only affected sleep in 3.5% of the children. No significant differences in the prevalence of eczema symptoms were seen between sexes.

### Respiratory symptoms and function in adolescents with current asthma

Of the 485 children with reported current asthma, most (74.2%) had only had one to three wheezing episodes (Table 3). However, almost 11% reported more than 12 episodes and 22.1% of the children woke up during the night, more than once weekly, because of wheezing episodes. In addition, almost 27% of the children had had episodes of wheezing that interfered with speech, 34% had had wheezing episodes during or after physical exercise, and 71% reported dry cough during the night. Finally, PEF recordings showed that a high proportion (47.3%; 229) of the children had a moderate degree of obstruction and around 3% (16 children) had severe obstruction (Table 3), confirming the presence of asthma in 50% of the children reporting

symptoms in the previous 12 months, and suggesting a prevalence of confirmed current asthma of 8.0% (95% CI: 7.0–9.0%).

### Influence of rhinitis symptoms upon symptoms of asthma

In the 485 children with current asthma, the presence of rhinitis in the last 12 months was significantly associated with a higher number of episodes of nocturnal cough ( $p<0.001$ ; Table 4). In fact, having current rhinitis symptoms increased the risk of having a high number of wheezing episodes, disturbed sleep, and nocturnal episodes of dry cough about four-fold (*Odds ratio*).

### Risk factors for asthma

Current rhinitis or eczema, AC-split home cooling system, excessive intake of paracetamol, intake of antibiotics in the first year of life, frequent passage of trucks, the presence of animals at home during pregnancy or the child's first year of life, and active maternal smoking during the child's infancy as well as the number of smokers at home were significantly associated with asthma, using univariate analysis, whereas having a fan as a cooling system, having a higher number of siblings at home, and breastfeeding significantly reduced the risk of asthma, and using electricity for

**Table 3** Clinical features of asthma in children with asthma symptoms ("Wheezing in the last 12 months";  $n=485$ ).

	Total (n)	%	F (n)	%	M (n)	%	p Value
<i>Wheezing episodes last 12 months</i>							
1-3	360	74.2	180	75.6	180	72.9	0.488
4-12	72	14.8	36	15.1	36	14.6	0.864
>12	53	10.9	22	9.2	31	12.6	0.243
<i>Sleep disturbance episodes last 12 months</i>							
<1/week	244	50.3	126	52.9	118	47.8	0.255
>1/week	107	22.1	53	22.3	54	21.9	0.914
Speech disturbance last 12 months	130	26.8	65	27.3	65	26.3	0.805
Asthma ever	261	53.8	122	51.3	139	56.3	0.268
Exercise-induced wheezing last 12 months	167	34.4	71	29.8	96	38.9	0.036
Nocturnal cough last 12 months	345	71.1	163	68.5	182	73.7	0.207
<i>Peak-flow recordings (% predicted)</i>							
>80%	239	49.4	99	41.8	140	56.7	0.003
50-80%	229	47.3	127	53.6	102	41.3	
<50%	16	3.3	11	4.6	5	2.0	

**Table 4** Associations between the presence of rhinitis in the last 12 months and clinical asthma parameters in children with asthma symptoms (wheezing episodes in the last 12 months;  $n=485$ ).

	Rhinitis last 12 months		Odds ratio (95% CI)	p Value
	Yes	No		
<i>Wheezing episodes last 12 months</i>				
<4	189	171	1	
4-12	49	23	1.93 (1.13; 3.30)	0.017
>12	29	24	1.09 (0.61; 1.95)	0.763
<i>Sleep disturbance episodes last 12 months</i>				
<1/week	143	101	1	
≥1/week	72	35	1.45 (0.90; 2.34)	0.125
<i>Nocturnal cough last 12 months</i>				
No	42	98	1	
Yes	225	120	4.38 (2.86; 6.69)	<0.001
<i>Peak-flow recordings (% predicted)</i>				
Above 80%	137	102	1	
50-80%	123	106	0.86 (0.60; 1.24)	0.432
Below 50%	6	10	0.45 (0.16; 1.27)	0.130

For each categorical variable, the "normal" situation was defined as the reference category and odds were estimated for the other categories against the reference one.

cooking was almost significantly protective (Table 5). However, in the logistic regression model, only rhinitis, eczema, AC-split type of cooling system, high intake of paracetamol, antibiotic intake and active maternal smoking during the child's first year of life were confirmed as significant risk factors, whereas electricity as cooking system was a protective factor (Table 6).

## Discussion

This is the first study of asthma prevalence in Angolan children, one of few studies in 6-7-year-olds in Africa,

and showed a value of 15.8%, without significant differences between boys and girls, and that 8% of asthmatics had confirmed bronchial obstruction. The prevalence of rhinitis was 19%, that of eczema was 22%, again without differences between genders. Rhinitis was associated with clearly more symptomatic asthma. Rhinitis and eczema, use of AC-split home cooling system, frequent intake of paracetamol, antibiotic use and active maternal smoking in the child's first year of life were significantly associated with an increased risk of asthma, whereas cooking with electricity was protective.

We followed the ISAAC methodology in a random sample of more than 3000 children, had a high reply rate,

Table 5 Risk factors for probable asthma (Wheezing last 12 months).

Risk factors	Total	%	Positive wheezing 12M	%	Negative wheezing 12M	%	Odds ratio (95% CI); Logistic regression	p Value <sup>a</sup>
<i>Rhinitis last 12 months</i>								
No	2494	81.0	218	44.9	2276	87.7	1	
Yes	586	19.0	267	55.1	319	12.3	8.74 (7.06; 10.82)	<0.001
<i>Itchy rash last 12 months</i>								
No	2512	81.6	282	58.1	2230	85.9	1	<0.001
Yes	568	18.4	203	41.9	365	14.1	4.40 (3.56; 5.44)	
<b>Cooking system used at home</b>								
<i>Electricity</i>								
No	2940	95.5	471	97.1	2469	95.1	1	0.059
Yes	140	4.5	14	2.9	126	4.9	0.58 (0.33; 1.02)	
<i>Gas</i>								
No	5	0.2	0	0	5	0.2		-
Yes	3075	99.8	485	100	2590	99.8	-	
<i>Coal</i>								
No	2701	87.7	430	88.7	2271	85.5	1	0.481
Yes	379	12.3	55	11.3	324	12.5	0.90 (0.66; 1.22)	
<i>Other</i>								
No	3080	100	485	100	2595	100		-
Yes	0	0	0	0	0	0	-	
<b>Indoor home cooling system</b>								
<i>AC-split</i>								
No	1943	63.1	207	42.7	1736	66.9	1	<0.001
Yes	1137	36.9	278	57.3	859	33.1	2.71 (2.23; 3.31)	
<i>Window AC</i>								
No	2513	81.6	409	84.3	2104	81.1	1	
Yes	567	18.4	76	15.7	491	18.9	0.80 (0.61; 1.04)	0.091
<i>Fan</i>								
No	1511	49.1	295	60.8	1216	46.9	1	<0.001
Yes	1569	50.9	190	39.2	1379	53.1	0.57 (0.47; 0.69)	
<i>Other</i>								
No	3080	100	485	100	2595	100		-
Yes	0	0	0	0	0	0	-	
<i>None</i>								
No	2885	93.7	463	95.5	2422	93.3	1	0.079
Yes	195	6.3	22	4.5	173	6.7	0.67 (0.42; 1.05)	
<i>Frequency of paracetamol intake</i>								
Never	406	13.2	15	3.1	391	15.1	1	
>Once/year	1050	34.1	138	28.5	912	35.2	3.94 (2.29; 6.81)	<0.001
>Once/month	1621	52.7	332	68.5	1289	49.7	6.71 (3.93; 11.40)	
<i>Antibiotic intake</i>								
No	909	29.5	76	15.7	833	32.1	1	
Yes	2171	70.5	409	84.3	1762	67.9	2.54 (1.97; 3.29)	<0.001
<i>Breast-feeding</i>								
No	150	4.9	34	7.0	116	4.5	1	
Yes	2930	95.1	451	93.0	2479	95.5	0.62 (0.42; 0.92)	<0.001

Table 5 (Continued)								
Risk factors	Total	%	Positive wheezing 12 M	%	Negative wheezing 12 M	%	Odds ratio (95% CI); Logistic regression	p Value <sup>a</sup>
<i>Number of siblings</i>								
Mean±SD	2.6 ± 2.2	-	2.3 ± 1.9	-	2.7 ± 2.3	-		0.018
Median (range)	2 (0-18)		2 (0-10)		2 (0-18)		0.93 (0.89; 0.97)	
<i>Frequency of passage of trucks in front of home</i>								
Never	420	13.6	55	11.3	365	14.1	1	0.002
Seldom	1617	52.5	229	47.2	1388	53.5	1.10 (0.80; 1.50)	
Frequently in the day	708	23.0	140	28.9	568	21.9	1.64 (1.17; 2.30)	0.574
Almost the whole day	335	10.9	61	12.6	274	10.6	1.48 (0.99; 2.20)	0.004
<i>Pets at home</i>								
<i>Cat (first year of life)</i>								
No	2899	94.1	456	94.0	2443	94.1	1	
Yes	181	5.9	29	6.0	152	5.9	1.02 (0.68; 1.54)	0.054
<i>Cat (last 12 months)</i>								
No	2894	94.0	449	92.6	2445	94.2	1	
Yes	186	6.0	36	7.4	150	5.8	1.31 (0.90; 1.91)	0.917
<i>Dog (first year of life)</i>								
No	2196	71.3	339	69.9	1857	71.6	1	
Yes	884	28.7	146	30.1	738	28.4	1.08 (0.88; 1.34)	0.165
<i>Dog (last 12 months)</i>								
No	2037	66.1	313	64.5	1724	66.4	1	
Yes	1043	33.9	172	35.5	871	33.6	1.09 (0.89; 1.33)	0.457
<i>Animals (first year of life)</i>								
No	2834	92.0	429	88.5	2405	92.7	1	
Yes	246	8.0	56	11.5	190	7.3	1.65 (1.21; 2.27)	0.417
<i>Animals (during pregnancy)</i>								
No	2816	91.4	425	87.6	2391	92.1	1	
Yes	264	8.6	60	12.4	204	7.9	1.66 (1.22; 2.25)	0.002
<i>Smoking at home</i>								
<i>Mother</i>								
No	3034	98.5	473	97.5	2561	98.7	1	
Yes	46	1.5	12	2.5	34	1.3	1.91 (0.98; 3.72)	0.001
<i>Mother: n. cigarettes/day</i>								
Mean±SD	7.4 ± 5.8	95.6	7.4 ± 4.9	93.8	7.4 ± 6.2			
Median (range)	5 (1-24)	4.4	6.5 (2-16)	6.2	5 (1-24)	-	-	0.056
<i>Father</i>								
No	2945	-	455	-	2490	96.0	1	
Yes	135		30		105	4.0	1.56 (1.03; 2.38)	0.819 <sup>b</sup>
<i>Father: n. cigarettes/day</i>								
Mean±SD	8.0 ± 5.7	98.4	9.3 ± 6.0	96.5	7.7 ± 5.6			
Median (range)	6 (1-30)	1.6	9 (2-20)	3.5	5 (1-30)	-	-	0.036
<i>Mother (first year of life)</i>								
No	3030	92.4	468	89.3	2562	98.7	1	
Yes	50	7.6	17	10.7	33	1.3	2.82 (1.56; 5.11)	0.171 <sup>b</sup>
<i>n. smokers ≥ 1</i>								
No	2846	92.4	433	89.3	2413	93.0	1	
Yes	234	7.6	52	10.7	182	7.0	1.59 (1.15; 2.20)	0.001

Table 5 (Continued)

Risk factors	Total	%	Positive wheezing 12M	%	Negative wheezing 12M	%	Odds ratio (95% CI); Logistic regression	p Value <sup>a</sup>			
<b>BMI</b>											
<i>Normal</i>											
Weight - mean; SD (kg)	46	20.2 ± 1.6	4.0	22	20.1 ± 1.6	4.5	24	20.3 ± 1.7	3.6	1	0.005
<i>Underweight</i>											
Weight - mean; SD (kg)	110	14.7 ± 1.7	95.7	46	11.4 ± 1.6	95.1	64	14.7 ± 1.7	96.1	0.78 (0.43; 1.41)	0.412
<i>Overweight</i>											
Weight - mean; SD (kg)	4	26.6 ± 1.0	0.3	2	26.9 ± 0.6	0.4	2	26.3 ± 1.6	0.3	1.09 (0.14; 8.42)	0.933

<sup>a</sup> Wald's test.<sup>b</sup> Mann-Whitney test.

For each categorical variable, the "normal" situation was defined as the reference category and odds were estimated for the other categories against the reference one.

and used "Wheezing episodes in the last 12 months" for the diagnosis of current asthma, since it has high sensitivity for this purpose.<sup>18,19</sup> The prevalence of asthma in our study (15.8%) places Angola as the country with the 11th highest prevalence, when compared with countries that participated in ISAAC Phases I and III, and which showed Phase III values ranging between 37.6% (Costa Rica) and 4.1% (Indonesia).<sup>3</sup> Furthermore, the prevalence value we found is higher than the mean for 6–7-year-old children in Africa (10%).<sup>11</sup> The highest value was reported in a 2014/2015 study in Botswana (15.9%),<sup>6</sup> which is similar to our report, although only 385 schoolchildren were included in the former study. In Mozambique, data from 2004 showed a relatively similar prevalence of asthma (13.3%).<sup>7</sup> Prevalence was lower both in South Africa (11.1%),<sup>2,8</sup> and in Nigeria (5.5%), in 2001/2002.<sup>3,10</sup> Finally, a study using the ISAAC protocol, performed in rural Senegal showed a prevalence of 9.0% in 5–8-year-old schoolchildren.<sup>9</sup> Since these studies used the same questionnaire, discrepant values may be due to time, genetic, environmental or lifestyle differences, as was seen in Mozambique, with prevalence of cough being higher in suburban and semi-rural children.<sup>7</sup> However, our study as well as others may have underestimated the prevalence of asthma, since some of the parents/guardians did not know the concept of "wheezing", and symptom recognition may be poor or not well accepted.<sup>7</sup> The prevalence of nocturnal cough in our study (26.4%) was high, but similar to that in Mozambique (27.5%),<sup>7</sup> slightly above that seen in Botswana<sup>6</sup> and Senegal,<sup>9</sup> and clearly above that reported in Nigeria (6.5%).<sup>3</sup> However, it is possible that cough was not always associated with asthma.

Although the prevalence of current rhinitis (22.5%) was high, that of current rhinoconjunctivitis was lower (10%), and places Angola at the bottom of the top third of ISAAC participating countries worldwide, above the global mean of 8.5%.<sup>3,20</sup> In Africa, it was similar to prevalence in South Africa (10.6%)<sup>20</sup> and Mozambique (8.9%)<sup>7</sup> and much higher than in Nigeria (3.6%).<sup>3,20</sup> In our study, only 15% of the

parents/guardians reported that their children had "Hay fever ever", which, again was similar to Mozambique (12%),<sup>7</sup> and much lower than the value in Angolan (33%)<sup>12</sup> or Mozambican adolescents.<sup>7</sup> This suggests that either the prevalence of rhinoconjunctivitis tends to increase with age, or that adolescents more frequently overestimate the situation. Nevertheless, in non-English speaking countries, as well as in countries without a clear pollen season, as happens in Luanda, "hay fever" is a concept that is not easy to interpret.

The prevalence of current eczema in our study (18.4%) is the second highest in all ISAAC reporting countries, significantly higher than the mean world prevalence (9.3%).<sup>3,22</sup> In Africa, it is much higher than the values reported in Mozambique (12.8%),<sup>7</sup> South Africa (12.3%)<sup>21</sup> and Nigeria (5%).<sup>3,21</sup> In contrast with results in 13–14-year-old adolescents,<sup>3,10,12</sup> the highest prevalences of eczema in the ISAAC study of 6–7-year olds came essentially from scattered centres, including the UK, Australia, New Zealand, Panama and Chile which also reported the highest asthma prevalences,<sup>10</sup> and Angola has a similar situation. Although eczema is a significant public health problem in developing countries,<sup>21</sup> non-eczema-related manifestations may have been reported in our study, and in others.<sup>7</sup> Nevertheless, comparison of ISAAC Phases I and III showed that the prevalence of eczema increased in most countries, independently of their socio-economic status.<sup>2,3,21</sup>

Since our focus was asthma, we further analysed clinical features in the 485 children who reported symptoms in the previous 12 months. Almost 11% reported more than 12 episodes of wheezing in that period and about a quarter had frequent sleep disturbance episodes. Furthermore, a high percentage (27%) had episodes of wheezing that interfered with speech, as seen in other countries,<sup>5–7</sup> about one third had exercise-induced wheezing and a high proportion (71%) reported episodes of nocturnal cough. In addition, almost 50% had a moderate degree of bronchial obstruction. Although these findings may have been biased by manifestations misinterpreted as wheezing, by reporting of cough

Table 6 Adjusted odds ratios of risk factors for probable asthma (wheezing last 12 months).

Risk factors	Adjusted odds ratio (95% CI); Logistic regression	p Value <sup>a</sup>
<i>Rhinitis last 12 months</i>		
No	1	
Yes	6.48 (5.14; 8.17)	<0.001
<i>Itchy rash last 12 months</i>		
No	1	
Yes	2.15 (1.66; 2.80)	<0.001
Cooking system used at home		
<i>Electricity</i>		
No	1	
Yes	0.38 (0.20; 0.74)	0.004
Indoor home cooling system		
<i>AC-split</i>		
No	1	
Yes	2.66 (1.95; 3.62)	<0.001
<i>Frequency of paracetamol intake</i>		
Never	1	
≥Once/year	2.34 (1.31; 4.18)	0.004
≥Once/month	3.24 (1.84; 5.70)	<0.001
<i>Antibiotic intake</i>		
No	1	
Yes	1.75 (1.31; 2.34)	<0.001
<i>Breast-feeding</i>		
No	1	
Yes	0.69 (0.43; 1.09)	0.115
<i>Number of siblings</i>	0.95 (0.90; 1.01)	0.095
Pets at home		
<i>Cat (first year of life)</i>		
No	1	
Yes	0.69 (0.40; 1.17)	0.168
Smoking at home		
<i>Mother (first year of life)</i>		
No	1	
Yes	2.82 (1.13; 7.00)	0.026

<sup>a</sup> Wald's test; OR's adjusted for all factors in Table 5, except BMI and "n. of cigarettes/day father and mother"; Only the results are shown when  $p < 0.2$ ; Omnibus test:  $p < 0.001$ ; Hosmer-Lemeshow test:  $p = 0.330$ ; Nagelkerke pseudo- $R^2 = 0.303$ ; ROC analysis: area under curve = 0.809 (95%CI: (0.787; 0.831)); sensitivity = 72.8%, specificity = 76.1%, overall = 75.6% (probability cut-off = 0.148). For each categorical variable, the "normal" situation was defined as the reference category and odds were estimated for the other categories against the reference one.

due to causes other than asthma or by suboptimal technical performance of peak flow by some children, it should be stressed that, in a high proportion of cases symptoms clustered together in the same children. Thus, our results show that a high percentage of children in Luanda are asthmatic and frequently have uncontrolled symptoms. This is in line with ISAAC study findings of the highest prevalence of symptoms of severe asthma among children with current wheeze being observed in low and middle-income countries.<sup>1,11</sup> Globally, asthma should be regarded as a

priority in terms of non-communicable diseases, as stated in the 2018 GAN - Global Asthma Network Report.<sup>2</sup>

We also identified risk factors for asthma. In the total sample of children, rhinitis increased almost nine-fold the risk of having asthma, as seen in other countries<sup>10,22-24</sup> and in Angolan adolescents.<sup>12</sup> Rhinitis is a known risk factor for asthma and may worsen asthma symptoms.<sup>10,25</sup> In our study, in children with asthma, rhinitis was associated with significantly more wheezing episodes and nocturnal cough. We also identified eczema as another risk factor, since current

eczema increased the risk of having asthma four-fold, as also seen in adolescents,<sup>12</sup> and in reports showing a relationship between early onset of atopic eczema and subsequent respiratory disease in schoolchildren.<sup>26,27</sup>

Using AC-split air conditioning system was also a significant risk factor, as seen in other studies.<sup>12,28</sup> This system may constitute a risk because cleaning it is difficult, which may allow accumulation of allergens,<sup>29</sup> microorganisms and irritating substances.

We also detected drugs as risk factors for asthma. Antibiotics given to children during their first year of life increased the risk of asthma, as seen in ISAAC studies.<sup>30</sup> A high frequency of paracetamol intake was another risk factor, which is also in agreement with ISAAC findings,<sup>30,31</sup> was also reported in Angolan adolescents,<sup>10</sup> and is also a risk factor for rhinoconjunctivitis and eczema.<sup>30,31</sup> Maternal smoking during the child's first year of life also increased the risk of asthma, as reported in the ISAAC study, which also showed an increased risk of rhinoconjunctivitis, and eczema.<sup>32</sup> Furthermore, multinational, longitudinal studies performed in Europe showed that maternal smoking during pregnancy and the child's first year of life is a significant risk factor for subsequent development of wheezing in early childhood or adolescence.<sup>33,34</sup> A small study performed in Mozambique, in asthmatic and non-asthmatic children, aged between 18 months and eight years, also showed that having at least one parent who smoked was a significant risk factor for asthma.<sup>23</sup> Further studies are needed in African and other developing countries.

In contrast, using electricity as cooking system was a protective factor against asthma, which may be explained by the fact that children in homes that use this form of energy are less exposed to toxic fumes than those from homes where coal (open fire) is used for cooking. In fact, coal-based cooking has been shown to be a risk factor for asthma, in many studies.<sup>2,35</sup>

Our study had several limitations. It is based on self-reports by parents/guardians of the children and may, therefore, be influenced by various types of bias, although the ISAAC questionnaire makes it likely that reported symptoms significantly reflect the clinical situation.<sup>36</sup> Some parents/guardians did not know some of the terms used in the questionnaire, as seen in other ISAAC studies. In addition, all children were from urban areas and relatively well-off families and results may not be fully extrapolated to children from poorer, rural areas. Some other potentially relevant risk factors, such as family history of asthma, were not included in our analysis, which partially impaired full comparisons with other studies. The ISAAC questionnaire on environmental exposure is validated but its level of detail may not be sufficient for some of the risk factors. Lastly, the cross-sectional design of the study does not allow analysis of interrelationships between different diseases, in patterns of multimorbidity or risk factors.

## Conclusion

Asthma and related allergic diseases are a public health problem in children from Luanda, and a high proportion of children with asthma are frequently symptomatic and this

may also apply to other developing countries. Thus, preventive and control measures should be implemented to deal with this problem.

## Author contributions

MA participated in the study design, data collection and analysis, as well as in writing the manuscript; OL and FQ participated in data collection and analysis; JRP participated in the study design and writing the manuscript; JMRC carried out the statistical analyses and participated in writing the manuscript; LTB supervised the whole project and participated in study design, data analysis and writing the manuscript.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

## Conflict of interest

OL, FQ, and JMRC have no conflicts of interest and have not been funded.

MA has received support to attend international congresses from MSD and from AstraZeneca Angola.

LTB has received support to attend EAACI congresses from Victoria Laboratories and Menarini and has been paid lecture fees by Novartis, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme and Menarini.

JRP has received support to attend EAACI congress from Roxall.

## Acknowledgements

We would like to thank all Directory Boards of all schools involved in the study, as well as all the participating children and their parents/guardians.

Questionnaire copies were supplied by AstraZeneca and MSD Angola. Peak flow metres were supplied by Glaxo-SmithKline Angola. No drug company had any input in the design or implementation of the study.

## References

1. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1269-78. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0170>.
2. The Global Asthma Report 2018. Global Asthma Network. <http://globalasthmareport.org/> [accessed October 2018].
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368:733-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0).
4. Anandan C, Nurmatov U, Van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy.* 2010;65:152-67. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.02244.x>.

5. Mallol J, Crane J, Von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol.* 2012;41:73–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>.
6. Kiboneka A, Levin M, Mosalakatane T, Makone I, Wobudeya E, Makubate B, et al. Prevalence of asthma among school children in Gaborone, Botswana. *Afr Health Sci.* 2016;16:809–16, <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v16i3.22>.
7. Mavale-Manuel S, Joaquim O, Macome C, Almeida L, Nunes E, Daniel A, et al. Asthma and allergies in schoolchildren of Maputo. *Allergy.* 2007;62:265–71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01251.x>.
8. Zar HJ, Ehrlich RI, Workman L, Weiberg EG. The changing prevalence of asthma from 1995 to 2002. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:324–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00554.x>.
9. Hooper LG, Dieye Y, Ndiaye A, Diallo A, Fan VS, Neuzil KM, et al. Estimating pediatric asthma prevalence in rural Senegal: a cross-sectional survey. *Pediatr Pulm.* 2017;52:303–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23545>.
10. Falade AG, Ige OM, Yusuf BO, Onadeko MO, Onadeko BO. Trends in the prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *J Natl Med Assoc.* 2009;101:414–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x>.
11. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64:476–83, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.106609>.
12. Arrais M, Lulua O, Quifica F, Rosado-Pinto J, Gama JMR, Taborda-Barata L. Prevalence of asthma and allergies in 13–14 year old adolescents from Luanda, Angola. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21:705–12, <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0530>.
13. <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf> [accessed online March 2014].
14. Rosado-Pinto J. ISAAC – 20 anos em Portugal. *Acta Ped Port.* 2011;42 Suppl II:535–7.
15. <http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1> [accessed online June 2014].
16. Akhiwu HO, Aliyu I. Spirometric values in healthy Nigerian school children aged 6–11 years. *J Adv Med Med Res.* 2017;22:1–8.
17. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660–7, <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.07.043497>.
18. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483–91, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.95.08030483>.
19. Wandalsen N, Gonzalez C, Wandalsen G, Solé D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol.* 2009;35:199–205, <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000300002>.
20. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy.* 2009;64:123–48, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x>.
21. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1251–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>.
22. Georgy V, Fahim HI, Gaafary M, El Walters S. Prevalence and socioeconomic associations of asthma and allergic rhinitis in northern Africa. *Eur Respir J.* 2006;28:756–62, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00089005>.
23. Mavale-Manuel S, Alexandre F, Duarte N, Albuquerque O, Scheinmann P, Poisson-Salomon AS, et al. Risk factors for asthma among children in Maputo (Mozambique). *Allergy.* 2004;59:388–93, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00333.x>.
24. Garcia E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE, Sarmiento L, Satizabal CL. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6–7 and 13–14 yr old in Bogotá, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:307–14, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00650.x>.
25. Ohta K, Bousquet P-J, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nationwide study in Japan. *Allergy.* 2011;66:1287–95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02676.x>.
26. Anderson HR, Bland JM, Peckham CS. Risk factors for asthma up to 16 years of age. Evidence from a national cohort study. *Chest.* 1987;91 Suppl., <http://dx.doi.org/10.1378/chest.91.6.Supplement.1275.1275-30S>.
27. Ballardini N, Bergström A, Böhme M, van Hage M, Hallner E, Johansson E, et al. Infantile eczema: prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:594–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.054>.
28. Tang SP, Liu YL, Wang SB, Weng SF, Chen S, Zhang MJ, et al. Trends in prevalence and risk factors of childhood asthma in Fuzhou, a city in Southeastern China. *J Asthma.* 2015;52:10–5, <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2014.952434>.
29. Liu Z, Bai Y. Detection of dermatophagoides farinae in the dust of air conditioning filters. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144:85–90, <http://dx.doi.org/10.1159/000102619>.
30. Mitchell EA, Stewart AW, Clayton T, Asher MI, Ellwood P, Mackay R, et al. Cross-sectional survey of risk factors for asthma in 6–7 year-old children in New Zealand: International Study of Asthma and Allergy in Childhood Phase Three. *J Paediatr Child Health.* 2009;45:375–83, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01504>.
31. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet.* 2008;372:1039–48, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61445-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61445-2).
32. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Oduumbo J. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax.* 2012;67:941–9, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200901>.
33. Selby A, Munro A, Grimshaw KE, Cornelius V, Keil T, Grabenhenrich L, et al. Prevalence estimates and risk factors for early childhood wheeze across Europe: the EuroPrevall birth cohort. *Thorax.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209429>. pii: thoraxjnl-2016-209429.
34. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, Standl M, Pershagen G, Bauer CP, et al. Maternal smoking during pregnancy and early childhood and development of asthma and rhinoconjunctivitis – a MeDALL Project. *Environ Health Perspect.* 2018;126:047005, <http://dx.doi.org/10.1289/EHP2738>.

35. Wong GW, Brunekreef B, Ellwood P, Anderson HR, Asher MI, Crane J, et al. Cooking fuels and prevalence of asthma: a global analysis of phase three of International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Lancet Respir Med.* 2013;1:386-94, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70073-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70073-0).
36. Flohr C, Weinmayr G, Weiland SK, Addo-Yobo E, Annesi-Maesano I, Björkstén B, et al. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol.* 2009;161:846-53, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09261.x>.

INT J TUBERC LUNG DIS 21(6):705–712  
© 2017 The Union  
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0530>

## Prevalence of asthma and allergies in 13–14-year-old adolescents from Luanda, Angola

M. Arrais,\* O. Lulua,\* F. Quifica,\* J. Rosado-Pinto,† J. M. R. Gama,‡ L. Taborda-Barata<sup>§¶</sup>

\*Military Hospital, Luanda, Angola; †Department of Immunoallergology, Hospital da Luz, Lisbon, ‡Department of Mathematics, Faculty of Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, §Department of Allergy & Clinical Immunology, Cova da Beira Hospital, Covilhã, ¶Centro de Investigação em Ciências da Saúde, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

### SUMMARY

**SETTING:** The few epidemiological studies on asthma and allergic diseases performed in Africa have shown that the prevalence of these diseases is high or increasing. No such studies have been performed in Angola.

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of asthma and other allergic diseases in Angolan adolescents.

**DESIGN:** This was a descriptive, observational, cross-sectional study in the province of Luanda, Angola, using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood study methodology in adolescents aged 13 and 14 years. Twenty-three (12%) public schools were randomly selected. Data were analysed using the Statistical Package for the Social Sciences version 22.0 software.

**RESULTS:** A total of 3128 adolescents were included. The prevalence of asthma (wheezing in the previous 12

months) was 13.4%. The prevalence of rhinitis (sneezing, runny or blocked nose in the previous 12 months) was 27% and that of eczema (itchy skin lesions in the previous 12 months) was 20%; both were more prevalent in girls. Rhinitis was associated with a greater number of episodes of night cough in adolescents with asthma. Rhinitis and eczema, a split-type air conditioning system, and frequent intake (more than once per month) of paracetamol were associated with a higher risk of having asthma.

**CONCLUSION:** Asthma and related allergic diseases are a public health problem in adolescents from Luanda. Preventive and control measures should be implemented.

**KEY WORDS:** adolescents; Angola; asthma; prevalence; risk factors

ASTHMA is an important cause of morbidity and mortality worldwide, and there is evidence that the global burden of asthma has been increasing over the past 20 years.<sup>1</sup> The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), which was repeated within a 8–10 year interval (comparison between ISAAC Phases I and III) using a standardised and validated methodology, showed that despite clear differences in prevalence values of asthma and allergic diseases among participating countries, asthma prevalence is also increasing in children and adolescents, particularly in those countries that had a lower prevalence in Phase I.<sup>2,3</sup>

Few epidemiological studies have been performed in Africa, but ISAAC results in participating countries have shown that prevalence values for asthma also vary significantly. For the 13–14-year-old age group, the lowest values were found in Algeria (Phase I, 5.9%; Phase III, 8.7%), whereas the highest values were detected in South Africa (Phase I, 16.1%; Phase III, 20.3%).<sup>2</sup> The ISAAC Phase III study showed that,

with the exception of Ethiopia and Morocco, the prevalence of asthma is also increasing in Africa, particularly among 13- and 14-year-olds.<sup>2,3</sup> In Angola, respiratory diseases are one of the leading causes for visits to emergency units, mostly among children and adolescents. However, no studies have previously been published on the prevalence of asthma and other allergic diseases in children or adolescents in Angola.

We decided to study the prevalence of asthma and allergic diseases in 13–14-year-old adolescents from the most populated city in Angola, Luanda.

### METHODS

#### *Population sample*

This was a cross-sectional study performed in the province of Luanda, Angola, between August and November 2014, in 13–14-year-old adolescents. The province has 18 districts and a population of 6 542 944, representing 27% of the country's popu-

Correspondence to: Professor Luis Taborda-Barata, Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Avenida Infante D Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal. e-mail: tabordabarata@fcsaude.ubi.pt

Article submitted 12 July 2016. Final version accepted 20 February 2017.

lation. Luanda is the capital and includes seven boroughs, in which 97.5% of the population resides in urban areas. In Luanda, 23 (12%) public schools were randomly selected out of a total of 186, and an average of 4–5 classes in each school were randomly selected to analyse at least 3000 adolescents, in agreement with the ISAAC study protocol.<sup>4</sup>

#### *Written questionnaires*

Data were collected using the Portuguese version of the ISAAC questionnaire,<sup>4,5</sup> which includes questions on symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema. The ISAAC environmental exposure and risk factor questionnaire for 13–14-year-olds was also used.<sup>6</sup> All questions and explanations about the questionnaire were provided in a standardised fashion in Portuguese.

Current asthma was based upon positive replies to the question 'In the past 12 months have you had wheezing in your chest?', as defined in the ISAAC Phase III Protocol.<sup>7</sup> Study adolescents also answered questions on the number of wheezing episodes, whether these interfered with sleep or speech or were related to physical exercise, as well as on episodes of nocturnal cough in the previous 12 months.

Current rhinitis was based upon sneezing bouts, rhinorrhoea or nasal obstruction in the absence of influenza in the previous 12 months. Adolescents with symptoms of rhinitis and conjunctivitis were regarded as having rhinoconjunctivitis, and were asked whether symptoms interfered with their daily activities and whether they had ever had 'hay fever'.

Cutaneous lesions with pruritus which waxed and waned in the previous 12 months were regarded as eczema. Further questions were also asked in terms of the location of the lesions and interference with sleep.

The questionnaire on environmental exposure focused on the fuel used for cooking, type of indoor home-cooling device used, frequency of the passage of trucks in front of homes, presence of cats and dogs at home, passive exposure to tobacco smoke, frequency of use of anti-inflammatory drug paracetamol and number of siblings living in the home.

#### *Measurement of lung function using a peak flow meter*

Peak flow meter recordings (Mini-Wright Peak Flow Meter, Clement-Clarke, Harlow, UK) were made in adolescents with symptoms of current asthma. Those with signs or symptoms of infectious acute respiratory illness were excluded from this analysis. Readings were taken in triplicate with the adolescent sitting down, and the highest value was recorded only if the coefficient of variation was low. As there are no reference values for peak expiratory flow (PEF) in Angolan adolescents, we used values from Brazilian adolescents<sup>8</sup> to calculate per cent predicted values and compared them with ranges of reference values

(>80%, 50–80% or <50%). We considered current asthma when current asthma symptoms were associated with PEF values below 80% predicted.

#### *Height and weight measurements*

Height was measured using a portable 200 cm stadiometer, accurate to 0.1 cm (SECA 123; SECA, Hamburg, Germany) and recorded in cm. Adolescents had their backs turned to the stadiometer and their heads were positioned in the Frankfurt horizontal plane. Weight was measured using portable calibrated scales with a 150 kg capacity and 0.1 kg precision (SECA 780 digital scale; SECA) and recorded in kg. For both measurements, adolescents were asked to stand upright with no shoes.

#### *Calculation of body mass index*

Body mass index (BMI) was calculated using the standard formula: weight (in kg)/height (in m<sup>2</sup>). As there are no BMI reference values for Angola, adolescents were classified as 'underweight', 'normal weight', 'overweight' or 'obese', in accordance with World Health Organization definitions of BMI values.<sup>9</sup>

#### *Ethical considerations*

The study protocol was approved by the Ethics Committees of the Angolan Ministry of Health and the Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Portugal. It was also approved by the Provincial Board of Education, Luanda, Angola, and by the Directors of the selected schools. All subjects and their parents signed a written consent form.

#### *Statistical analysis*

Data were analysed using the Software Package for Social Sciences (SPSS®) version 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Descriptive analysis was used to characterise the sample. Prevalence values were estimated by dividing the number of positive responses to the questions selected for the diagnosis by the number of completed questionnaires. Proportions were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate. Odds ratios (ORs) were calculated to characterise the role of environmental factors as possible risk factors for asthma. A logistic regression model was developed using the *logit* function. For categorical variables, the 'normal' situation was defined as the reference category, and odds were estimated for other categories against the reference category. Quality and assumptions of the model were tested using the Omnibus and Hosmer-Lemeshow tests, as well as by analysis of residuals and outliers. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the model was also carried out.  $P < 0.05$  was regarded as significant with all two-tailed statistical tests.

**Table 1** Sociodemographic data of study sample of 13–14-year-old adolescents from Luanda, Angola

Parameter	Total n (%)
Boys:girls	1432 (45.8):1696 (54.2)
Urban:rural, %	100:0
Boroughs	
Luanda	1631 (52)
Belas	513 (16.4)
Cacuaco	104 (3.3)
Viana	443 (14.1)
Icolo e Bengo	70 (2.2)
Cazenga	367 (11.7)
Social status and income	
High	641 (20.5)
Medium	1408 (45.0)
Low	1079 (34.5)
Parental schooling	
Primary school (up to 4 years)	1555 (49.7)
Intermediate school (up to 10 years)	963 (30.8)
High school (up to 14 years)	607 (19.4)

## RESULTS

### Demographics

From the sample of 3317 adolescents from 23 selected schools, we obtained 3128 valid questionnaires (94% reply rate). There was no concentration of non-responders or responders with invalidated questionnaires in any specific school or set of schools. Of the 3128 validated questionnaires, 1696 (54.2%) responders were female and 1432 were male (45.8%). Sex and age distributions were similar to those in the 189 non-responders or responders with invalid questionnaires. Sociodemographic data are shown in Table 1.

### Prevalence of asthma-like symptoms

Approximately 26% of the adolescents reported that they had already experienced wheezing episodes at

some time in their lives (Table 2). However, based upon the presence of wheezing in the last 12 months, the prevalence of current asthma was 13.4% (95% confidence interval [CI] 12.3–14.7), with no significant differences between boys and girls. Overall, 22% of the adolescents reported experiencing wheeze during or after physical exercise, and 39% reported episodes of nocturnal dry cough, not associated with respiratory infections in the previous 12 months (Table 2).

The prevalence of symptoms such as ‘wheezing ever’, ‘wheezing with physical exercise in the last 12 months’ and ‘nocturnal cough in the last 12 months’ was significantly higher in girls than in boys.

No adolescent had ever been seen by a specialist physician for asthma symptoms. Only 5% of the adolescents reporting wheezing in the last 12 months had been prescribed a  $\beta_2$ -agonist at an emergency department.

### Prevalence of rhinitis

The prevalence of current rhinitis was approximately 27% (95%CI 25.5–28.6), and that of current rhinoconjunctivitis was around 18% (Table 2); 18% of the adolescents reported that their nasal symptoms interfered with their daily activities, and this occurred more frequently in girls than in boys (62% vs. 38%,  $P = 0.04$ ,  $\chi^2$  test). Around one third of the adolescents reported that they had ever experienced hay fever; this was also more frequent in girls.

### Prevalence of eczema

Having an itchy rash or eczema ‘ever’ was reported by almost 28% of the adolescents (Table 2). Lesions affected specific areas of the body in 16% of the adolescents and disappeared, at least temporarily, in around 13% of the cases. Just over 20% (95%CI

**Table 2** Prevalence of asthma, rhinitis and eczema

	Total n (%)	Female n (%)	Male n (%)	P value
<b>Bronchial asthma</b>				
Wheezing ever	817 (26.1)	485 (28.6)	332 (23.2)	<0.001
Wheezing in last 12 months	422 (13.4)	256 (15.1)	166 (11.6)	0.004
Asthma ever	482 (15.4)	271 (16.0)	211 (14.7)	0.337
Exercise-induced wheezing in last 12 months	685 (21.8)	422 (24.9)	263 (18.4)	<0.001
Nocturnal cough last 12 months	1233 (39.4)	726 (42.8)	507 (35.4)	<0.001
<b>Rhinitis</b>				
Sneezing, runny or blocked nose ever	1267 (40.5)	717 (42.3)	550 (38.4)	0.017
Sneezing, runny or blocked nose in last 12 months	844 (26.9)	503 (29.7)	341 (23.8)	<0.001
Rhinoconjunctivitis in last 12 months	570 (18.2)	378 (22.3)	192 (13.4)	<0.001
Interference with activities in last 12 months	573 (18.3)	353 (20.8)	220 (15.4)	0.044
Hay fever ever	952 (30.4)	593 (35.0)	359 (25.1)	<0.001
<b>Eczema</b>				
Itchy rash ever	868 (27.7)	508 (30.0)	360 (25.1)	0.003
Itchy rash in last 12 months	633 (20.2)	381 (22.5)	252 (17.6)	<0.001
Itchy flexural areas	493 (15.7)	303 (17.9)	190 (13.3)	<0.001
Clearance of rash in last 12 months	420 (13.4)	239 (14.1)	181 (12.6)	0.013
Interference with sleep in last 12 months	407 (13.0)	261 (15.4)	146 (10.2)	0.036
Eczema ever	769 (24.5)	479 (28.2)	290 (20.3)	<0.001

**Table 3** Clinical features of asthma in adolescents with asthma symptoms ('wheezing in the last 12 months',  $n = 422$ )

	Total $n$ (%)	Female $n$ (%)	Male $n$ (%)	$P$ value
Wheezing episodes in last 12 months				
1–3	300 (71.1)	185 (72.3)	115 (69.3)	0.566
4–12	74 (17.5)	44 (17.2)	30 (18.1)	0.815
>12	48 (11.4)	27 (10.5)	21 (12.7)	0.506
Sleep disturbance episodes in last 12 months				
None	88 (20.9)	40 (15.6)	48 (28.9)	0.001
<1/week	234 (55.5)	153 (59.8)	81 (48.8)	0.027
≥1/week	100 (23.7)	63 (24.6)	37 (22.3)	0.584
Speech affected in last 12 months	218 (51.7)	139 (54.3)	79 (47.6)	0.178
Asthma ever	150 (35.5)	89 (34.8)	61 (36.7)	0.678
Exercise-induced wheezing in last 12 months	242 (57.3)	154 (60.2)	88 (53.0)	0.147
Nocturnal cough in last 12 months	283 (67.1)	174 (68.0)	109 (65.7)	0.622
Peak flow recordings (% predicted)				
>80%	381 (90.3)	227 (88.7)	154 (92.8)	
50–80%	40 (9.5)	29 (11.3)	11 (6.6)	0.087*
<50%	1 (0.2)	0	1 (0.6)	

\* Fisher's exact.

18.9–21.7) of all the adolescents reported that they had had pruritic lesions in the last 12 months, and about 13% reported that their lesions interfered with their sleep. Again, girls were more frequently affected than boys.

#### Details of respiratory symptoms and respiratory function in adolescents with probable current asthma

Of the 422 adolescents reporting wheezing episodes in the last 12 months (current asthma), most (71.1%) had had only 1–3 episodes (Table 3). However, almost 12% reported more than 12 episodes and only 21% of the adolescents reported not waking up during the night because of respiratory symptoms in

the previous 12 months. Furthermore, a high proportion (52%) reported episodes of wheezing that interfered with speech, 57% had had wheezing episodes during or after physical exercise and 67% reported dry cough during the night, not associated with respiratory infections. Finally, PEF recordings showed that almost 10% had a moderate degree of obstruction and 1% had severe obstruction (Table 3), suggesting a prevalence of confirmed current asthma of 1.3%.

#### Influence of rhinitis symptoms upon asthma symptoms

Among the 422 adolescents with current asthma, the presence of rhinitis in the last 12 months was associated with a trend towards a higher number of episodes of nocturnal cough ( $P = 0.084$ , Fisher's exact; Table 4). Having current rhinitis symptoms increased the risk of having a high number (>12) of wheezing episodes by two-fold and the risk of having nocturnal episodes of dry cough by about three-fold (OR 3.37).

#### Risk factors for asthma

Using univariate analysis, the presence of symptoms of rhinitis in the previous 12 months, a history of eczema ever, the type of home cooling system, excessive intake of paracetamol and the presence of a dog at home were significantly associated with the presence of asthma (data not shown). However, logistic regression analysis only confirmed rhinitis, eczema, a split air-conditioning (AC) type of cooling system and high intake of paracetamol (more than once per month) as significant risk factors (Table 5). ROC analysis showed that the logistic model had an acceptable discriminatory capacity (ROC 0.735, 95%CI for true area 0.709–0.760, a maximal sensitivity of 73.5% and specificity of 65.2% for a threshold value of 0.094).

**Table 4** Associations between the presence of rhinitis in the last 12 months and clinical asthma parameters in adolescents with asthma symptoms (wheezing episodes in the last 12 months,  $n = 422$ )

	Rhinitis in last 12 months		OR (95%CI)*	$P$ value
	Yes	No		
Wheezing episodes in last 12 months				
0	1	0		
1–3	166	133	1	
4–12	42	32	1.05 (0.63–1.76)	0.848
>12	35	13	2.16 (1.10–4.24)	0.026
Sleep disturbance episodes in last 12 months				
0	43	45	1	
<1/week	136	98	1.45 (0.89–2.38)	0.137
≥1/week	65	35	1.94 (1.08–3.49)	0.026
Nocturnal cough in last 12 months				
No	53	86	1	
Yes	191	92	3.37 (2.21–5.14)	<0.001
Peak flow recordings (% predicted)				
>80%	216	165	1	
50–80%	27	13	1.65 (0.83–3.28)	0.191
<50%	1	0		

\* For each categorical variable, the 'normal' situation was defined as the reference category and odds were estimated for the other categories against the reference category.  
OR = odds ratio; CI = confidence interval.

## DISCUSSION

This was the first study on asthma prevalence in Angolan adolescents, and it yielded a value of 13.4%, with no statistically significant differences between boys and girls; 9% of asthma patients had moderate bronchial obstruction. The prevalence of rhinitis was 27%, and that of eczema was 20%; both were more prevalent in girls. Rhinitis was associated with more symptomatic asthma. Rhinitis and eczema, use of a split AC system for home cooling and frequent intake of paracetamol were significantly associated with an increased risk of asthma.

We followed the ISAAC methodology in a random sample of more than 3000 adolescents, obtaining a very high response rate (94%), and used the question on 'wheezing episodes in the last 12 months' for the diagnosis of current asthma, as it is known to have high sensitivity for the purpose.<sup>10,11</sup> The prevalence of asthma in our study (13.4%) is in the mid-range of values observed in the ISAAC study, which varied between 3.4 (Albania) and 31.2% (UK)<sup>2</sup> in Phase III, and is similar to the mean of African prevalence values (14.5%).<sup>2,12</sup> In Africa, asthma prevalence in Angola is higher than in Cameroon (5.7%) or the Democratic Republic of Congo (7.5%);<sup>12,13</sup> it is similar to that in Mozambique (13.3%),<sup>14</sup> but lower than that in South Africa (Cape Town 20.3%, Polokwane 18.0%), or Reunion Island (21.5%).<sup>12,13</sup> As these studies used the same questionnaire, genetic, environmental or lifestyle differences may account for the discrepancies observed.<sup>13</sup> However, we may have underestimated asthma prevalence, as some adolescents were unfamiliar with the concept of 'wheezing' and symptom recognition may be poor or not well accepted.<sup>14</sup> The prevalence of nocturnal cough in our study was higher than that in most African countries,<sup>13-15</sup> although it is likely that it was not always associated with asthma.

The prevalence of current rhinoconjunctivitis (18.2%) places Angola in the middle range of values for African countries, close to the mean prevalence (18.1%) in the top one third of participating countries.<sup>2,13,16</sup> In Africa, it is lower than in the Ivory Coast (27.6%) or Congo Brazzaville (33.3%),<sup>13</sup> but is higher than in Cameroon (8.9%) or Ethiopia (9.9%),<sup>13</sup> suggesting that the described relationship between income per capita and the prevalence of rhinoconjunctivitis<sup>16</sup> may not apply. One third of the adolescents reported having ever experienced hay fever, but this suggests that symptoms may have been overestimated because the term 'hay fever' is hard to understand in regions without a clear pollen season, as in Luanda.

The prevalence of current eczema in our study (20.2%) is higher than that observed in most African countries,<sup>13</sup> and much higher than the mean world prevalence of 7.3%,<sup>2,12,17</sup> although it is lower than in various Asian and South American countries.<sup>17</sup> In the

ISAAC study, the highest prevalence of eczema came from scattered areas, including some in Scandinavia and Africa that were not among areas with the highest asthma prevalence.<sup>18</sup> Luanda seems to fit this pattern for reasons that remain to be ascertained. Although eczema is a significant public health problem in developing countries,<sup>17</sup> it is possible that non-eczema-related manifestations may have been reported, as observed in other studies.<sup>14</sup>

We further characterised the clinical aspects of adolescents with bronchial asthma. Almost 12% reported more than 12 episodes of wheezing in the previous year, and almost a quarter had frequent sleep disturbance episodes. Furthermore, a high percentage (52%) had episodes of wheezing that interfered with speech, as has also been reported in other countries.<sup>5,7,12-15</sup> The presence of rhinitis was associated with more episodes of nocturnal cough and wheezing. Finally, almost 10% had a moderate degree of bronchial obstruction. Our results show that a high proportion of adolescents with asthma in Luanda are symptomatic.

We identified disease-related risk factors for the presence of asthma. In the total sample of adolescents, rhinitis increased the risk of having asthma by almost five fold, as reported in other countries.<sup>19-22</sup> Rhinitis is a known risk factor for asthma.<sup>23</sup> We also identified eczema as another risk factor, in accordance with reports showing a relationship between the early onset of atopic eczema and subsequent respiratory disease in schoolchildren.<sup>24,25</sup>

We also identified environmental risk factors for asthma. Using a split AC system was a risk factor, possibly because cleaning these devices is difficult, which may lead to the accumulation of allergens and other substances.<sup>26</sup> In China, air conditioning systems are also significantly associated with asthma in schoolchildren,<sup>27</sup> although these systems may protect against traffic-related exposures at home, as reported in Singaporean children.<sup>28</sup>

Finally, a high frequency of paracetamol intake was a risk factor for asthma in our study, which is in agreement with global ISAAC findings.<sup>29,30</sup> This has also been described as a risk factor for rhinoconjunctivitis and eczema in a setting of multimorbidity,<sup>30</sup> probably due to various mechanisms.<sup>31</sup> In Angola, this association may be due to paracetamol being frequently taken not only for febrile respiratory problems, but also for malaria.

Our study had various limitations. It was based on self-reports of symptoms and is therefore subject to various types of bias, although the ISAAC approach ensures that reported symptoms significantly reflect the clinical situation.<sup>32</sup> Some adolescents were not familiar with some of the terms used in the questionnaire, as has been observed in some other ISAAC studies. Another source of bias may have been the fact that all children were from urban areas of the

**Table 5** Risk factors for probable asthma (wheezing in last 12 months)

Risk factors	Total n (%)	Positive wheezing in last 12 months n (%)	No wheezing in last 12 months n (%)	OR (95%CI)* logistic regression	P value
Rhinitis in last 12 months					
No	2284 (73.1)	178 (42.2)	2106 (77.8)	1	
Yes	844 (26.9)	244 (57.8)	600 (22.2)	4.81 (3.89–5.96)	<0.001
Eczema ever					
No	2359 (75.4)	235 (55.7)	2124 (78.5)	1	
Yes	769 (24.6)	187 (44.3)	582 (21.5)	2.90 (2.35–3.59)	<0.001
Cooking fuel used at home					
Electricity					
No	2876 (91.9)	383 (90.8)	2493 (92.1)	1	
Yes	252 (8.1)	39 (9.2)	213 (7.9)	1.19 (0.83–1.71)	0.336
Gas					
No	2 (0.1)	0	2 (0.1)	—	0.576
Yes	3126 (99.9)	422 (100)	2704 (99.9)		
Coal					
No	2832 (90.6)	377 (89.3)	2455 (90.8)	1	
Yes	295 (9.4)	45 (10.7)	250 (9.2)	1.17 (0.84–1.64)	0.353
Other					
No	3128 (100)	422 (100)	2706 (100)	—	—
Yes	0	0	0		
Indoor home cooling system					
Split air conditioner					
No	1851 (59.2)	220 (52.1)	1631 (60.3)	1	
Yes	1277 (40.8)	202 (47.9)	1075 (39.7)	1.39 (1.13–1.71)	0.002
Window air conditioner					
No	2472 (79.0)	347 (82.2)	2125 (78.5)	1	
Yes	656 (21.0)	75 (17.8)	581 (21.5)	0.79 (0.61–1.03)	0.083
Fan					
No	1690 (54.1)	244 (57.8)	1446 (53.5)	1	
Yes	1436 (45.9)	178 (42.2)	1258 (46.5)	0.84 (0.68–1.03)	0.096
Other					
No	3128 (100)	422 (100)	2706 (100)	—	—
Yes	0	0	0		
None					
No	3034 (97.0)	410 (97.2)	2624 (97.0)	1	
Yes	94 (3.0)	12 (2.8)	82 (3.0)	0.94 (0.51–1.73)	0.834
Frequency of paracetamol intake					
Never	442 (14.1)	39 (9.2)	403 (14.9)	1	
≥once/year	1289 (41.2)	175 (41.5)	1114 (41.2)	1.62 (1.13–2.34)	0.009
≥once/month	1396 (44.6)	208 (49.3)	1188 (43.9)	1.81 (1.26–2.59)	0.001
Number of siblings					
Mean ± SD	4.5 ± 2.7	4.5 ± 2.8	4.5 ± 2.7	—	0.850 <sup>†</sup>
Median (amplitude)	4 (0–24)	4 (0–17)	4 (0–24)		
Frequency of passage of trucks in front of home					
Never	374 (12.0)	40 (9.5)	334 (12.3)	1	
Seldom	1163 (27.2)	150 (35.5)	1013 (37.4)	1.236 (0.85–1.79)	0.261
Frequently in the day	1051 (33.6)	147 (34.8)	904 (33.4)	1.36 (0.94–1.97)	0.106
Almost the whole day	539 (17.2)	85 (20.1)	454 (16.8)	1.56 (1.05–2.34)	0.029
Pets at home					
Cat					
No	2626 (84.0)	348 (82.5)	2278 (84.2)	1	
Yes	502 (16.0)	74 (17.5)	428 (15.8)	1.13 (0.86–1.49)	0.371
Dog					
No	1317 (42.1)	159 (37.7)	1158 (42.8)	1	
Yes	1811 (57.9)	263 (62.3)	1548 (57.2)	1.24 (1.00–1.53)	0.048
Cat and dog					
No	2788 (89.1)	371 (87.9)	2417 (89.3)	1	
Yes	340 (10.9)	51 (12.1)	289 (10.7)	1.15 (0.84–1.58)	0.388
Smoking at home					
Mother					
No	3043 (97.3)	406 (96.2)	2637 (97.5)	1	
Yes	85 (2.7)	16 (3.8)	69 (2.5)	1.51 (0.87–2.62)	0.145
Father					
No	2878 (92.0)	382 (90.5)	2496 (92.2)	1	
Yes	250 (8.0)	40 (9.5)	210 (7.8)	1.25 (0.87–1.78)	0.226
Number of smokers >1					
No	2668 (85.3)	352 (83.4)	2316 (85.6)	1	
Yes	460 (14.7)	70 (16.6)	390 (14.4)	1.18 (0.89–1.56)	0.241

Table 5 (continued)

Risk factors	Total n (%)	Positive wheezing in last 12 months n (%)	No wheezing in last 12 months n (%)	OR (95%CI)* logistic regression	P value
BMI					
Normal weight, kg	714 (44.6)	187 (44.3)	554 (44.7)	1	
Mean BMI $\pm$ SD	20.4 $\pm$ 1.5	20.4 $\pm$ 1.5	20.4 $\pm$ 1.5		
Underweight, kg	854 (51.4)	212 (50.2)	642 (51.9)	0.978 (0.78–1.23)	0.850
Mean BMI $\pm$ SD	16.7 $\pm$ 1.4	16.8 $\pm$ 1.6	16.6 $\pm$ 1.3		
Overweight, kg	65 (3.9)	23 (35.4)	42 (3.4)		
Mean BMI $\pm$ SD	28.3 $\pm$ 3.3	28.1 $\pm$ 3.1	28.4 $\pm$ 3.4	1.62 (0.95–2.77)	0.076
Obese	0	0	0	—	

\* For each categorical variable, the 'normal' situation was defined as the reference category and odds were estimated for the other categories against the reference category.

† Student's t-test.

OR = odds ratio; CI = confidence interval; SD = standard deviation; BMI = body mass index.

Luanda Province and from relatively wealthy families. Further studies should also incorporate adolescents from poorer, rural areas. In addition, we could not use the ISAAC video for comparison with the written questionnaire, and so may have missed some adolescents with asthma who failed to identify symptoms on the questionnaire but would have recognised them on the video.<sup>33</sup> Some potentially important risk factors, such as family history of asthma, other allergies or sensitisation to aeroallergens, were not included in our analysis, which may have impaired comparisons with similar studies in other populations. Although the ISAAC questionnaire on environmental exposure has been validated, the level of detail may not be sufficient for some of the risk factors, such as exposure to traffic fumes or the type of cooking (i.e., open fire cooking, which is associated with an increased risk of asthma<sup>34</sup>). Finally, the cross-sectional design of the study did not allow the clarification of the interrelationships between different diseases in terms of complex patterns of multimorbidity.<sup>35</sup>

## CONCLUSION

Our results demonstrate that asthma and other allergic diseases are a public health problem in Luanda, and also that a high proportion of adolescents with asthma are frequently symptomatic but are not treated by physicians. It is therefore crucial to develop prevention and management plans as well as to increase accessibility to health care to adequately deal with these problems.

## Acknowledgements

The authors would like to thank all the Directory Boards of all schools involved in the study, and all the adolescents and their parents/guardians.

Questionnaire copies were supplied by AstraZeneca, Anpola, Luanda, Angola, and Merck Sharp & Dohme Angola, Luanda, Angola. Peak flow meters were supplied by GlaxoSmithKline, Anpola, Luanda, Angola. No drug company had any input in the design or implementation of the study.

Conflicts of interest: OL, FQ, JMRG and JRP have no conflicts of

interest and were not funded. MA has received support to attend international congresses from Merck Sharp & Dohme and from AstraZeneca. LTB has received support to attend European Academy of Allergy and Clinical Immunology congresses from Vitoria Laboratories (Lisbon, Portugal) and Menarini, Wincersh, UK; and has been paid lecture fees by Novartis (Basel, Switzerland), AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme and Menarini.

## References

- 1 Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1269–1278.
- 2 Asher M I, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
- 3 Anandan C, Nurmatov U, Van Schayck O C P, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65: 152–167.
- 4 International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Phase Three Manual. Auckland, New Zealand: ISAAC, 2000. <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf>. Accessed February 2017.
- 5 Rosado-Pinto J. ISAAC—20 anos em Portugal. *Acta Ped Port* 2011; 42 (Suppl II): S35–S37.
- 6 International Study of Asthma and Allergies in Childhood. ISAAC tools. Auckland, New Zealand: ISAAC, 2015. <http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=ttools1>. Accessed February 2017.
- 7 Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2007; 62: 247–258.
- 8 Boaventura C M, Amuy F F, Franco J H, et al. Peak expiratory flow rate reference values in students. *Arq Med ABC* 2007; 32 (Suppl 2): S30–S34.
- 9 de Onis M, Onyango A W, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 660–667.
- 10 Asher M I, Keil U, Anderson H R, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483–491.
- 11 Wandalsen N, Gonzalez C, Wandalsen G, Sole D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 199–205.
- 12 Mallol J, Crane J, Von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in

- Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol* 2012; 41: 73–85.
- 13 Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy* 2007; 62: 247–258.
  - 14 Mavale-Manuel S, Joaquim O, Macome C, et al. Asthma and allergies in schoolchildren of Maputo. *Allergy* 2007; 62: 265–271.
  - 15 Zar H, Ehrlich R, Workman L, Weinberg E. The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 560–565.
  - 16 Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson H R, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123–148.
  - 17 Odhiambo J A, Williams H C, Clayton T O, Robertson C F, Asher M I, ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1251–1258.
  - 18 Beasley R; ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232.
  - 19 Georgy V, Fahim H I, El-Gaafary M, Walters S. Prevalence and socio-economic associations of asthma and allergic rhinitis in northern Africa. *Eur Respir J* 2006; 28: 756–762.
  - 20 Mavale-Manuel S, Alexandre F, Duarte N, Albuquerque O, Scheinmann P, Blic J. Risk factors for asthma among children in Maputo (Mozambique). *Allergy* 2004; 59: 388–393.
  - 21 Brescianini S, Brunetto B, Iacovacci P, et al. Prevalence of self-perceived allergic diseases and risk factors in Italian adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 578–584.
  - 22 Garcia E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodriguez-Martinez C E, Sarmiento L, Satizabal C L. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6–7 and 13–14 yr old in Bogotá, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 307–314.
  - 23 Guerra S, Sherrill D L, Martinez F D, Barbee R A. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419–425.
  - 24 Anderson H R, Bland J M, Peckham C S. Risk factors for asthma up to 16 years of age. Evidence from a national cohort study. *Chest* 1987; 91 (Suppl): 127S–130S.
  - 25 Ballardini N, Bergström A, Böhme M, et al. Infantile eczema: prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 594–596.
  - 26 Liu Z, Bai Y. Detection of dermatophagoides farinae in the dust of air conditioning filters. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 85–90.
  - 27 Tang S P, Liu Y L, Wang S B, et al. Trends in prevalence and risk factors of childhood asthma in Fuzhou, a city in Southeastern China. *J Asthma* 2015; 52: 10–15.
  - 28 Zuraimi M S, Tham K W, Chew F T, Ooi P L, Koh D. Home air-conditioning, traffic exposure, and asthma and allergic symptoms among preschool children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: e112–e118.
  - 29 Beasley R W, Clayton T O, Crane J, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International study of asthma and allergies in childhood phase three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 171–178.
  - 30 Newson R B, Shaheen S O, Chinn S, Burney P G. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J* 2000; 16: 817–823.
  - 31 Eneli I, Sadri K, Camargo C, Jr, Barr R G. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence. *Chest* 2005; 127: 604–612.
  - 32 Flohr C, Weinmayr G, Weiland S K, et al. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol* 2009; 161: 846–853.
  - 33 Crane J, Mallol J, Stewart A, Asher M I, on behalf of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase I Study Group. *Eur Respir J* 2003; 21: 455–461.
  - 34 Wong G W, Brunekreef B, Ellwood P, et al. Cooking fuels and prevalence of asthma: a global analysis of phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Lancet Respir Med* 2013; 1: 386–394.
  - 35 Pinart M, Benet M, Annsei-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 131–140.

## RESUME

**CONTEXTE :** Les rares études épidémiologiques sur l'asthme et les maladies allergiques réalisées en Afrique ont montré que leur prévalence était élevée ou croissante. Aucune de ces études n'a été réalisée en Angola.

**OBJECTIF :** Déterminer la prévalence de l'asthme et des autres maladies allergiques chez les adolescents Angolais.

**SCHEMA :** Étude descriptive, d'observation, transversale, avec la méthode International Study of Asthma and Allergies in Childhood, dans la province de Luanda, Angola, chez des adolescents âgés de 13 et 14 ans. Vingt-trois (12%) écoles publiques ont été sélectionnées au hasard. Les données ont été analysées avec le logiciel Statistical Package for the Social Sciences version 22.0.

**RÉSULTATS :** Au total, 3128 adolescents ont été inclus.

La prévalence de l'asthme (wheezing au cours des 12 derniers mois) a été de 13,4%. La prévalence de la rhinite (éternuements, rhinorrhée ou nez bouché au cours des 12 derniers mois) a été de 27% et celle de l'eczéma (lésions prurigineuses de la peau au cours des 12 derniers mois) a été de 20%, les deux étant plus prévalents chez les filles. La rhinite a été associée à un plus grand nombre d'épisodes de toux nocturne chez les adolescents atteints d'asthme. La rhinite et l'eczéma, les systèmes de climatisation split-type et la prise fréquente (plus d'une fois par mois) de paracétamol ont été associés à un risque plus élevé d'avoir de l'asthme.

**CONCLUSION :** L'asthme et les maladies allergiques associées sont un problème de santé publique chez les adolescents de Luanda. Des mesures de prévention et de lutte devraient être mises en œuvre.

## RESUMEN

**MARCO DE REFERENCIA:** Algunas investigaciones epidemiológicas realizadas en África sobre el asma y las enfermedades alérgicas han puesto en evidencia que la prevalencia es alta o tiende a aumentar. Ningún estudio sobre este tema se ha llevado a cabo en Angola.

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en los adolescentes angoleños.

**MÉTODO:** Se concibió un estudio transversal descriptivo observacional con base en el diseño del estudio internacional, International Study of Asthma and Allergies in Childhood, con adolescentes de 13 y 14 años de edad de Luanda, en Angola. Se escogieron de manera aleatoria 23 escuelas públicas (12%). Los datos se analizaron con la versión 22.0 del programa estadístico informático, Statistical Package for the Social Sciences.

**RESULTADOS:** Se incluyeron en el estudio 3128

adolescentes. La prevalencia se definió por la presencia de signos en los últimos 12 meses. La prevalencia de asma fue 13,4% (sibilancias). La prevalencia de rinitis fue 27% (estornudos, rinorrea u obstrucción nasal) y la de eccema fue 20% (lesiones cutáneas pruriginosas); ambas entidades fueron más frecuentes en las niñas. La rinitis se asoció con un mayor número de episodios de tos nocturna en los adolescentes con asma. Se observó que existía una relación entre la presencia de rinitis y eccema, el sistema de aire acondicionado modular con varias unidades y la ingesta frecuente de paracetamol (más de una vez al mes) y un mayor riesgo de padecer asma.

**CONCLUSIÓN:** El asma y las enfermedades alérgicas afines en los adolescentes de Luanda representan un problema de salud pública. Es preciso adoptar medidas preventivas y de control.





**Allergologia et  
immunopathologia**  
Sociedad Española de Inmunología Clínica,  
Alergología y Asma Pediátrica  
[www.elsevier.es/ai](http://www.elsevier.es/ai)



ORIGINAL ARTICLE

## Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study

Margarete Arrais<sup>a,b</sup>, Ofélia Lulua<sup>a</sup>, Francisca Quifica<sup>a</sup>, José Rosado-Pinto<sup>c</sup>, Jorge M.R. Gama<sup>d</sup>, Miguel Brito<sup>b,e</sup>, Luis Taborda-Barata<sup>f,g,h,i</sup>

<sup>a</sup> Department of Pulmonology, Military Hospital, Luanda, Angola

<sup>b</sup> CISA – Health Research Center of Angola, Caxito, Bengo, Angola

<sup>c</sup> Department of Immunoallergology, Hospital da Luz, Lisbon, Portugal

<sup>d</sup> Centre of Mathematics and Applications, Faculty of Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>e</sup> Health and Technology Research Center (H&TRC), Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal

<sup>f</sup> Department of Allergy & Clinical Immunology, Cova da Beira University Hospital Centre, Covilhã, Portugal

<sup>g</sup> CICS- Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>h</sup> CACB – Clinical Academic Center of Beiras, Portugal

Received 6 July 2019; accepted 17 October 2019

### KEYWORDS

Angola;  
Allergens;  
Asthma;  
Atopy;  
Sensitisation;  
Skin prick tests.

### Abstract

**Introduction and Objectives:** In Africa, few studies of sensitisation profiles have been performed in children or adolescents and, in Angola, there are none. The objectives of the present study were to assess the sensitisation profile of Angolan schoolchildren and to determine the relationship between that pattern, sociodemographic factors, asthma and other allergic diseases.

**Materials and Methods:** Cross-sectional, observational study in 5-14-year-old children, performed between September and November 2017, in the Province of Bengo, Angola. Five schools (15%) were randomly selected in the geographical area of the study: three from an urban area, and two from a rural area. Data were collected using the Portuguese versions of the ISAAC questionnaires for children and adolescents, regarding asthma, rhinitis and eczema. Skin prick tests (SPT) were performed with a battery of 12 aeroallergens. Stools were assessed for the presence of helminths. Descriptive statistics were used, as well as univariate calculation of odds ratios.

**Results:** Sensitisation to aeroallergens was low (8%) and most sensitised children were asymptomatic. Most frequent sensitisations involved house dust mites, cockroach or fungi, and a high proportion of children (78.1%) were monosensitised. No relationship was detected between sensitisations and asthma, rhinitis or eczema. Place of residence, gender, age or helminthic infection did not affect the probability of having positive SPTs.

\* Corresponding author at: CICS-Health Sciences Research Centre, Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Avenida Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, Portugal.

E-mail address: [tabordabarata@fcsaude.ubi.pt](mailto:tabordabarata@fcsaude.ubi.pt) (L. Taborda-Barata).

<https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

0301-0546/© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEICAP.

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. Allergol Immunopathol (Madr). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

**Conclusions:** The most frequent sensitisations in children from Bengo Province in Angola involve house dust mites, followed by cockroach and fungi. No relationship was found between atopic sensitisation and asthma or other allergic diseases.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEICAP.

## Introduction

The prevalence of asthma, rhinitis and eczema has been increasing, particularly in children<sup>1</sup> and the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) confirmed this trend when two timepoints were compared, at least for some age groups.<sup>2</sup> A high proportion of these diseases is associated with atopy,<sup>3</sup> with sensitisation profiles varying according to geoclimatic and socioeconomic factors, among others.<sup>4,5</sup> Worldwide, there are some aeroallergens that are more frequently associated with allergic diseases in schoolchildren and adolescents, and these include dust mites, fungi, and cockroach, with geographical variations,<sup>5,6</sup> although in areas such as the USA and Europe, sensitisation to various pollens is also relevant.<sup>5,7</sup> Furthermore, some sensitisations may be actual risk factors for the development and severity of allergic diseases.<sup>5,8</sup>

In Africa, few studies of general sensitisation profiles have been performed, namely in children or adolescents. These include a study performed in Zimbabwe, in 650 allergic urban individuals, using a panel of 20 aeroallergens for skin prick tests (SPT), and which showed that the most prevalent sensitisations were to mites and grass pollens.<sup>9</sup> However, the study involved individuals with a very broad age range, from one to 65 years and there was no discrimination of sensitisations according to age. Three other studies were performed in South Africa. One of these involved children, and showed that the most common sensitisations were to dust mites, Timothy grass and cat dander.<sup>10</sup> However, this study only involved children with atopic dermatitis and results were based on specific IgE results and not on SPT results. The second study involved adolescents from urban areas, and showed that most common sensitisations were to mites and cockroach.<sup>11</sup> A related study showed similar results and an urban-rural difference in sensitisations in children.<sup>12</sup> However, these two studies only involved Xhosa children and adolescents. Another study was performed in Uganda, involving a cohort of children that were studied at three and nine years of age and it also showed a similar pattern of sensitisations.<sup>13</sup> There are also a few studies that only focused on the prevalence of sensitisation to the most common aeroallergens such as dust mites and/or cockroach. These include a study performed in rural and urban 6–15 year-old schoolchildren in Ghana, which used SPT with house dust mites and cockroach, and showed a prevalence of sensitisation of 13.6% and 10.8% to these allergens, respectively,<sup>14</sup> and another study carried out in 13–14 year old adolescents in Nigeria, which used SPT with mites, cockroach, mould, cat and mouse epithelia, and showed that mites and cockroach were the most prevalent ones, partic-

ularly in asthmatic adolescents.<sup>15</sup> Other, very few, studies, were carried out in adults.<sup>16,17</sup>

It is clear that there are very few studies carried out at different latitudes, in Africa, in terms of sensitisation profiles and their relationship with allergic diseases. Furthermore, there are very few studies using a broad panel of aeroallergens for testing sensitisations, in children or adolescents. Finally, in Angola, there are no previously published studies in this context. Thus, the objectives of the present study were to assess the sensitisation profile of Angolan schoolchildren and to determine the relationship between such a pattern and sociodemographic factors as well as the expression of allergic diseases.

## Methods

### Study area and population

This study was performed in the Province of Bengo, in Caxito (urban) and Úcuá (rural) areas, with the support of the Centro de Investigação de Saúde em Angola (CISA).

The climate is tropical, semi-dry, with annual relative temperatures between 22 and 32 °C.

The area under study is included in the CISA's Health and Demographic Surveillance System (HDSS), which comprises 4700 km<sup>2</sup>, corresponding to a population of around 60,000 inhabitants.<sup>18</sup>

### Study design

This was a cross-sectional, observational study in 5-14-year-old children, performed between September and November 2017. Five schools (15%) were randomly selected out of a total of 33 schools in the geographical area of the study: three were selected from an urban area, and two from a rural area.

### Sample

All schoolchildren within the adequate age range were invited to participate in the study via an information letter sent to their parents. Children with suspected infectious lung disease or other chronic infectious disease were excluded upon medical examination. All children whose parents did not consent to participate in the study were also excluded. The sample size was calculated with a 95% confidence interval and a margin of error not above 3%, considering a population of around 17,873 5-14-year-old children included in CISA's HDSS, and on the basis of two pre-

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study<sup>3</sup>

vious ISAAC-formatted studies on the prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in 6–7-year-old children<sup>19</sup> and 13–14-year-old adolescents<sup>20</sup> from Luanda, Angola, as well as on a possible prevalence of atopy of around 25%.<sup>13</sup> This yielded a recommended sample size of 1008 children.

### Data collection

#### Written questionnaires

Data were collected using the Portuguese version of the ISAAC questionnaires for children and adolescents,<sup>21</sup> which contain questions about asthma, rhinitis and eczema symptoms. The ISAAC Phase III environmental exposure and risk factor questionnaire was also used.<sup>22</sup> All questions were answered and explanations were given in a standardised fashion, in Portuguese, by a specifically trained team of researchers, with the collaboration of the parents or guardians, in the presence of the children.

#### Definitions

In accordance with the ISAAC phase III protocol, current asthma was defined as the presence of wheezing episodes in the previous 12 months, current rhinitis was recorded for sneezing, rhinorrhoea or nasal obstruction, not associated with flu, in the previous 12 months, and eczema was defined as the presence of itchy skin lesions which waxed and waned in the previous 12 months.<sup>21</sup> Atopy was defined by positive SPT.<sup>23</sup> Atopic monosensitisation was defined by positive SPT to a single aeroallergen, and polysensitisation by positive SPT to two or more non-related (or not obviously related) aeroallergens.<sup>32</sup> Helminthic infection was defined by the presence of helminth adult worms, worm segments, eggs or larvae in stools.<sup>24</sup>

#### Allergen SPT

SPT (LETI Laboratories, Barcelona, Spain) were performed by a team with training and experience in this type of test, and in accordance with the standardised procedure of the European Academy for Allergology and Clinical Immunology.<sup>25</sup> A battery of 12 aeroallergens was used (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, grass mix, weed mix, *Aspergillus* species, *Cladosporium* species, *Mucor mucedo*, *Alternaria alternata*, cockroach mix, dog and cat epithelia). Histamine dihydrochloride (10 mg/ml) was used as a positive control, and allergen diluent control was used as a negative control. A small drop of each allergen extract was placed, in duplicate, on the volar aspect of the forearms, and subsequently pricked through using a metal lancet (Stallergènes, Antony, France). The longest diameter of each wheal was measured after 15 min. Wheals with a diameter at least 3 mm greater than that of the negative control were regarded as positive.

### Analysis of parasitic infection

#### Stool examinations

A sample of faeces from each child was obtained for assessment of the presence of helminths as adult worms, worm segments, eggs and larvae. Samples were processed by the ParasiTrap<sup>®</sup> concentration method (ParasiTrap Fixsepar Eco System, VWR international GmbH, Germany)

and by the quantitative Kato-Katz<sup>®</sup> (Sterlitech kit KatoKatz Method, Kent, Washington, USA) method, for detecting *Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuria*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis*, *Hymenolepis nana* and *Schistosoma mansoni*. Slides were observed independently by two technicians between 30 min and two hours after being processed, in accordance with WHO recommendations.<sup>24</sup>

#### Ethical considerations

This study was approved by the Ethics Committees of the Ministry of Health of Angola and the University of Beira Interior. It was also approved by the Directors of the selected schools. A written, informed consent form was also signed by parents / guardians of all participating children, which was sent to them two days prior to data collection. All children with symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema were referred to a pulmonology outpatient clinic, and simple aeroallergen eviction measures were given to parents of children with positive SPT. Anti-helminthic treatment (Albendazole and Praziquantel) was freely supplied to all children with clinical indication.

### Statistical analysis

Data were processed and analysed using the IBM SPSS software, version 25. Categorical variables were described using frequencies and percentages, and quantitative variables were analysed by means, standard deviations, medians, and ranges. All possible associations between variables under study and potential risk factors were studied by logistic regression, which estimated odds ratios (OR). An adjusted version of OR was also studied, taking into account some of the variables, where applicable, and adjusted OR values were only shown when Wald test p value was lower than 0.2. Wald test was regarded as statistically significant when the p-value was lower than 0.05.

## Results

### Sociodemographic data

The sample included 1023 schoolchildren aged between five and 14 years, from five randomly selected schools. This corresponded to a 99% reply rate to the invitation of participating in the study. There were slightly more boys than girls, most children were between 10 and 14 years old, and most were residing in urban areas (Table 1).

### Prevalence and pattern of allergic sensitisation

SPT to aeroallergens were positive in 82 (8.0%; 95%CI 6.5;9.9) of the 1023 children, corresponding to 92 positive tests. The most frequently observed sensitisations were due to house dust mites (70.2%), particularly *D. pteronyssinus*, cockroach (16.8%) and fungi (9.2%) (Table 2).

When we compared the prevalence of sensitisation to the most common aeroallergens between urban and rural children, no significant differences were observed, except for

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

Table 1 Sociodemographic data of study sample (n = 1023).

Parameter	N (%)
Sex	
Girls	495 (48.4)
Boys	528 (51.6)
Age range (years)	
5-9	434 (42.4)
10-14	589 (57.6)
Residence	
Urban	619 (60.5)
Rural	404 (39.5)
Maternal schooling	
No schooling	190 (18.6)
1-4 years	540 (52.8)
5-9 years	227 (22.2)
≥ to 10 years	66 (6.4)
Type of family income	
Irregular	499 (48.8)
1 parent regular	442 (43.2)
Both parents regular	82 (8)

sensitisation to *B. tropicalis*, which was more frequent in rural children (Table 3).

Regarding the sizes of the SPT wheals, for the most common aeroallergens, results showed no significant differences among dust mites or between mites and cockroach mix - *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *B. tropicalis*:

mean + SD = 3.76 + 1.15 mm; median (range) = 3 (3-7) mm or between mites and cockroach mix - mean + SD = 3.09 + 0.29 mm; median (range) = 3 (3-4) mm.

In the 82 children with a positive SPT, 64 (78.1%) were monosensitised, and 18 (21.9%) were polysensitised. The most frequent polysensitisations involved mites and cockroach (n = 8; 44.4% of polysensitised children), followed by co-sensitisation to mites and fungi (n = 6; 33.3%). This pattern was not affected by the presence of allergic disease or its type. In fact, both in children with allergic disease and in asymptomatic children, the most frequently observed polysensitisations involved co-sensitisations to mites and cockroach (n = 2; 15.4% versus n = 6; 26.1%, respectively), without significant differences.

#### Relationship between allergic sensitisation and allergic disease

Regarding the presence of allergic diseases in the 82 children with positive SPT, 11 (13.4%) had isolated asthma, 11 (13.4%) had isolated eczema, and 21 (25.6%) had isolated rhinitis. In addition, four (4.9%) children had both asthma and rhinitis, two (2.4%) had asthma and eczema. Interestingly, most sensitised children (n = 4; 54.9%) did not have any manifestations of allergic diseases. When the prevalence and pattern of sensitisation to the most common aeroallergens were compared between children with and without allergic disease, no significant differences were found (Table 4). However, a trend towards a significant increase in frequency

Table 2 Sensitisation to aeroallergens in 82 children with positive skin prick tests.

Parameter	N. of positive tests (%)
SPT	
Mites - <i>D. pteronyssinus</i> - <i>D. farinae</i> - <i>B. tropicalis</i>	92 (70.2)* 50 (54.4)# 22 (23.9)# 20 (21.7)#
Cockroach mix	22 (16.8)*
Fungi- <i>A. Alternata</i> - <i>M. mucedo</i> - <i>A. fumigatus</i> - <i>C. herbarum</i>	12 (9.2)*4 (33.3)#4 (33.3)#2 (16.7)#2 (16.7)#
Cat epithelium	3 (2.3)*
Dog epithelium Weeds pollen mix Grass pollen mix	4 (3.1)* 4 (3.1)* 0 (0.0)*

SPT- skin prick test: (\*) - relative to total number of positive tests.

(#) - relative to total number of positive tests to mites or fungi, respectively.

Table 3 Comparison of prevalence of sensitisation to the most common aeroallergens between urban and rural children.

Aeroallergens		Urban N. (%)	Rural N. (%)	OR (95%CI)	p value*
<i>B. tropicalis</i>	Yes	7 (1.1)	13 (3.2)	2.90	0.022
	No	612 (98.9)	391 (96.8)	(1.15;7.34)	
<i>D. farinae</i>	Yes	11 (1.8)	11 (2.7)	1.54	0.379
	No	608 (98.2)	393 (97.3)	(0.66;3.60)	
<i>D. pteronyssinus</i>	Yes	29 (4.7)	21 (5.2)	1.11	0.767
	No	590 (95.3)	383 (94.8)	(0.62;1.98)	
Cockroach mix	Yes	14 (2.3)	8 (2)	0.87	0.829
	No	605 (97.7)	396 (98)	(0.36;2.1)	

OR- odds ratio; 95%CI- confidence interval; \* Wald test.

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study<sup>5</sup>

Table 4 Relationship between the prevalence of sensitisation to the most common aeroallergens and prevalence of allergic diseases.

SPT	Allergic disease		N (%)	OR (95%CI)	p value*	
Sensitisation to Mites, Cockroach or Fungi	Asthma					
	Yes	Yes	11 (11.6)	84 (88.4)	1.79 (0.91;3.54) 1	0.090
		No	63 (6.8)	865 (93.2)		
	No	Yes	20 (9.0)	201 (91.0)	1.37 (0.80;2.35) 1	0.241
		No	54 (6.7)	748 (93.3)		
	Eczema					
Yes	Yes	10 (6.1)	153 (93.9)	0.81 (0.40;1.61) 1	0.555	
	No	64 (7.4)	796 (92.6)			

SPT- skin prick test; OR- odds ratio; 95%CI- confidence interval; \* Wald test.

Table 5 Relationship between mono- and poly-sensitisations to aeroallergens and allergic diseases.

Parameter	(+ SPT $\geq$ 2 aeroallergensN. (%)		(-) SPT< 2 aeroallergensN. (%)		OR (95%CI)	p value*		
	15 (1.5%)		1008 (98.5%)					
Asthma	Yes	No	1 (6.7)	14 (93.3)	94 (9.3)	914 (90.7)	11.44(0.19;11.07)	0.726
Rhinitis	Yes	No	0 (0.0)	15 (100.0)	221 (21.9)	787 (78.1)	-	0.051**
Eczema	Yes	No	4 (26.7)	11 (73.3)	159 (15.8)	849 (84.2)	1.94(0.61;6.17)1	0.261

SPT- skin prick test; OR- odds ratio; 95%CI- confidence interval; \* Wald test; \*\*Fisher's Exact Test.

of positive sensitisation tests was observed in children with asthma. Analysis of the association between the wheal size of the most common aeroallergens and specific allergic disease or being parasitised showed no significant results (data not shown). Finally, having positive SPT was not significantly predictive of having an allergic disease (asthma, rhinitis or eczema) (Table 5).

#### Factors influencing SPT

We next analysed some factors that may influence sensitisation to aeroallergens - place of residence (urban or rural), gender, age, and presence and intensity of helminthic infection (Table 6) or specific helminth types (data not shown). None of these factors were significantly associated with being sensitised to aeroallergens and this also applied to the relationship between other sociodemographic factors and atopy (data not shown).

#### Discussion

This is the first study of aeroallergen sensitisation in Angolan children and one of the few carried out in Africa. Using SPT we showed that sensitisation to aeroallergens was low and also that most sensitised children were asymptomatic.

The most frequent sensitisations involved dust mites, cockroach or fungi, and a high proportion of the children (43.9%) were polysensitised. No relationship was detected between specific sensitisations and asthma, rhinitis or eczema.

In our study, SPT to aeroallergens were only positive in 82 of the 1023 children, suggesting a prevalence of atopy of only 8.0%. This is lower than in other African regions. In a cohort study involving 1170 nine-year-old children from Entebbe, Uganda, the prevalence of positive SPT was 25.2%<sup>13</sup>; in another study involving 600 university students living in the capital of Cameroon, Douala, SPT-based prevalence was 42.8%<sup>16</sup>; in another report in high school 15–24 year-old Xhosa adolescents, SPT-reported atopy was 32%,<sup>11</sup> and, finally, in a study performed in Zimbabwe, involving 650 urban 1–63 year-old individuals (mean age=24.7 years), around 52% were sensitised to *Dermatophagoides pteronyssinus*.<sup>9</sup> Several factors may account for these discrepancies. First of all, genetic factors specific for each population, are well known to play a part. Secondly, climatic and geographical features impact upon exposure to outdoor allergens, and differential indoor conditions may also affect sensitisation to indoor allergens.<sup>26</sup> Thirdly, although our population was mostly urban, most children frequently moved to rural regions during the weekends and holidays, to help their parents with rural chores. This was in contrast with the clearer urbanicity of volunteers in other studies. Finally, our

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

Table 6 Analysis of factors that may potentially affect sensitisation to aeroallergens.

Parameter	(+) SPT N. (%)	(-) SPT N. (%)	OR (95%CI)	p value *
Sex				
Girls	35 (42.7)	460 (48.9)	1	0.282
Boys	47 (57.3)	481 (51.1)	1.28 (0.81;2.26)	
Age range (years)				
5-9	30 (36.6)	404 (42.9)	1	0.266
10-14	52 (63.4)	537 (57.1)	1.30 (0.81;2.08)	
Residence				
Urban	44 (53.7)	575 (61.1)	1	0.187
Rural	38 (46.3)	366 (38.9)	1.35 (0.86;2.13)	
Helminth infection				
Yes	33 (40.2)	331 (35.3)	1.23 (0.77;1.95)	0.370
No	49 (59.8)	607 (64.7)	1	
N. parasites				
None	49 (59.8)	607 (64.7)	1	0.659
One	30 (36.6)	298 (31.8)	1.24 (0.77;2.00)	
Two or more	3 (3.7)	33 (3.5)	1.12 (0.33;3-80)	

SPT- skin prick test; OR- odds ratio; 95%CI- confidence interval, \* Wald test.

results might also be explained by a possibly high infection of helminthic infections in the Bengo area. However, only around 30–40 % of children were infected and there were no differences in the prevalence of positive SPT between infected and non-infected children.

The most frequently observed SPT sensitisations were to house dust mites (70.2%), particularly *D. pteronyssinus*, and cockroach and fungi (9.2%). These results are similar to those from other studies in African children, adolescents and young adults,<sup>10,11,14,27,28</sup> with some of them showing an urban-rural difference. In our study, however, we did not find any significant differences between living in urban or rural settings and SPT results, except for sensitisation to *B. tropicalis* which was more frequent in rural children, a finding similar to that found in South Africa, in a study involving 1-18-year-old children from a rural and an urban area.<sup>29</sup> Apart from climate and geography, other reasons that may underlie this situation should be ascertained.

We did not detect children sensitised to grass pollens, as was also seen in other studies in Africa. The study in 9-year-old urban Ugandan children, showed that only 1.2% and 0.8% were sensitised to Bermuda grass or other pollens, respectively.<sup>13</sup> In a Ugandan study on urban and periurban adult women, only three women reacted to Bermuda grass, and one to weed pollen mix.<sup>17</sup> However, our results are in contrast with other reports. A Nigerian study in 13–14-year-old schoolchildren, showed SPT positivity to Southern grass mix in 7–17% of children,<sup>15</sup> and another study in 1–63-year-old volunteers from Zimbabwe showed high percentages of sensitisation to pollens: 38% to *Cynodon dactylon*, 28% to maize pollen, and 26% to grass pollen mix.<sup>9</sup> Various reasons may explain the discrepancy between these studies. Firstly, grass pollens in our SPT battery (mostly of the *Pooideae* subfamily) may not be adapted to the geographical area we studied. In fact, the *Chloridoideae* and *Panicodideae* subfamilies are more frequent in Southern Africa and cross-reactivity between these subfamilies and that of *Pooideae* subfamily is low.<sup>30</sup> Secondly, different locations are asso-

ciated with contrasting climatic settings, which influence vegetation content and pollen release.<sup>31</sup> Such differences can be found between Angola and other areas of Africa. Finally, specific types of pollens also differ across regions.<sup>31</sup> Further studies should be performed with a broader range of grass pollen sub-families.

Most (56.1%) of the sensitised children were monosensitised, and of the 43.9% of children who were polysensitised, the most frequent sensitisations occurred to different types of mites, followed by mites and cockroach or mites and fungi. Few African studies mention this aspect but in two that did, contrasting results were observed. In the Uganda study in 9-year-olds, monosensitisation was 89.1%<sup>16</sup> whereas only 13.2% of university students were monosensitised, in the Cameroon study.<sup>16</sup> Overall, polysensitisations are frequent in allergic individuals, and may increase the risk of allergic multimorbidity or severity of IgE-mediated symptoms.<sup>32,33</sup> However, polysensitisation may depend upon multiple factors, including individual phenotypes of response, or other population-specific sociodemographic features, and its relevance should be based not only upon epidemiological data but also on clinical aspects.

Our study did not show any relationship between specific patterns of sensitisation, their magnitude and the presence of asthma, rhinitis or eczema. This contrasts with various studies which showed that children with allergic diseases are more frequently sensitised to aeroallergens. For instance, the study in high school Xhosa children in South Africa showed that the number of positive SPTs was positively associated with asthma and bronchial hyper-reactivity.<sup>11</sup> In another study involving 13–14-year-old Nigerian schoolchildren, positive SPTs to aeroallergens were more frequent in asthmatic than in non-asthmatic children.<sup>15</sup> In the Ugandan cohort study involving 9-year-old children, having positive SPTs significantly increased the risk of having wheeze, allergic rhinitis and eczema.<sup>13</sup> These results are in agreement with large analyses of European data which showed that

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study<sup>7</sup>

atopy increases the risk of allergic comorbidities.<sup>32</sup> However, this association may not always be found, as shown by a study performed in 242 Tanzanian schoolchildren, in which no differences in SPT reactivity were observed between asthmatic and non-asthmatic children.<sup>34</sup> In addition, a study performed in 7155 1-4-year-old rural and urban Ethiopian children showed no relationship between SPT-detected sensitisation to *D. pteronyssinus* or cockroach and the presence of wheeze.<sup>35</sup>

Our study did not show any significant association between factors such as place of residence (urban or rural), gender, age, helminthic infection and risk of being sensitised to aeroallergens. This is in contrast with various other studies in children, particularly in terms of the urban-rural axis. For instance, a study in 9-12-year-old Korean children from a rural village, a rural town and an urban city showed that the prevalence of allergic diseases and atopy was lower in children with rural, farming parents.<sup>36</sup> Another study, performed in 50 rural and 50 urban children in India showed that rural children had lower prevalence of positive SPTs, self-reported asthma and rhinitis.<sup>37</sup> Finally, a South African study in urban, peri-urban and rural Xhosa children showed that the prevalence of positive SPTs was significantly lower in rural than in urban or recently urbanised children.<sup>12</sup> Various factors may underlie the difference between these studies and our report, namely the fact that urban children in our study also had frequent and regular contact with rural settings, namely farms, since infancy and this may have decreased urban-rural differences. Furthermore, rather than simply analysing rural-urban differences on their own, such differences should always be integrated into broader living profiles including factors such as affluence, indoor exposures to fumes, number of siblings or presence of animals in the house.<sup>38,39</sup> Moreover, children in the study area (Bengo Province) resident in urban areas play outdoors for a good part of the day, in very similar conditions to those in rural areas. Furthermore, most of the children spend their school holidays in rural areas, helping family with subsistence farming.

Our study has some limitations. Firstly, the questionnaires were based on self-reporting and this may have been associated with memory bias. Secondly, part of those residing in rural areas had some limitations in understanding certain concepts in ISAAC questionnaire items, and this may have been associated with interpretation biases. Thirdly, our SPT battery may not have been capacitated to detect sensitisations to pollens in the region. This aspect should be further analysed with a broader range of pollen allergens. Another limitation is that, although we used validated ISAAC questionnaires, we did not fully study some personal and family factors (namely history of atopy) as well as various sociodemographic factors that may have interfered with sensitisation, namely number of siblings in the home, presence of animals at home or exposure to farm animals. Another limitation may have been due to the fact that we did not test specific aeroallergen-specific IgE levels, which might enrich our analysis. Finally, although our sample size was determined to have enough statistical power (1008 estimated; final 1023 children sampled), it may not have been sufficiently powered to study the influence of factors such as helminthic infections, on their own or in association with

rural or urban living and other sociodemographic features, upon atopy. In spite of these limitations, our study is part of a set of very few studies on allergen sensitisations in African children, and the first one in Angola. In terms of the relationship between helminthic infections and the presence of atopy, our study did not show any significant association. Nevertheless, this relationship is not simple, should not be regarded in isolation and the results from African studies have been inconsistent.<sup>40</sup>

In conclusion, our results have shown that most frequent sensitisations in children from Bengo Province in Angola involve house dust mites, followed by cockroach and fungi. No relationship was found between atopic sensitisation and allergic diseases, helminthic infection or other sociodemographic factors. Future studies involving a larger sample of children from other Angolan regions, as well as a broader battery of allergens and further questions on environmental and sociodemographic aspects should be implemented to better clarify profiles of atopic sensitisation and factors that influence it in African children.

### Conflicts of interest

OL, FQ, JMKG and MB have no conflicts of interest and have not been funded.

MA has received support to attend international congresses from MSD and from AstraZeneca Angola.

LTB has received support to attend EAACI congresses from Victoria Laboratories and Menarini and has been paid lecture fees by Novartis, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme and Menarini.

JRP has received support to attend EAACI congress from Roxall.

### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge all CISA staff for their support during the field work, the local administration, the directory boards of all schools involved in the study, and all the children and their parents/guardians. This work was supported by the promoters of the Centro de Investigação em Saúde de Angola—Camões - Institute for Cooperation and Language, Calouste Gulbenkian Foundation, Bengo Provincial Government and the Ministry of Health of Angola—which played no role in either the design of the study or in interpreting the findings.

We would like to thank LETI Laboratories (Porto, Portugal) for having kindly supplied the aeroallergen batteries. No drug company had any input in the design or implementation of the study.

### References

- [1]. Mösges R. The increasing prevalence of allergy: a challenge for the physician. *Clin Exp All Rev.* 2002;2:13-7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1472-9725.2002.00029.x>.
- [2]. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

- repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0), 733–3.
- [3]. Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:848–55, <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12939>.
- [4]. Oktaria V, Dharmage SC, Burgess JA, Morrison S, Giles CG, Abramson MJ, et al. Association between latitude and allergic diseases: a longitudinal study from childhood to middle-age. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110:80–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2012.11.005>.
- [5]. Charpin D, Ramadour M, Lavaud F, Raheison C, Caillaud D, de Blay F, et al. Climate and allergic sensitization to airborne allergens in the general population: data from the French Six Cities Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172:236–41, <http://dx.doi.org/10.1159/000471511>.
- [6]. Park HJ, Lee JH, Park KH, Ann HW, Jin MN, Choi SY, et al. A nationwide survey of inhalant allergens sensitization and levels of indoor major allergens in Korea. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2014;6:222–7, <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2014.6.3.222>.
- [7]. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, Calatroni A, Weir C, Sever ML, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:350–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1071>.
- [8]. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:388–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.940>.
- [9]. Westritschnig K, Sibanda E, Thomas W, Auer H, Aspöck H, Pittner G, et al. Analysis of the sensitization profile towards allergens in central Africa. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:22–7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01540.x>.
- [10]. Gray CL, Levin ME, Du Toit G. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis. *S Afr Med J*. 2017;107:904–9, <http://dx.doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i10.12418>.
- [11]. Levin ME, Muloiwira R, Motala C. Associations between asthma and bronchial hyper-responsiveness with allergy and atopy phenotypes in urban black South African teenagers. *S Afr Med J*. 2011;101:472–6.
- [12]. Steinman HA, Donson H, Kawalski M, Toerien A, Potter PC. Bronchial hyper-responsiveness and atopy in urban, peri-urban and rural South African children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:383–93, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3038.2003.00062.x>.
- [13]. Lule SA, Mpairwe H, Nampijja M, Akello F, Kabagenyi J, Namara B, et al. Life-course of atopy and allergy-related disease events in tropical sub-Saharan Africa: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:377–83, <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12719>.
- [14]. Larbi IA, Klipstein-Grobusch K, Amoah AS, Obeng BB, Wilson MD, Yazdanbakhsh M, et al. High body mass index is not associated with atopy in schoolchildren living in rural and urban areas of Ghana. *BMC Public Health*. 2011;11:469, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-469>.
- [15]. Oluwole O, Arinola OG, Falade GA, Ige MO, Falusi GA, Aderemi T, et al. Allergy sensitization and asthma among 13–14 year old school children in Nigeria. *Afr Health Sci*. 2013;13:144–53, <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v13i1.20>.
- [16]. Ngahane BHM, Noah D, Motto MN, Njankouo YM, Njock LR. Sensitization to common aeroallergens in a population of young adults in a sub-Saharan Africa setting: a cross-sectional study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:1, <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-015-01017-8>.
- [17]. Mpairwe H, Muhangi L, Ndibazza J, Tumusiime J, Muwanga M, Rodrigues LC, et al. Skin prick test reactivity to common allergens among women in Entebbe, Uganda. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene*. 2008;102:367–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.01.017>.
- [18]. Rosário EVN, Costa D, Francisco D, Brito M. HDSS Profile: The Dande Health and Demographic Surveillance System (Dande HDSS, Angola). *Int J Epidemiol*. 2017;46, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyx072>, 1094–1094.
- [19]. Arrais M, Lulua O, Quifica F, Rosado-Pinto J, Gama JMR, Taborda-Barata L. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6–7 year-old schoolchildren from Luanda, Angola. *Allergol Immunopathol*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2018.12.002>. Feb 8. Pii:5030-0546(19)30001-1.
- [20]. Arrais M, Lulua O, Quifica F, Rosado-Pinto J, Gama JMR, Taborda-Barata L. Prevalence of asthma and allergies in 13–14 year old adolescents from Luanda, Angola. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21:705–12, <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0530>.
- [21]. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. ISAAC Phase 3 Manual. Auckland, New Zealand: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf>. Accessed March 2019.
- [22]. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. <http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1>, 2015. Accessed March 2019.
- [23]. Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M, et al. Types of sensitization to aeroallergens: Definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:1–8, <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-4-16>.
- [24]. Montresor A, Crompton DWT, Hall A, Bundy D, Savioli L. Guidelines for the evaluation of soil-transmitted helminthiasis and Schistosomiasis at community level. W.H.O. 1998:1–48. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63821>
- [25]. Heinzlering L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:3, <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>.
- [26]. Kam AW, Tong WWY, Christensen JM, Katelaris CH, Rimmer J, Harvey RJ. Microgeographic factors and patterns of aeroallergen sensitization. *Med J Aust*. 2016;205:310–5, <http://dx.doi.org/10.5694/mja16.00264>.
- [27]. Addo-Yobo EO, Custovic A, Taggart SC, Craven M, Bonnie B, Woodcock A. Risk factors for asthma in urban Ghana. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:363–8, <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.117464>.
- [28]. Davey G, Venn A, Belete H, Berjane Y, Britton J. Wheeze, allergic sensitization and geohelminth infection in Butajira, Ethiopia. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:301–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02181.x>.
- [29]. Jeevarathnum AC, van Niekerk A, Green RJ, Becker P, Masekela R. Prevalence of *Blomia tropicalis* allergy in two regions of South Africa. *S Afr Med J*. 2015;105:567–9, <http://dx.doi.org/10.7196/SAMJNEW.7786>.
- [30]. Klein-Tebbe J, Davies J. Grass pollen allergens. In: *Global Atlas of Allergy*; 2019. p. 22–6. Available online at: <https://www.eaaci.org/globalatlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>. Accessed on 13th June.
- [31]. Watrin J, Lézine AM, Gajewski K, Vincens A. Pollen-plant-climate relationships in sub-Saharan Africa. *J Biogeogr*. 2007;34:489–99, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2699.2006.01626.x>.
- [32]. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahntela T, et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-currence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy*. 2015;70:1062–78, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12637>.

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>

Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study<sup>9</sup>

- [33] Ha EK, Baek JH, Lee SY, Park YM, Kim WK, Sheen YH, et al. Association of polysensitization, allergic multimorbidity, and allergy severity: a cross-sectional study of school children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171:251–60, <http://dx.doi.org/10.1159/000453034>.
- [34] Carswell F, Merrett J, Merrett TG, Meakins RH, Harland PS. IgE. Parasites and asthma in Tanzanian children. *Clin Allergy*. 1977;7:445–53, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)90004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(76)90004-0).
- [35] Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1369–73, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-1204OC>.
- [36] Lee SY, Kwon JW, Seo JH, Song YH, Kim BJ, Yu J, et al. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: associations with a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:168–74, <http://dx.doi.org/10.1159/000330820>.
- [37] Vedanthan PK, Mahesh PA, Vedanthan R, Holla AD, Liu AH. Effect of animal contact and microbial exposures on the prevalence of atopy and asthma in urban vs rural children in India. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:571–678, [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63552-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63552-1).
- [38] Stevens W, Addo-Yobo E, Roper J, Woodcock A, James H, Platts-Mills T, Custovic A. Differences in both prevalence and titre of specific immunoglobulin E among children with asthma in affluent and poor communities within a large town in Ghana. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1587–94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03832.x>.
- [39] Gold DR, Adamkiewicz G, Arshad SH, Celédon JC, Chapman MD, Chew GL, et al. NIAID, NIEHS, NHLBI, and MCAN Workshop Report: The indoor environment and childhood asthma-implications for home environment intervention in asthma prevention and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:933–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.024>.
- [40] Mpairwe H, Amoah AS. Parasites and allergy: observations from Africa. *Parasite Immunol*. 2019;41:e12589, <http://dx.doi.org/10.1111/pim.12589>.

Please cite this article in press as: Arrais M, et al. Sensitisation to aeroallergens in relation to asthma and other allergic diseases in Angolan children: a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.005>



# BMJ Open Helminth infections, atopy, asthma and allergic diseases: protocol for a systematic review of observational studies worldwide

Margarete Arrais <sup>1,2</sup>, Tiago Maricoto,<sup>3,4</sup> Philip Cooper,<sup>5,6</sup> Jorge M R Gama,<sup>7</sup> Bright I Nwaru,<sup>8</sup> Miguel Brito,<sup>2,9</sup> Luís Taborda-Barata <sup>10,11</sup>

**To cite:** Arrais M, Maricoto T, Cooper P, *et al.* Helminth infections, atopy, asthma and allergic diseases: protocol for a systematic review of observational studies worldwide. *BMJ Open* 2020;10:e038085. doi:10.1136/bmjopen-2020-038085

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038085>).

Received 26 February 2020  
Revised 03 April 2020  
Accepted 27 April 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Professor Luís Taborda-Barata;  
tabordabarata@fcsaude.ubi.pt

## ABSTRACT

**Introduction** Childhood infections, particularly those caused by helminths are considered to be important environmental exposures influencing the development of allergic diseases. However, epidemiological studies focusing on the relationship between helminth infections and risk of allergic diseases, performed worldwide, show inconsistent findings. Previous systematic reviews of observational studies published 10 or more years ago showed conflicting findings for effects of helminths on allergic diseases. Over the past 10 years there has been growing literature addressing this research area and these need to be considered in order to appreciate the most contemporary evidence. The objective of the current systematic review will be to provide an up-to-date synthesis of findings of observational studies investigating the influence of helminth infections on atopy, and allergic diseases.

**Methods and analysis** This systematic review protocol was registered at PROSPERO. We will search Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, ISI Web of Science, WHO Global Health Library, Scielo, IndMed, PakMediNet, KoreaMed, Ichushi for published studies from 1970 to January 2020. Bibliographies of all eligible studies will be reviewed to identify additional studies. Unpublished and ongoing research will also be searched in key databases. There will be no language or geographical restrictions regarding publications. Critical Appraisal Skills Programme quality assessment tool will be used to appraise methodological quality of included studies. A descriptive summary with data tables will be constructed, and if adequate, meta-analysis using random-effects will be performed. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses checklist will be followed for reporting of the systematic review.

**Ethics and dissemination** Since this systematic review will be only based on published and retrievable literature, no ethics approval will be sought. The multidisciplinary team performing this systematic review will participate in relevant dissemination activities. Findings will be presented at scientific meetings and publish the systematic review in international, peer-reviewed, open-access journals.

**PROSPERO registration number** CRD42020167249.

## Strengths and limitations of this study

- This is the first systematic review to address the relationship between a wide variety of helminth infections and atopy and the most frequent allergic diseases in children (ie, asthma, rhinitis and eczema).
- A thorough search strategy using leading databases in medicine and public health will ensure that the relevant papers on the topic will be identified.
- This protocol followed the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols guidelines.
- With no restriction by language or geography, this systematic review will provide a comprehensive and global picture on the topic and enables investigations into any regional differences.
- Different epidemiological definitions of allergic diseases, as well as the consideration of a wide variety of helminth parasite species for which numbers of eligible studies may be limited, may affect the validity of any subgroup meta-analyses by parasite species and allergic outcomes.

## INTRODUCTION

Intestinal parasites include a large group of micro-organisms of which protozoans and helminths are of most relevance to human health.<sup>1</sup> Most prevalent are the nematode helminth group, including *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and hookworms (*Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*).<sup>2</sup> Prevalence varies by geographic region and is greatest in endemic areas of sub-Saharan Africa, Latin America, China and Eastern Asia, where such infections are linked to poverty and poor sanitation.<sup>1 3-5</sup>

Allergic diseases such as asthma and rhinitis, and eczema affect millions worldwide.<sup>6-8</sup> Among environmental exposures considered to influence the development of allergic diseases are childhood infections including helminths. Helminths are capable

## Open access



of producing immunological mediators that modulate host immune responses, particularly allergic inflammation.<sup>9 10</sup> However, results of epidemiological studies addressing the relationship between helminth infections and risk of allergic diseases, done in almost all geographic regions of the world, show inconsistent findings.<sup>11–18</sup>

There are only two previous systematic reviews of observational studies investigating the relationship between helminth infections and allergy: (1) a systematic review included 30 studies published up to 2006 in a meta-analysis of the relationship between helminths and asthma symptoms and showed overall no association but parasite-specific effects were observed—hookworm was associated with a reduced risk while *A. lumbricoides* was associated with an increased risk of symptoms<sup>19</sup>; (2) a systematic review of 21 observational studies published up to 2009, studied the relationship between helminths and allergen skin prick test (SPT) reactivity and showed an inverse association between helminths and SPT.<sup>20</sup> Three other more recent systematic reviews have studied the relationship between *Toxocara* spp seroprevalence and allergy: (1) a meta-analysis from 2013 of 10 studies addressing the association between *Toxocara* spp and asthma showed an increased risk<sup>21</sup>; (2) a systematic review from 2017 concluded that children infected with *Toxocara* spp were more likely to have asthma<sup>22</sup> and (3) a study from 2018 showed that *Toxocara* spp was associated with an increased risk of urticaria but not with atopy or eczema.<sup>23</sup>

Existing systematic reviews and meta-analyses investigating the role of various helminth intestinal parasites in atopy or allergic diseases are 10 or more years old and considered few allergic outcomes (eg, asthma or atopy). As detailed above, more recent systematic reviews have focused only on *Toxocara* spp infections. Given these important gaps and diverging results in the literature, the aims of the current systematic review are to identify, critically appraise and synthesise the evidence from observational epidemiological studies investigating the influence of various species and parasite burdens of helminth infections on the: (1) risk of developing asthma, rhinitis, eczema and/or atopy and (2) the expression of clinical outcomes and disease severity in patients with already established allergic diseases. Because of the recent systematic reviews addressing toxocaríasis, *Toxocara* spp will not be considered here.

## METHODS AND ANALYSIS

This study has been registered with the International prospective register of systematic reviews (PROSPERO). The review will be reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines for systematic reviews and MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for meta-analysis of observational epidemiological studies.<sup>24 25</sup> Any modifications in the protocol during the systematic review will be reported.

## Search strategy

We have developed a comprehensive search strategy for retrieving published and unpublished studies on the topic (online supplementary appendix 1). We will search the Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, ISI Web of Science (Science and Social Science Index), WHO Global Health Library (which encompasses African Index Medicus, Index Medicus for the Eastern Mediterranean Region, Index Medicus for the South-East Asia, Latin America and the Caribbean Literature on Health Sciences and Western Pacific Region Index Medicus), Scielo, IndMed, PakMediNet, KoreaMed and Ichushi (updated by Japan Medical Abstracts Society). Search dates will be from 1970 (or from the inception of a database if this occurs later than 1970) to present. The bibliographies of all eligible studies will be reviewed to identify additional possible studies. We will identify unpublished and ongoing work and research in progress by searching key Internet-based relevant databases ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu); [www.controlledtrials.com](http://www.controlledtrials.com); [www.anzctr.org.au](http://www.anzctr.org.au)). In addition, we will contact authors who have published in this field to ask for potentially additional papers. No language restrictions will be imposed; translations will be undertaken where necessary.

## Inclusion criteria for study designs

We will include all observational and analytical epidemiological studies, including cohort, case-control and cross-sectional studies.

We will select all the studies that include participants of any age, in which the relationship between helminth infection and respiratory allergic diseases, atopic eczema and/or atopy has been studied and include studies investigating any type of helminth infection, including *Enterobius vermicularis*, *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, hookworm (*A. duodenale* and *N. americanus*), *Strongyloides stercoralis*, *Hymenolepis* spp (*H. nana* and *H. diminuta*) and *Schistosoma* spp (*S. mansoni* and *S. haematobium*). *Toxocara* spp infections will not be considered in this review given the recent systematic review that considered it. Where applicable, the comparator to helminth infection will be no infection. Some studies would have compared different types of helminth infections and load of infection; we will maintain these comparisons in the systematic review.

We will exclude discussion papers, non-research letters and editorials, randomised controlled trials, clinical case studies and case-series, and animal studies.

## Study selection

Papers retrieved from the databases will be exported to a reference management programme where further screening will be undertaken. Removal of duplicate publications will be performed, thereafter, the titles and abstracts of retrieved papers will be checked by two investigators. The full text of all potentially eligible studies



will be retrieved and independently assessed against the inclusion criteria (see above) by two reviewers. The reviewers will decide which of the studies fit the inclusion criteria. Any disagreements will be resolved by discussion, with a third reviewer arbitrating in the circumstance of unresolved discrepancies.

To ensure transparency, the process of selection will be summarised using a PRISMA flow diagram.

#### Data extraction and management

Data from selected articles will be transferred from their original presentation to a proper form made in Microsoft Excel software, with each study receiving a reference code. Each study will have its own extraction form. If necessary, we will collect indirect data from figures and charts, adapting their interpretation from two different authors by consensus and authors of original articles will also be contacted for further information and data.

For all included studies, we will be collect the following information: study design, number of participants and their characteristics (namely, wheezing due to early-life respiratory viral infections, early childhood respiratory infections, personal and family history of allergies, household smoking), country of study, year of publication, profiles of helminth infection (presence, load, duration of infection, types of parasites, mono-infection or co-infection, recent or ancient treatment, frequency of infection), geographical differences; estimates (HR, risk ratio, OR, 95% CIs, mean and SD) of the association between helminth infection and the study outcomes; confounding factors will also be analysed, if reported, namely malaria, tuberculosis or HIV coinfection, technical aspects of determination/operational definition of helminth infection.

Data extraction will be completed independently by two reviewers and discrepancies will be decided by a third reviewer.

#### Outcomes

##### Primary outcome

Estimates of association between helminth infection and incidence of asthma (either doctor diagnosed or wheeze in the past 12 months—eg, ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) study definition or other comparable definitions), allergic rhinitis (doctor diagnosed or as defined in the ISAAC study or other comparable definitions), eczema (flexural dermatitis diagnosed by doctor or as defined in the ISAAC study or other comparable definitions) and atopy (assessed using allergen-specific IgE or SPTs).

##### Secondary outcome

Estimates of association between helminth infection and clinical outcomes of respiratory allergic diseases, including exacerbations, hospitalisations, severity according to clinical/symptoms evaluation (using any type of validated scale or questionnaire) and health-related quality of life (using any type of validated scale or questionnaire).

#### Quality assessment

Risk of bias assessment will be independently undertaken by two different reviewers, using the Critical Appraisal Skills Programme<sup>26</sup> quality assessment tool for the types of included studies. We will appraise different components of each study, including appropriateness of study design, potential for selection bias, measurement of exposures and outcomes and generalisability of the study findings. For each study, the grading of each individual components and the global study rating will be assigned categories of risk of bias: low, moderate and high. The global grading will involve taking an average of all individual components. Any disagreements not resolved by discussion will be arbitrated by a third reviewer.

#### Quantitative assessment

If necessary, and according to the available reported data on risk associations, a quantitative analysis will be performed to obtain effect estimations, heterogeneity and consistency tests. Forest plots will be used to graphically present the results of the meta-analysis. Funnel plots will be used to graphically assess small study effect, which is one type of publication bias. Heterogeneity between effect sizes of included studies will be assessed by visual inspection of forest plots and by using the  $\chi^2$  test for heterogeneity (with a p value of <0.1) and inconsistency between studies will be described using the percentage of the variability in effect estimates that is due to heterogeneity rather than chance ( $I^2$ ). It is generally accepted that  $I^2$  values up to 25%, 50% and 75% represent low, medium and high levels of heterogeneity or inconsistency, respectively,<sup>27,28</sup> although it is now clear that this statistics is not an absolute measure of such heterogeneity and rather indicates the proportion of observed variance that reflects variance in true effect sizes rather than sampling error.<sup>29</sup> We plan to use Mantel-Haenszel risk ratios with a random-effects model and 95% CI for dichotomous data. Continuous outcomes (such as symptoms or quality of life assessments) will be analysed as standardised mean difference values using a random-effects model and 95% CI, because the included studies may report different measurement instruments. We also plan to performed sensitivity analysis of the included studies and their impact on meta-analysis. If results from longitudinal studies allow, the primary outcomes (such as risk ratios or HRs) will also be analysed with an adaptation from trial sequential analysis using O'Brien Fleming monitoring boundaries approach, in order to avoid false positive or negative results of the pooled meta-analysis, thereby avoiding false or negative results.<sup>30</sup> Subgroup analysis may be performed according to different reported species of helminths or diseases, rural versus urban settings, age groups, geographical regions and by study design.

#### Data synthesis

We will produce a descriptive summary table of all included studies in order to summarise the literature. For studies without required data (eg, relative risk estimates

## Open access



of effect of helminth infection and the outcomes), we will undertake a narrative synthesis of the data in which we use texts to describe the overall findings from the studies, highlight their strengths and weaknesses and make textual comparisons between the studies in this category in the light of the study question. For studies we judge to be reasonably clinically and methodologically homogeneous (ie, have used similar methods with regards to subject selection and inclusion, helminth definition and assessment, outcome definition and assessment and statistical analyses), we will perform meta-analyses using random-effects models to estimate the combined effect of helminth infection on each of the study outcome. The meta-analysis for the association between helminth infection and each outcome will be undertaken separately. We will quantify the heterogeneity between studies using the  $I^2$  statistic, which is a measure (range 0%–100%) used to quantify the proportion of variance in the pooled estimates attributable to differences in estimates between studies included in the meta-analysis.<sup>27–30</sup> The between-study variance will be estimated using the Tau-squared ( $\tau^2$ ) statistic derived from the DerSimonian-Laird approach.<sup>31</sup> Where data are available, we will perform subgroup analyses according to rural versus urban settings, age groups, geographical regions of the world and by other potential characteristics, such as study design (cohort, case–control, cross-sectional studies). We will perform sensitivity analyses based on the sample size of included studies as well as on the basis of the risk of bias results in the studies in order to assess the robustness of our findings to different assumptions. In the case of sensitivity analysis on the basis of study quality, we will estimate the combined effect estimates from all studies regardless of their quality grading (low, moderate, high). Then we will exclude all low-quality studies, leaving the moderate and high-quality studies; we will then compare the results to the results when all studies were combined regardless of their quality. We will repeat the process by excluding the moderate quality studies, leaving only the high-quality studies and then we will compare the results to those from the previous results. We will assess evidence of publication bias using funnel plots and statistically using Begg and Egger tests.<sup>32,33</sup> The meta-analyses will be performed using Stata statistical software (release V.13; StataCorp LP, College Station, Texas, USA). The PRISMA checklist will be followed for reporting of the systematic review.

#### Ethics and data management plan

No ethical approval required because the data to be collected and analysed will be based only on the published literature and therefore cannot be linked to specific individuals. Retrieved data will be kept in a database that will have protected access and will only be used by the involved authors. However, anonymised data will be placed in an open repository.

#### Patient and public involvement

Since this will be a systematic review, there will be no direct patient or public involvement.

#### ETHICS AND DISSEMINATION

This systematic review will allow us, for the first time, to synthesise the findings of observational studies addressing the associations between a wide variety of relevant helminth parasites and common allergic outcomes. The review will be based on publications published between 1970 and January 2020, and will allow us to analyse methodological aspects of selected studies namely study design, regarding the questions, methods used and risk of selection bias.

More specifically, our review will fill in an important gap since previous systematic reviews are either dated or focused on a single helminth (eg, *Toxocara*). Thus, our study will provide relevant up-to-date information on current knowledge of helminth-allergy associations in children and adults. This will be done by accessing information worldwide without geographical or language restrictions in which; (1) various parameters related to helminth infection will be analysed—types of helminths, infection load, frequency of infections, among other; (2) the relationship will be analysed between helminth parameters and not just a single allergic disease but on a broader context of atopy, asthma, allergic rhinitis and eczema and (3) the relationship will not only be analysed in terms of risk of disease development but also regarding disease severity.

We believe our results should allow us to draw meaningful conclusions about the relevance and type of effects involved in the relationship between helminth infections and atopy, asthma and allergic diseases in children and adults, and may have clinical and societal implications.

Our dissemination strategy will involve presentations at scientific meetings, as well as publication of article(s) in international, peer-reviewed, open-access journals. However, given the increasing relative percentage of children with atopy, asthma and allergic diseases worldwide, particularly in certain geographical areas, the relevant burden of helminth infections in certain parts of the world, we also plan to organise meetings with general practitioners and other healthcare providers, as well as with local communities (namely in Africa) to analyse and discuss our findings and their potential implications.

#### Author affiliations

<sup>1</sup>Department of Pulmonology, Military Hospital Luanda, Luanda, Angola

<sup>2</sup>CISA - Health Sciences Research Center of Angola, Caxito, Bengo, Angola

<sup>3</sup>ACeS Baixo Vouga, Aveiro-Aradas Family Health Unit, Aveiro, Portugal

<sup>4</sup>Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>5</sup>Institute of Infection and Immunity, St George's University of London, London, UK

<sup>6</sup>School of Medicine, International University of Ecuador, Quito, Ecuador

<sup>7</sup>Centre of Mathematics and Applications, Faculty of Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>8</sup>Krefting Research Centre, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden



<sup>9</sup>Health and Technology Research Center (H&TRC), Lisbon Higher School of Health Technology, Polytechnic Institute of Lisbon, Lisbon, Portugal

<sup>10</sup>Department of Allergy & Clinical Immunology, Cova da Beira University Hospital Centre, Covilhã, Portugal

<sup>11</sup>CICS - Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

**Acknowledgements** The authors would like to acknowledge Professor João Costa, of the Portuguese Collaborating Center of the IberoAmerican Cochrane Network, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal, for his willingness to assist with planned searches for this systematic review in Cochrane Library.

**Contributors** All authors contributed to the design and conceptualisation of this review. MA drafted the protocol with primary support from BIN (review guarantor) and LT-B. TM, PC, JMRG, BIN, MB and LT-B were involved in checking various steps of the search strategy, including keywords, as well as the final version of the protocol. JMRG was involved in the statistical strategy for data analysis. MA, TM, JMRG and LT-B were involved in establishing eligibility criteria and data extraction forms. All authors provided feedback on the manuscript, at all stages.

**Funding** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Competing interests** None declared.

**Patient and public involvement** Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

#### ORCID iDs

Margarete Arrais <http://orcid.org/0000-0001-6611-4260>

Luis Taborda-Barata <http://orcid.org/0000-0001-6649-8890>

#### REFERENCES

- Harhay MO, Horton J, Olliaro PL. Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:219–34.
- World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections> [Accessed 30 Nov 2019].
- Soares Magalhães RJ, Langa A, Pedro JM, et al. Role of malnutrition and parasite infections in the spatial variation in children's anaemia risk in northern Angola. *Geospat Health* 2013;7:341–54.
- Abdi M, Nibret E, Munshea A. Prevalence of intestinal helminth infections and malnutrition among schoolchildren of the Zegie Peninsula, northwestern Ethiopia. *J Infect Public Health* 2017;10:84–92.
- de Alegria MLAR, Colmenares K, Espasa M, et al. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* and Other Intestinal Parasite Infections in School Children in a Rural Area of Angola: A Cross-Sectional Study. *Am J Trop Med Hyg* 2017;97:1226–31.
- Morales E, Strachan D, Asher I, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in school children: Isaac phase III. *Thorax* 2019;74:531–8.
- The Global Asthma Report. Global asthma network, 2018. Available: <http://globalasthma-report.org/> [Accessed Oct 2019].
- Chinratapisit S, Suratannon N, Pacham P, et al. Prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children from the Bangkok area: the global asthma network (GAN) phase I. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019;37:226–31.
- Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:995–1000.
- Cooper PJ, Chico ME, Guadalupe I, et al. Impact of early life exposures to geohelminth infections on the development of vaccine immunity, allergic sensitization, and allergic inflammatory diseases in children living in tropical Ecuador: the ECUAVIDA birth cohort study. *BMC Infect Dis* 2011;11:184.
- Cooper PJ, Chico ME, Bland M, et al. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:313–7.
- Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1369–73.
- Haileamlak A, Dagoye D, Williams H, et al. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:370–6.
- van den Biggelaar AHJ, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-Term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004;189:892–900.
- Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, et al. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1489–93.
- Lynch NR, Palenque M, Hagel I, et al. Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:50–4.
- Davey G, Venn A, Belete H, et al. Wheeze, allergic sensitization and geohelminth infection in Butajira, Ethiopia. *Clin Exp Allergy* 2005;35:301–7.
- Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, et al. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2006;367:1598–603.
- Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514–23.
- Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2011;66:569–78.
- Li L, Gao W, Yang X, et al. Asthma and toxocarosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:187–92.
- Aghaei S, Riahi SM, Rostami A, et al. Toxocara spp. infection and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2018;182:298–304.
- Mohammadzadeh I, Riahi SM, Saber V, et al. The relationship between Toxocara species seropositivity and allergic skin disorders: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2018;112:529–37.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-Analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. meta-analysis of observational studies in epidemiology (moose) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
- Critical Appraisal Skills Programme (2018). Casp (checklist systematic review), 1994. Available: [https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Systematic-Review-Checklist\\_2018.pdf](https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Systematic-Review-Checklist_2018.pdf) [Accessed 31 Jan 2020].
- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.
- Borenstein M, Higgins JPT, Hedges LV, et al. Basics of meta-analysis: I<sup>2</sup> is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods* 2017;8:5–18.
- Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:64–75.
- Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172:137–59.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a RANK correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088–101.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34.



## Parecer do Comité de Ética



REPÚBLICA DE ANGOLA

MINISTÉRIO DA SAÚDE

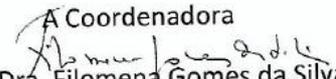
COMITÉ DE ÉTICA

Parecer sobre o projecto de investigação científica intitulado **‘Estudo da Prevalência e Características Clínicas da Asma Brônquica em Crianças na Província de Luanda’**, submetido a este Comité pela Dra. Margarete Lopes Teixeira Arrais, como trabalho de tese para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Biomédicas, pela Faculdade de Ciências da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

Na apreciação do projecto em epígrafe o Comité verificou que se trata de um estudo inovador que pretende, mediante aplicação de um questionário internacional específico e acrescido de questões ambientais pertinentes, fomentar informação que contribua para o conhecimento dos factores de risco e da prevalência da asma brônquica em crianças em idade escolar na província de Luanda.

O comprometimento de se cumprir com os aspectos éticos no que respeita a selecção e formação do pessoal de saúde envolvido na investigação e de obtenção de autorização do Ministério da Educação, direcções escolares e encarregados de educação dos alunos, frequentadores das escolas alvo do estudo, está expresso no protocolo, pelo que, o Comité considera não haver inconveniente que a pesquisa se realize no País.

LUANDA, AOS 21 DE MAIO DE 2014

A Coordenadora  
  
Dra. Filomena Gomes da Silva

‘Bióloga’



REPÚBLICA DE ANGOLA  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

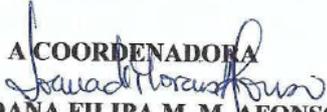
**COMITÉ DE ÉTICA**

Sobre o projecto de pesquisa intitulado «**Estudo da relação epidemiológica entre a prevalência de helmintoses e a prevalência de asma brônquica e atopia na população residente na Província do Bengo, Angola**», submetido a este Comité pelo **Dr Miguel Brito, Ph.D**, Investigador Coordenador, do Centro de Investigação em Saúde em Angola (CISA).

A leitura e análise da proposta do protocolo de estudo, permitiu ao Comité de Ética constatar que o parecer é «**Positivo**» pois o estudo pretende analisar de forma detalhada a relação entre helmintoses, atopia e a asma com objectivo de clarificar vários aspectos ligados à infecção devido a sua elevada prevalência.

Contudo, deve afirmar-se que qualquer possibilidade ou vontade em publicar os dados advindos do estudo, deve ser primeiro solicitado ao Ministério da Saúde bem como ao Comité de Ética do mesmo.

**LUANDA, AOS 2 DE MAIO DE 2017**

A COORDENADORA  
  
**DRA. JOANA FILIPA M. M. AFONSO**  
"BIOMÉDICA"

## Parecer da comissão do curso



### PARECER

A Comissão de Curso do 3º Ciclo em Medicina, na sua reunião *online* extraordinária de 23 de Junho do corrente ano, analisou o pedido de submissão a provas públicas da tese de doutoramento em Medicina, da aluna Margarete Lopes Teixeira Arrais (D1919), intitulada “*Avaliação de determinantes ambientais e aspetos clínicos da asma brônquica em crianças e adolescentes angolanos.*”, que foi acompanhada dos pareceres positivos dos orientador e co-orientadores.

Perante o cumprimento de todos os critérios exigidos para a submissão de tese a provas públicas de doutoramento, incluindo a publicação, por esta aluna, de quatro artigos em revistas internacionais com revisão por pares, num total de FI de 7,680, superior ao dobro da mediana de FI da área científica envolvida, bem como outros dois artigos em fase de pré-submissão a revistas com as mesmas características, e a produção de uma tese que cumpre a formatação das teses do 3º Ciclo da Universidade da Beira Interior, é parecer desta Comissão de Curso que a referida tese reúne todas as condições para ser submetida a provas públicas.

Covilhã e UBI, 23 de Junho de 2020

O Director de Curso

Professor Doutor Luís Taborda Barata



## Parecer do orientador e dos coorientadores



### PARECER DO ORIENTADOR CIENTÍFICO

#### *Entrega de Tese*

Luís Taborda Barata, Professor Catedrático da Universidade da Beira Interior e orientador científico da Mestre Margarete Lopes Teixeira Arrais, com o número de aluna D1919, autora do trabalho de 3º Ciclo/Doutoramento em Medicina intitulado “*Avaliação de determinantes ambientais e aspetos clínicos da asma brônquica em crianças e adolescentes angolanos.*”, declara que o trabalho, redigido em português, está concluído e em condições adequadas para poder ser presente a provas públicas. Mais realça que a tese está baseada em quatro artigos já publicados em revistas internacionais com revisão por pares, num total de FI de 7,680, superior ao dobro da mediana de FI da área científica envolvida, bem como por outros dois artigos em fase final, de pré-submissão, para potencial publicação em revistas com as mesmas características.

Covilhã e UBI, 17 de Junho de 2020

O Orientador Científico

Professor Doutor Luís Taborda Barata



### Parecer do Coorientador

Eu, Jorge Manuel dos Reis Gama, com o cartão de cidadão n.º 7699546, NIF 189247754 e e-mail: [jgama@ubi.pt](mailto:jgama@ubi.pt), professor auxiliar da Universidade da Beira Interior, coorientador científico da aluna Margarete Lopes Teixeira Arrais, com o número de aluno D1919, autora do trabalho de 3.º. Ciclo em Medicina, intitulado *Avaliação de Determinantes Ambientais e Aspetos Clínicos da Asma Brônquica em Crianças e Adolescentes Angolanos*, declara que o trabalho ora entregue, redigido em português, se encontra apto para ser presente a provas públicas.

UBI e Covilhã, 22 de junho de 2020

Assinado por: JORGE MANUEL DOS REIS GAMA  
Num. de Identificação: BI076995461  
Data: 2020.06.22 08:50:50 +0100



---

(Assinatura do Coorientador)



## PARECER

Entrega de tese

Eu, Rui Miguel Duque de Brito, na qualidade de co-orientador da tese de doutoramento da licenciada Margarete Lopes Teixeira Arrais no âmbito do Programa Doutoral em Medicina da Universidade da Beira Interior, com o título “Avaliação dos determinantes ambientais e aspetos clínicos da asma brônquica em crianças e adolescentes Angolanos” venho enviar o meu parecer sobre a tese, considerando o documento em condições de ser entregue para discussão.

Lisboa 18 de junho de 2020

Assinado por : RUI MIGUEL DUQUE DE BRITO  
Num. de Identificação: B1077022769  
Data: 2020,06.18 19:44:20+01'00'



---

Doutor Miguel Brito  
Prof. Coordenador com agregação  
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa,  
Instituto Politécnico de Lisboa



## PARECER

A aluna *Margarete Lopes Teixeira Arrais*, admitida no 3º Ciclo de Estudos em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior no ano lectivo 2016/2017, com o número D1919, conseguiu evolução suficiente e atingiu os critérios para aprovação na Unidade Curricular Tese em Medicina 3A, em que esteve inscrita no ano lectivo 2019/2020, podendo-lhe ser atribuídos os 30 ECTS correspondentes.

Assim, a aluna deve efectuar a sua inscrição, no ano lectivo 2019/2020, na Unidade Curricular Tese em Medicina 3B.

Covilhã, 26 de Janeiro de 2020

O Orientador

Prof. Doutor Luís Taborda Barata



## PARECER

A aluna Margarete Lopes Teixeira Arrais (D1919), aluna do 3º Ciclo em Medicina desta Faculdade, efectuou trabalhos aprofundados de investigação que já cumpriram adequadamente a sua função de contribuição para a produção e divulgação de dados científicos adequados acerca de aspectos epidemiológicos de asma brônquica em crianças e adolescentes.

Assim, é meu parecer que o título da tese de doutoramento deve ser alterado de *“Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma brônquica em crianças, adolescentes e adultos angolanos”* para *“Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma brônquica em crianças e adolescentes angolanos”*.

Covilhã e UBI, 27 de Janeiro de 2020

O Orientador

Professor Doutor Luís Taborda Barata



Departamento de  
Matemática

### **Parecer**

Jorge Manuel dos Reis Gama, Professor Auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade da Beira Interior e coorientador da aluna Margarete Lopes Teixeira Arrais (D1919), estudante do 3º ciclo em Medicina da Universidade da Beira Interior, considera que, face à investigação realizada pela estudante e sua divulgação, onde aprofundou aspectos epidemiológicos de asma brônquica em crianças e adolescentes, o título da tese de doutoramento deve ser alterado de "*Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma brônquica em crianças, adolescentes e adultos angolanos*" para "*Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma brônquica em crianças e adolescentes angolanos*".

Covilhã e UBI, 27 de janeiro de 2020

Jorge Manuel dos Reis Gama



### **PARECER PARA ALTERAÇÃO DE TÍTULO DE TESE**

Eu, Rui Miguel Duque de Brito, na qualidade de coorientador da tese de doutoramento da aluna Margarete Lopes Teixeira Arrais (D1919) no âmbito do 3º ciclo de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde venho por este meio dar o meu apoio a que o título da tese seja alterado de “Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma brônquica em crianças, adolescentes e adultos angolanos” para “Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma em crianças e adolescentes angolanos”.

Lisboa 30 de janeiro de 2020

A handwritten signature in blue ink, reading 'Rui Miguel Duque de Brito'.

Doutor Miguel Brito

Prof. Coordenador com agregação da Escola Superior de  
Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa



**Recepção**

N.º Entrada: 501 / 2020

Data: 29-01-2020

**Requerimentos - Diversos**

Requerente: Margarete Lopes Teixeira Arrais

N.º Aluno: D1919

Morada: Bairro Benfica, Condomínio Hipicus 15, Luanda 3323 Luanda

Email: margarete.arrais@ubi.pt

Assunto: Requerimento

Motivo/Justificação/Disciplinas: Alteração do título da tese de "Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma brônquica em crianças, adolescentes e adultos angolanos" para "Avaliação de determinantes ambientais e aspectos clínicos da asma brônquica em crianças e adolescentes angolanos".

Decisão prevista relativa ao pedido efectuado até:

Responsável pelo procedimento: JORGE MADEIRA Email: jhsm@ubi.pt

Comunicação da decisão - Email e SIGAc - Sistema de Informação e de Gestão Académica (Balcão Virtual)

\* - A data prevista de entrega é determinada com base na data em que efetuou o pagamento.

Local de Entrega: -

Taxa de Urgência: -

Guia de Receita N.º: 1022998

Observações: o presente recibo é indispensável para efeitos de rastreio pelo requerente no SIGAc e quaisquer diligências junto dos Serviços Académicos.



