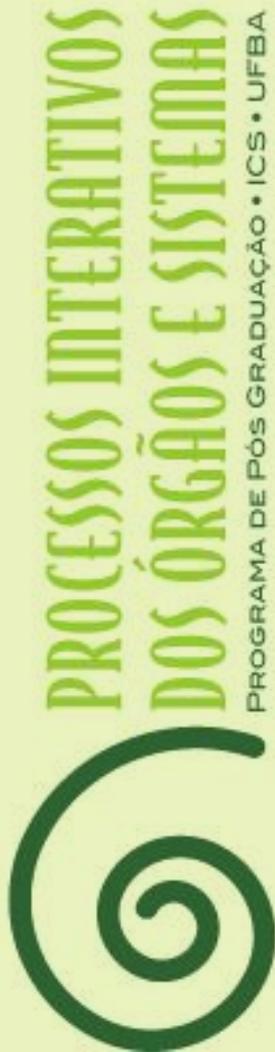


UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde



Alana Alcântara Galvão

Associação dos níveis séricos de vitamina D com
atopia e asma em escolares do Recôncavo Baiano

Salvador - Bahia
2013



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS



Alana Alcântara Galvão

**Associação dos níveis séricos de vitamina D com atopia e asma em
escolares do Recôncavo Baiano**

Salvador

2013

Alana Alcântara Galvão

**Associação dos níveis séricos de vitamina D com atopia e asma em
escolares do Recôncavo Baiano**

Dissertação apresentada ao programa Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof^o Dr^o Lain Carlos Pontes Carvalho

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Neuza Maria Alcântara Neves

Salvador
2013

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde,
SIBI - UFBA.

G182 Galvão, Alana Alcântara

Associação dos níveis séricos de vitamina D com
atopia e asma em escolares do Recôncavo Baiano /
Alana Alcântara Galvão. – Salvador, 2013.

98 f.

Orientador: Prof. Dr. Lain Carlos Pontes de Carvalho

Co-Orientadora: Prof^a Dr^a Neuza Maria Alcântara
Neves

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da
Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2013.

1. Vitamina D. 2. Asma. 3. Atopia. I. Carvalho, Lain
Carlos Pontes de. II. Neves, Neuza Maria Alcântara.
Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.248

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALANA ALCÂNTARA GALVÃO

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D COM ATOPIA E ASMA EM
ESCOLARES DO RECÔNCAVO BAIANO**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e sistemas, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Salvador, 18 de dezembro de 2013

Banca Examinadora

Neuza Maria Alcântara Neves - Co-orientadora_____

Doutorado em Biologia Molecular e Celular pela Fundação Oswaldo Cruz
Professora Associada nível II da Universidade Federal da Bahia

Silvia de Magalhães Simões_____

Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil
Professor de Pediatria da Universidade Federal de Sergipe

Mírian Rocha Vázquez_____

Doutorado em Ciência da atividade física e do esporte, Universidade de León
Professora titular da Universidade Estadual Bahia (UNEB)

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos dezoito dias do mês de dezembro de dois mil e treze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública de Dissertação** da Mestranda **Alana Alcântara Galvão** através da Comissão Julgadora composta pelas **Professoras Neuza Maria Alcântara Neves, Mírian Rocha Vásquez e Sílvia de Magalhães Simões**. O título da Dissertação apresentada foi **Associação dos Níveis Séricos de Vitamina D com atopia e asma em escolares do Recôncavo Baiano**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Profª. Dra. Neuza Maria Alcântara Neves APROVADA

Profª. Dra. Mírian Rocha Vásquez APROVADA

Profª. Dra. Sílvia de Magalhães Simões APROVADA

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 18 de dezembro de 2013

Profª. Dra. Neuza Maria Alcântara Neves *Neuza Maria Alcântara Neves*

Profª. Dra. Mírian Rocha Vásquez *Mírian Rocha Vásquez*

Profª. Dra. Sílvia de Magalhães Simões *Sílvia de Magalhães Simões*

Agradecimentos

Aos meus pais por me trazerem a vida, e me darem todo o suporte necessário ao meu crescimento, amor, carinho e ensinamentos que me tornaram um ser humano digno de viver em sociedade.

A minha família em geral, por compreender a ausência em diversas ocasiões importantes, mas que foram necessárias à construção de algo grandioso.

Aos meus orientadores, Prof^o Dr^o Lain Carlos Pontes Carvalho e a Prof^a Dr^a Neuza Maria Alcântara Neves, por terem permitido a minha inserção em seus grupos e por me presentear com um tema prazeroso de se trabalhar.

A família do Laboratório de Alergia e Acarologia (LAA), por compartilhar diversos momentos felizes e não tão felizes, mas necessários para o nosso crescimento.

A professora Rita de Cássia Ribeiro pelo apoio concedido e pelo incentivo.

A professora Camila Alexandrina Figueiredo pelas palavras de incentivo.

As professoras Hermila Tavares Vilar Guede, Mirian Rocha Vázquez e Silvia de Magalhães Simões pela colaboração a este trabalho.

Ao Prof^o Dr^o Roberto Paulo Correia Araújo, coordenador desta pós-graduação pelas palavras proferidas em um momento difícil que me ajudaram a seguir e por me mostrar que obstáculos existem para serem superados.

Agradeço também ao município de São Francisco do Conde em geral, pelo acolhimento e por ter permitido a concretização deste trabalho. A cada mãe questionada, a cada criança visitada meu sincero respeito e agradecimento.

Finalmente agradeço a FAPESB por financiar este projeto e permitir a sua execução e à CAPES pela bolsa de auxílio fornecida.

“A ciência é um universo em expansão,
cada resposta encontrada origina dez novas perguntas”

Autor: Desconhecido

GALVÃO, Alana Alcântara. **Associação dos níveis séricos de vitamina D com atopia e asma em escolares do Recôncavo Baiano**. Salvador, 2013. 78 f., il. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

Resumo

Pesquisadores em todo o mundo apontam o benefício da vitamina D para prevenir diversas doenças. Estudos recentes têm associado a vitamina D como um fator de proteção para doenças alérgicas e inflamatórias. **Objetivo:** Avaliar a associação de vitamina D com asma e atopia, além de detectar a prevalência de níveis insuficientes de vitamina D. **Metodologia:** Crianças de 6 a 13 anos, regularmente matriculadas em escolas municipais de São Francisco do Conde, foram investigadas utilizando os seguintes instrumentos: questionário ISAAC fase II adaptado, para diagnóstico de asma e alergia e fatores de risco, dados antropométricos foram medidos, atopia foi diagnosticada pela determinação de IgE específico para *Blomia tropicalis* e Phadiatop. Vitamina D foi quantificada por ELISA. **Resultados:** A prevalência de insuficiência de vitamina D foi de 58,3%. Dos pacientes asmáticos 55,3% possuíam níveis insuficientes de vitamina D, porém a distribuição dos níveis séricos de vitamina D não diferiu entre pacientes asmáticos e não asmáticos. Insuficiência de vitamina D parece ter uma associação positiva com asma atópica (OR 3.31 IC: 0.97; 11.1) e uma associação positiva com atopia (OR 3,78; IC 1.45;9.85). **Conclusão:** A prevalência de insuficiência de vitamina D é alta na população estudada e níveis séricos insuficientes parecem ser um fator de risco para atopia e asma atópica, entretanto sua relação com asma não atópica não é bem definida.

Palavras Chaves: Vitamina D, Asma, IgE, Atopia.

GALVÃO, Alana Alcântara. **Association between serum vitamin D, atopy and asthma in schoolchildren in the Reconcavo Baiano**. Salvador, 2013. 78 f., il. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

Abstract

Worldwide researchers have shown the benefit of vitamin D for the prevention of serious diseases. Recent studies constituted vitamin D as a protective factor for allergic and inflammatory diseases. **Objective:** To evaluate the association of vitamin D with asthma and atopy and to monitor the prevalence of vitamin D insufficiency. **Methodology:** Children at the age of 6-13, who enrolled in regular schools of São Francisco do Conde, were investigated using the following techniques: ISAAC phase II was adapted for the diagnosis of asthma, allergy and risk factors. Anthropometric data were measured and atopy was diagnosed by the determination of *Blomia tropicalis* specific IgE antibodies and Phadiatop. Vitamin D titers were measured by ELISA. **Results:** A general prevalence of vitamin D insufficiency in the examined children of 58.3% was observed. In asthmatic patients 55.3% displayed insufficient levels of vitamin D, however serum levels of Vitamin D showed no differences between asthmatic and non-asthmatic patients. Vitamin D insufficiency appears to correlate with an increased prevalence of atopic asthma (OR 3.31 CI: 0.97;11.1) and atopy (OR 3.78 , CI 1:45;9.85). **Conclusion:** The prevalence of vitamin D insufficiency is high in the investigated population. Vitamin D serum insufficiency appears to be a risk factor for atopy and atopic asthma, but a correlation with non-atopic asthma could not be confirmed.

Keywords: Vitamin D, Asthma, IgE, Atopy.

LISTA DE ABREVIATURAS, NOTAÇÕES E SIGLAS

CD

CYP27B1 Cluster of Differentiation (Grupo de Diferenciação)

ELISA Cytocromo P450 27 B1 (Enzima conversora da vitamina D)
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensaio

FAB imunoenzimático)

FcεRI Porção da Imunoglobulina que se liga ao antígeno

FEV1 Receptor de alta afinidade para IgE

GINA Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

IC *Global Initiative for Asthma* (Iniciativa Global para Asma)

IgE Intervalo de Confiança

IL Imunoglobulina E

ISAAC Interleucina

KU/L *International Study of Asthma and Allergy in Childhoods*

nmol/L Quilounidades por litro

ng/L Nanomol por litro

OR Nanogramas por litro

OVA *Odds Ratio*

PBMC Ovalbumina

Peripheral Blood Mononuclear Cell (Células Mononucleares do Sangue Periférico)

PTH	Paratormônio
SCAALA	<i>Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America</i> (Mudanças Sociais, Asma e Alergias na América Latina)
TGF-β	Fator de Crescimento e Transformação tipo beta
Th1	Linfócitos T helper tipo 1
Th2	Linfócitos T helper tipo 2
Th17	Linfócitos T helper tipo 17
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral tipo alfa
Treg	Linfócitos T regulatório
UVB	Radiação Ultravioleta B
VDR	Receptor da vitamina D

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Classificação da asma segundo os Endofenótipo	24
Quadro 2	Estudos que avaliam a interação da vitamina D com a resposta imunológica	34
Tabela 1	Estudo da associação entre fatores de risco e asma em crianças e adolescente de 6 a 13 anos matriculados em escolas públicas de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010	48
Tabela 2	Análise logística bruta e ajustada de fatores de risco de asma em crianças e adolescentes de 6 a 13 anos matriculados na rede pública do município de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010	49
Tabela 3	Frequência dos fatores de risco e fenótipos de asma nas crianças e adolescente de 6 a 13 anos matriculados em escolas públicas de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010	52
Tabela 4	Análise politômica da associação dos níveis de vitamina D segundo os fenótipos de asma em crianças e adolescente de 6 a 13 anos matriculados em escolas públicas de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010	54

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Pathobiology of asthma (Nature Rewiew 2012)	19
Figura 2	Resposta de APC's a patógenos	29
Figura 3	Localização do Município de São Francisco do Conde – Bahia, Brasil	39
Figura 4	Valores médios de vitamina D em crianças e adolescentes da rede pública de ensino do município de São Francisco do Conde, 2010	50
Figura 5	Distribuição dos níveis séricos de vitamina D do município de São Francisco do Conde, 2010	50
Figura 6	Comparação dos níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes, por subgrupos, de São Francisco do Conde, 2010	55
Figura 7	Comparação dos níveis séricos de vitamina D entre crianças e adolescentes atópicos e não atópicos de São Francisco do Conde, 2010	55

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	Asma: contexto e características fisiopatológicas	18
2.2	Asma Atópica	22
2.3	Asma: aspectos clínicos e classificação	24
2.4	Vitamina D: Metabolismo e atividade	25
2.5	Vitamina D e sistema imune	28
2.6	Vitamina D e sibilância na fase pré-escolar	30
2.7	Vitamina D, asma, atopia e gravidade de asma	31
3	OBJETIVOS	35
3.1	Objetivo geral	36
3.2	Objetivos específicos	36
4	METODOLOGIA	37
4.1	Área de estudo	38
4.2	Coleta de dados	39
4.3	Desenho e população do estudo	40
4.4	Diagnóstico de atopia	40
4.5	Quantificação de 25-Hidroxivitamina-D	42
4.6	Descrição das demais variáveis	43
4.7	Análises Estatísticas	43
4.8	Aspectos Éticos	44
5	RESULTADOS	45
5.1	Caracterização da população e fatores de risco para asma	46
5.2	Relação da vitamina D com asma e atopia	51
6	DISCUSSÃO	56
6.1	Considerações finais e limitações do estudo	65

7	CONCLUSÃO	67
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
	ANEXOS	78
	ANEXO: Termo de Consentimento livre e esclarecido	79
	ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética	82
	ANEXO II: Questionário ISAAC fase II adaptado	84
	ANEXO III: Questionário de Socioeconômico	88

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que a asma afete 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Nos últimos 40 anos a prevalência de asma e outras doenças alérgicas aumentaram em todos os países, calcula-se que a asma seja responsável por 250.000 mortes no mundo, caracterizando-se como um grave problema de saúde pública (BATEMAN, *et al.* 2008). A asma é definida como uma inflamação crônica das vias respiratórias inferiores. A ocorrência de asma pode ser influenciada por diversos fatores, tais como: estilo de vida, poluentes ambientais, infecções, fatores nutricionais, dentre outros. Entretanto a maioria desses fatores não demonstrou uma associação clara com fenótipos de asma. A literatura revela que existem determinantes genéticos envolvidos no desencadeamento da asma, a expressão clínica desta doença reflete uma interação entre fatores ambientais e genéticos, determinados por variações polimórficas de genes, associadas a influências ambientais (BATEMAN, *et al.*, 2008; SEVUM, *et al.* 2012).

Um fator recentemente descrito associado à ocorrência da asma é a deficiência/insuficiência de vitamina D. Estudos recentes assinalam uma associação entre os níveis séricos desta vitamina com gravidade e desenvolvimento de asma. Esta associação é observada utilizando metodologias diversas, desde estudos que avaliam ingestão de vitamina D pela gestante e existência de sibilância na primeira infância até a carência desta vitamina na infância, adolescência ou fase adulta, influenciando na gravidade de asma, eficácia farmacológica dos medicamentos utilizados para tratar a asma e níveis séricos de IgE (MANBIR e CASALE, 2010;

GUPTA, A. *et al.*, 2012). A vitamina D possui um papel importante no desenvolvimento pulmonar do feto, aumenta a síntese de surfactantes, inibe a proliferação do músculo liso pulmonar e desenvolve atividade na interação mesênquima-epitélio, influenciando o crescimento pulmonar. Desta forma como salientado por alguns pesquisadores, a deficiência ou insuficiência de vitamina D pode ocasionar sibilância no período pré-escolar (ZOSKY, *et al.*, 2011). Outros estudos revelam que o controle da asma está diretamente relacionado com os níveis séricos de vitamina D (CHINELLATO *et al.*, 2011). Hyponen e colaboradores (2009), demonstraram que a variabilidade genética de algumas enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina D tem influência na associação entre esta vitamina e níveis séricos de IgE. Eles sugerem que os níveis séricos de vitamina D tem uma associação significativa, mas não linear com os níveis de IgE específica e acrescenta que valores insuficientes ou excessivos de vitamina D estão associados com aumento dos níveis de IgE sérico.

Neste estudo busca-se avaliar a associação entre os níveis séricos de vitamina D com atopia e asma em crianças do município de São Francisco, situado no recôncavo baiano. Do nosso conhecimento, nenhum trabalho sobre este tema foi até o momento realizado em população semelhante (oriunda de cidades pequenas e áreas semi-rurais em regiões tropicais). Portanto, pretendemos contribuir para o entendimento desta associação cujos estudos têm gerado dados controversos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Asma: contexto e características fisiopatológicas

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela hiperresponsividade das vias aéreas inferiores a estímulos ambientais diversos (BAETMAN, *et al.* 2008). Os mecanismos fisiopatológicos da asma são complexos e envolvem uma variedade de células do sistema imunológico. As linhagens celulares expressas e os perfis de citocinas diferem de acordo com características genéticas e a exposição ambiental do indivíduo. Em linhas gerais, os mecanismos fisiopatológicos da asma são definidos pela degranulação dos mastócitos e histopatologicamente podem ser caracterizados por: infiltração de células inflamatórias, produção de muco, contratilidade e espessamento do músculo liso, levando a redução do lúmen das vias aéreas e ao remodelamento brônquico; processo anormal de reparo celular ocorrido no epitélio pulmonar devido à inflamação crônica, caracterizado por intensa proliferação de fibroblastos, miofibroblastos, fibrogenese, formação de cicatriz, levando a modificações estruturais do parênquima pulmonar (MAUAD *et al.*, 2000).

Clinicamente estas alterações do parênquima pulmonar são traduzidas por hiperreatividade brônquica com conseqüente sibilância, falta de ar e tosse seca que ocorrem em episódios. A frequência, duração, reversibilidade espontânea ou pós-tratamento destes episódios vão depender dos endofenótipos da asma. (MAUAD *et al.*, 2000; PELAIA, G.; VATRELLA, A; MASSELI, R., 2012). Anteriormente dois fenótipos eram associados à asma, um extrínseco (alérgico) e um intrínseco (não

alérgico). A diferença entre esses fenótipos era principalmente o período do desenvolvimento da asma, iniciando na infância ou na fase adulta, além do perfil da resposta imunológica, Th2 e não dependente de Th2, respectivamente. Embora as pesquisas tenham avançado no entendimento das bases moleculares características da fisiopatologia da asma, os marcadores envolvidos nos diferentes fenótipos de asma não são bem claros (WENZEL, SE 2012). A **figura 1** apresenta alguns padrões moleculares envolvidos na fisiopatologia da asma.

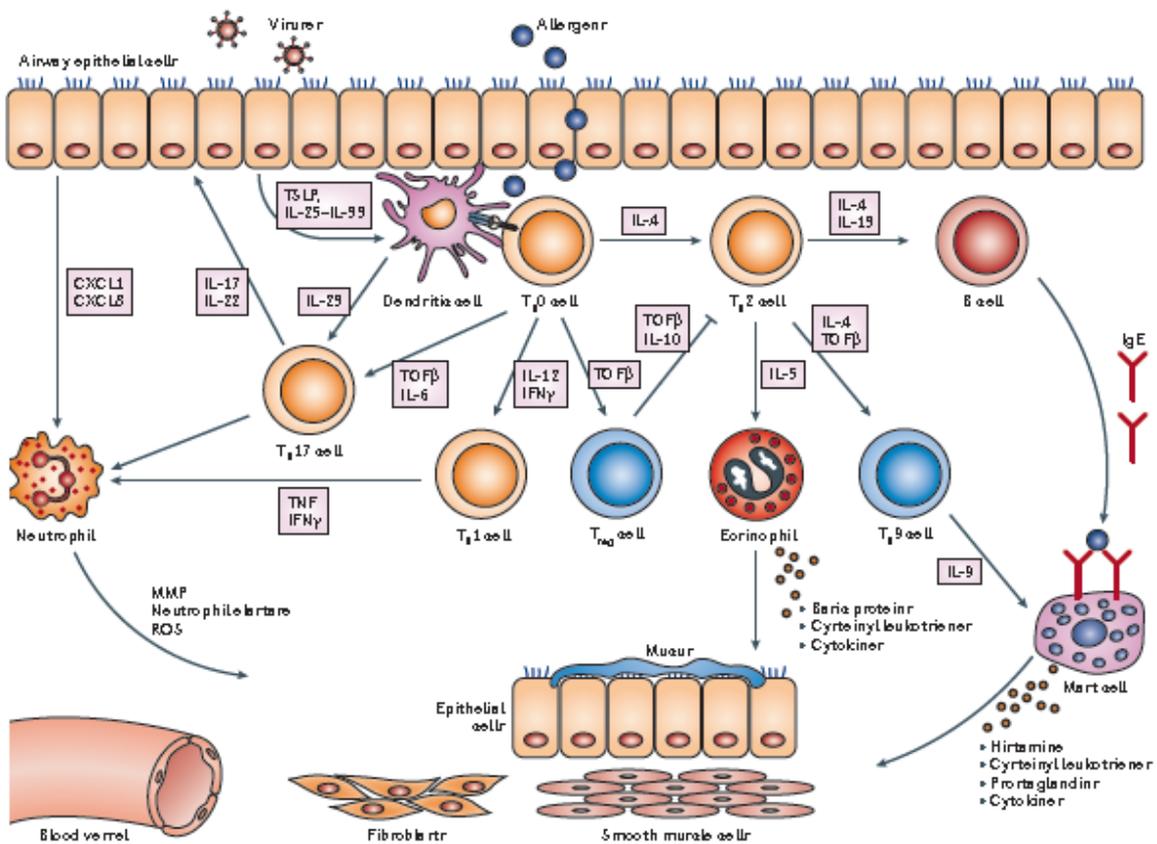


Figura 1: Pathobiology of asthma (Nature Review 2012). Células dendríticas são estimuladas por alergénos e ativam linfócitos Th0, que se diferenciam para o perfil Th2, produzindo citocinas, IL-4, IL-13 e IL-5, que provocam diferenciação de células B, produção de IgE e ativação de eosinófilos respectivamente. IgE liga-se a receptores de alta afinidade (FcεRI) na superfície dos Mastócitos, quando o antígeno entra em contato com a porção FAB de dois receptores de IgE, os mastócitos degranulam, liberando marcadores inflamatórios que provocam proliferação das células epiteliais do músculo liso, fibroblastos, aumento das quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de leucócitos e

ocasiona a contratilidade brônquica. Em adição a via Th2, a IL-9 é produzida por células Th9 que induz a proliferação e o crescimento de mastócitos. Outra via importante para o desencadeamento da asma é a via Th17, através das citocinas IL-17 causa recrutamento e expansão de neutrófilos. Esses mecanismos são permitidos devido a uma produção deficiente de citocinas IL-10 e TGF- β produzidas por células T regulatórias.

Wenzel (2012) delinea alguns fenótipos de asma de acordo com suas características clínicas e fisiopatológicas, são eles: **asma alérgica** – tem início ainda na infância, caracterização sintomática como moderada ou grave, apresenta outras doenças alérgicas associadas, os biomarcadores são: IgE específica, IL-4, IL-5, IL-13, tem boa resposta a corticosteroides; **asma eosinofílica** – inicia na idade adulta, se caracteriza como asma grave, em geral a sinusite pode estar associada, apresenta elevação sérica e no esputo de eosinófilos e IL-5; é refratária ao tratamento com corticoides, porém responde bem a anticorpos anti-IL-5 e inibidores de ação de leucotrienos; **asma induzida por exercício** – não tem uma fase exata de surgimento, apresenta-se como asma moderada, ou intermitente, apresenta elevação sérica de citocinas Th2, respondem bem a modificadores de leucotrienos e beta agonistas; **asma induzida pela obesidade** – início na fase adulta, prevalência maior em mulheres, não apresenta biomarcadores claros, mas pode estar associada a um perfil Th17 e Th1, presença de estresse oxidativo, é responsiva a perda de peso e antioxidantes; **asma neutrofílica** – não tem uma associação clara com a fase de início, baixos níveis de Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (FEV1), presença de neutrófilos no esputo via Th17, possível resposta a antibióticos macrolídeos.

A obesidade possui forte associação com asma, porém não é definido se este é um fator causal para asma ou uma comorbidade. Esta morbidade aparece associada à asma não alérgica além de estar associada com o refluxo gastroesofágico, que configura outro fator de risco para asma (PAKHALE *et al.*, 2010; PAPOUTSAKIS, *et al.*, 2013). A obesidade ocasiona uma resposta inflamatória sistêmica, com elevação de algumas adipocinas, como leptina, e citocinas, IL-6 e TNF-alfa (FANTUZZI, 2005; JENSEN, 2011). A resposta inflamatória generalizada pode aumentar também a resposta inflamatória no pulmão, podendo agravar os sintomas da asma. Estudos comprovam que a obesidade aumenta a hiperresponsividade brônquica, reduzindo o FEV1, e piora o controle da asma (SHORE, *et al.*, 2005; JENSEN, 2011; BORREL, *et al.*, 2013).

Shore e colaboradores (2005) mostraram que a leptina, citocina elevada em pacientes obesos, pode ocasionar à elevação sérica de IgE, IL-13 e hiperresponsividade brônquica, mas não com aumento de IL-4, IL-5, ou seja, não desenvolve o perfil Th2 característico. Entretanto a leptina sozinha não é capaz de ocasionar esta elevação, somente quando é administrada em associação com a OVA, ou seja, ela age como adjuvante para resposta Th2. Estudos realizados em população chinesa revelaram uma associação entre obesidade e doenças atópicas, revelando um *odds ratio* de 3.2 CI: 1.8;5.7, com semelhante distribuição para o sexo feminino e masculino (LUO, *et al.*, 2013).

Os perfis de asma não Th2, como asma neutrófilica, frequentemente têm início na fase adulta e estão associados ao aumento do índice de massa corporal, histórico de fumo, e apresentam difícil controle, em muitos casos o tratamento com corticóide a curto ou longo prazo torna-se refratário (Wenzel, SE 2012).

Até 41% dos indivíduos asmáticos são atópicos, no entanto hipersensibilidade sem a ação de IgE afeta um grande percentual de pacientes asmáticos, alguns estudos relatam que essa resposta inflamatória não atópica parece ter uma relação com INF- γ , porém a resposta não TH2 na asma não é ainda bem esclarecida. (FIGUEIREDO, *et al.*, 2012).

2.2 Asma Atópica

A asma atópica é caracterizada por uma predisposição genética para a produção de IgE contra distintos alérgenos ambientais inócuos a indivíduos não atópicos. Autores destacam que este tipo de asma aparece ainda na infância e observa-se com maior frequência nos países desenvolvidos (ISAAC, 2011). Estudos sugerem que a atopia pode ser ocasionada desde a fase intrauterina; durante a gravidez a mulher tem naturalmente a predominância do sistema Th2 para evitar reação de enxerto ao feto. Portanto, ao nascimento, existe um padrão de resposta Th-2 discreto ou exacerbado (nas mães alérgicas) associado com a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-4, IL-5, e IL-13, que por sua vez são

indutoras da produção de IgE, eosinofilia tecidual e hiper-reatividade das vias aéreas, características da asma atópica (ROMAGNANI, 1992). A hipótese da higiene sugere que indivíduos expostos a microorganismos, ainda na primeira infância, têm maior proteção contra a asma atópica, pois haverá um desvio da resposta Th2 para Th1 (OKADA, *et al.*, 2010). Entretanto, essa hipótese não explicava como indivíduos expostos a um ambiente mais impuro teriam proteção contra doença autoimune, que possui um perfil de resposta Th1. Logo, atualmente sugere-se que determinados microorganismos possuem padrões moleculares que induzem a resposta Treg, inibindo tanto a resposta Th1 como a Th2 (FIGUEIREDO, *et al.*, 2013).

Pacientes atópicos respondem de forma exacerbada a estímulos ambientais; essa hiperresponsividade do sistema imunológico gera danos aos tecidos do indivíduo, podendo causar doenças de quadro clínico polimorfo, algumas das quais, como asma e anafilaxia, podem levar ao óbito (SHANKAR e PETROV, 2013; LUBBEN, *et al.*, 2013). Ao entrar em contato com um alérgeno, as células apresentadoras de antígenos da pessoa atópica processam e apresentam antígeno as células T *naive* que as diferenciam em células TH2, estas produzem citocinas IL-4 e IL-13, que induzem os linfócitos B a mudarem a classe de imunoglobulina produzida, passando a produzir IgE; produzem também IL-5 que estimula a produção e ativação de eosinófilos (BATEMAN, 2008; LEVINE e WENZEL, 2010). A IgE liga-se a receptores de alta afinidade em mastócitos, basófilos e eosinófilos e numa segunda exposição ao antígeno, promove degranulação destas células com liberação de histamina, enzimas, citocinas, mediadores tóxicos capazes de

aumentar a inflamação local. É importante salientar que os eosinófilos produzem proteína catiônica eosinofílica ampliando o sinal inflamatório. A inflamação crônica com presença de muco, broncoconstrição, redução do lúmen das vias aéreas modifica o epitélio pulmonar, tornando-o mais fibroso. Esse conjunto de ações culmina nos sintomas característicos da asma com sibilância, tosse seca e dificuldade respiratória (LEVINE e WENZEL, 2010; MACGLANSHAN, 2012).

2.3 Asma: Aspectos clínicos, classificação e estratégias terapêuticas

Para auxiliar as decisões terapêuticas no tratamento da asma, especialistas de todo o mundo criaram as diretrizes terapêuticas que estabelecem critérios para conduzir o tratamento dessa doença. Para definir o tratamento adequado foi necessário classificar a asma de acordo com a frequência dos sintomas; sibilância, tosse, aperto no peito, sendo classificada segundo descrição contida no Quadro 1.

Quadro 1: Classificação da asma segundo os Endofenótipos	
Tipo de Asma	Quadro Clínico
Asma Intermitente	Os sintomas aparecem menos que uma vez por semana, sintomas noturnos até duas vezes no mês (sibilância, tosse, aperto no peito), exacerbações são breves e o Fluxo Expiratório Forçado (FEV1) ou Pico de Fluxo Expiratório (PEF) $\geq 80\%$ do previsto.
Asma Persistente Leve	Presença de mais de um sintoma na semana, até um sintoma diário, mais de dois sintomas noturnos no mês, as exacerbações podem afetar atividades diárias e o sono, FEV1 ou PEF $\geq 80\%$ do previsto;
Asma Persistente moderada	Presença de sintomas diários, as exacerbações afetam o sono e

	atividades diárias, mais de um sintoma noturno por semana, FEV1 ou PEF de 60-80% do previsto.
Asma persistente Grave	Sintomas diários que prejudicam as atividades diárias, exacerbações frequentes, sintomas noturnos frequentes, atividade física limitada, PEF ou FEV1 <60% do previsto.
Referência: GLOBAL Strategy for Asthma, 2008; ISAAC, 2011; SBPT, 2012.	

A estratégia terapêutica para asma está sujeita ao endofenótipo identificado, através dos sintomas apresentados pelo paciente. Atualmente a terapia clássica baseia-se na utilização de corticoesteróides sistêmicos e/ou inalatórios e β 2-agonistas, de longa ou curta duração, porém outras opções farmacoterapêuticas estão disponíveis como: inibidores de ação de leucotrienos, anticorpos monoclonais, anti-IgE, anti-IL-13 e anti-IL-5, dentre outros. É preciso salientar que estes medicamentos são utilizados em ocasiões especiais, quando o paciente não responde a terapia convencional e houve pesquisa do fenótipo de asma. O controle da asma está associado a estratégias educativas, redução de fatores de risco e farmacoterapia adequada, evitando assim exacerbações que podem ser letais. (CASTILLO *et al.*, 2008; SBPT, 2012).

2.4 Vitamina D: Metabolismo

A vitamina D foi inicialmente associada à proteção do sistema ósseo, regulando os níveis de cálcio e fósforo. Após a descoberta de Receptores de Vitamina D (VDR) em diversas células do organismo humano, o papel da vitamina D passou a ser investigado em variadas doenças. A síntese da vitamina D é iniciada

na pele quando o 7-dehydroxycholesterol é catalisado através de radiação ultravioleta (UVB), comprimento de onda entre 290nm e 315nm, e transforma-se em pré-vitamina D3 (colecalfiferol); na circulação esta molécula sofre isomerização e transforma-se em vitamina D3. Sendo transportada pela Proteína ligante de vitamina D (DBP); no fígado a vitamina D3 é hidroxilada transformando-se em 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D3), forma de estoque; nos rins a 25(OH)D3 sofre nova hidroxilação e transforma-se na forma ativa 1 α -25-hidroxivitamina D3 (calcitriol), que possui ações diversas: inibição da angiogênese de tumores e proliferação de células tumorais, estimula a diferenciação de células do sistema imunológico, dentre outras. O nível de 1 α -25-hidroxivitamina D3 é controlado pelos níveis de paratormônio (PTH), cálcio, fosfato e pela enzima CYP24A1. O PTH é produzido pela paratireóide quando os níveis de cálcio e/ou fosfato são reduzidos, ele aumenta a síntese de vitamina D que auxilia na absorção de cálcio e fosfato. Quando os níveis de vitamina D estão elevados os níveis de PTH decrescem para manter a homeostase. Outro mecanismo de regulação dos níveis de vitamina D, é através da enzima CYP24A1 que hidroxila a 25(OH)D3 na posição 24, transformando-a numa forma inativa 24,25(OH)D3 que é em seguida eliminada (DREB, 2007; BATTAULT *et al*, 2012).

A obtenção da vitamina D também advém de fontes vegetais, que fornecem a vitamina D2, uma forma de estoque, que posteriormente é convertida em 1 α -25-Hidroxivitamina D3. Atualmente devido aos elevados níveis de insuficiência de vitamina D a suplementação alimentar tem sido uma alternativa para manter os níveis adequados dessa vitamina; entretanto, a alimentação é responsável apenas

por 10% da produção total de vitamina D do organismo, a grande maioria da vitamina D disponível advém da exposição solar (DREB *et al.*, 2007; DI ROSA *et al.* 2011). O precursor da síntese da vitamina D 7-deidrocolesterol é um derivado da via de produção de colesterol, esta molécula pode ser desviada para a produção de vitamina D ou colesterol.

Para fins de avaliação clínica, a vitamina D é quantificada na sua forma de estoque 25-OH-Vitamin D, pois possui meia vida sérica de três semanas (SHEPARD e DeLuca, 1980). A classificação de níveis suficientes e insuficientes de vitamina D é dada de acordo com os níveis de PTH. Quando o nível de vitamina D encontra-se em um patamar que estimula elevação do PTH, considera-se esse nível insuficiente. Logo os níveis de vitamina D no sangue são classificados como: deficientes <20ng/ml (<50nmol/l) insuficientes >20-30ng/ml (50nmol/l <75-nmol/l) e suficientes >30ng/ml-40ng/ml (75-100 nmol/l) (HOLICK, MF 2006; HOLICK *et al.*, 2011).

Estima-se que 1 bilhão de pessoas possuam níveis insuficientes de vitamina D em todo o mundo, o que representa um grande problema de saúde pública, visto que níveis insuficientes dessa vitamina estão associados a diversas morbidades, como resistência a insulina, esclerose múltipla, distúrbios cardiovasculares (KHADILKAR e KHADILKAR, 2012; BATTAULT *et al.*, 2012).

HOLICK (2007) ressalta que os principais fatores que contribuem para a existência de níveis séricos insuficientes de vitamina D são: a redução da exposição solar e a utilização de protetor solar. Alguns estudos indicam que a redução de

produção da vitamina D pode chegar a 99% com utilização de protetor solar fator 15. Indivíduos de pele negra têm maior predisposição a desenvolver insuficiência de vitamina D.

2.5 Vitamina D e Sistema Imune

Todas as células do sistema imunológico possuem receptores VDR que estão ligados a sinais de transcrição de múltiplos genes. Vários estudos destacam o efeito desta vitamina na imunidade inata, mostrando atividade estimulatória de monócitos e macrófagos, aumentando da capacidade antimicrobiana destas células, pois na presença desta vitamina observa-se aumento da produção de catelicidina e β -defensina por estas células (DI ROSA *et al.*, 2011). Estudo realizado com monócitos isolados de cultura de células mononucleares do sangue periférico revelou que essas células são capazes de sintetizar vitamina D, ou seja, converter a forma inativa (25-hidroxivitamina D) na forma ativa (1α -25-hidroxivitamina D₃), através da enzima 1alfa-hidroxilase (CYP27B1), aumentando a capacidade proliferativa dessas células (STOFELLS *et. al*, 2006). A **figura 2** sintetiza esses achados.

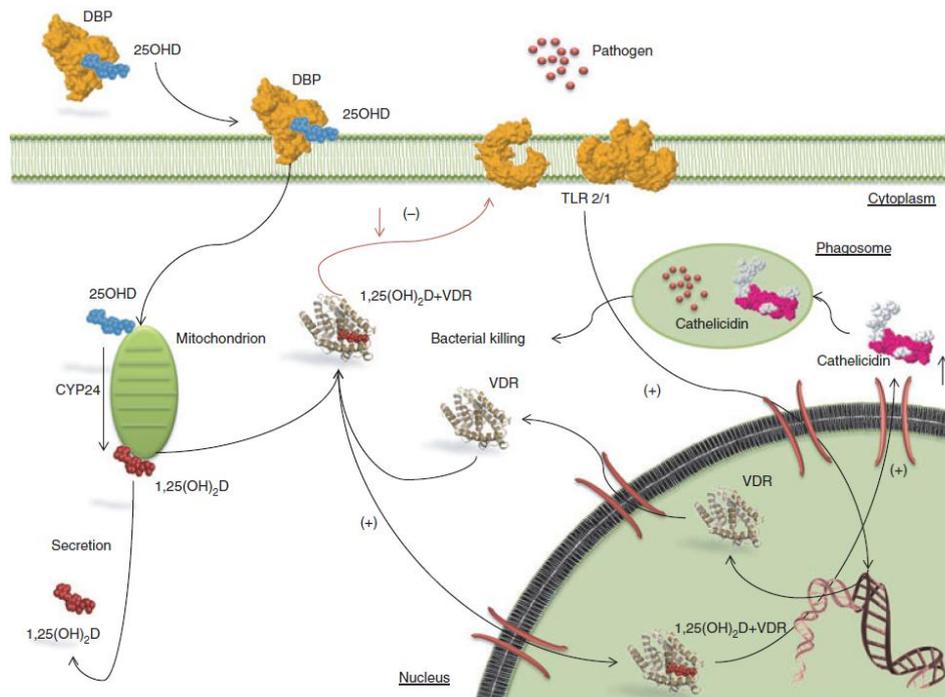


Figura 2: Resposta de APC's a patógenos: A 25-hidroxivitamina D (25OHD) liga-se à proteína sérica de ligação da vitamina D (VDBP) e em seguida é liberada no citosol das APC's e na mitocôndria é convertido para 1,25 (OH) 2D3. Após ativação de receptores Toll-like 2/1, 1,25 (OH) 2D3 interage com os receptores (VDR). Ativação do VDR leva à indução de catelicidina, que é o alvo para a regulação da transcrição de 1,25 (OH) 2D-3 ligada à VDR. A indução de catelicidina após síntese localizada de 1,25 (OH) 2D3 promove a geração de autofagossomas e aumenta a lise bacteriana. Referência: Di Rosa, Michelino *et al.*, 2011, *Immunology*, p. 123-139.

Alguns estudos aludem que a vitamina D reduz a expressão de NFK-B, reduz a resposta inflamatória, a ativação e proliferação de linfócitos T e células dendríticas. (DI ROSA *et al.* 2011). Estudos *in vitro* com células dendríticas estimuladas com vitamina D demonstram uma redução da expressão de moléculas co-estimulatórias, como CD40, CD80/CD86, e reduz IL-12, reduzindo a capacidade dessas células de apresentarem antígenos e propagarem a resposta inflamatória (SANDHU e CASALE, 2010).

Dados na literatura indicam que a vitamina D aumenta a resposta regulatória através da indução de IL-10 e indução de linfócitos FOXP3. PBMC incubados com vitamina D, demonstraram uma elevação de IL-10 e TCD4⁺FOXP3; entretanto, esses dados sugerem uma indução de dose dependente; na concentração de 10⁻⁷ M de vitamina D, a indução de FOXP3 era maior, enquanto IL-10 apresentava maior produção numa concentração de vitamina D3 10⁻⁶M, e sua produção reduzia em culturas estimuladas com uma concentração de 10⁻⁷M de vitamina D (URRY *et al*, 2012).

Esses dados sugerem um efeito imunoregulatório da vitamina D, indicando que esta molécula possui uma atividade protetora para doenças imunomediadas, como asma, esclerose múltipla e diabetes *melitus* tipo I.

2.6 Vitamina D e sibilância na fase pré-escolar

Camargo e colaboradores (2007) avaliaram a relação entre ingestão de vitamina D na gravidez e presença de sibilância até os três anos de idade, em uma população de 1194 participantes. Através de um questionário eles investigaram a ingestão de vitamina D durante a gravidez; visitas foram realizadas durante o 1º, 2º, 3º e 6º mês de vida da criança, para avaliar ingestão de vitamina D pela mãe e apresentação de sibilos na criança. A presença de sibilos foi investigada por questionário e eram incluídas no estudo crianças com ≥4 sibilos durante os 3 anos, e

aquelas com diagnóstico médico de asma. Este estudo apresentou uma associação inversa entre ingestão de vitamina D e a prevalência de sibilância. Esses dados corroboram com estudos que afirmam que a suplementação com a vitamina D reduz o risco de desenvolvimento de sibilância nos primeiros anos de vida (DEVEREUX *et al.*, 2007; ERIKOLLA *et al.*, 2009). Entretanto alguns estudos sugerem que não há associação de ingestão de vitamina D com redução do risco de desenvolvimento de asma (LANGE *et al.*, 2010).

2.7 Vitamina D, asma, atopia e gravidade de asma

Devido aos seus efeitos imunomodulatórios, aumento da produção de IL-10, proteção ao epitélio pulmonar, a deficiência da vitamina D está sendo investigada na fisiopatologia da asma. Os estudos que relacionam a vitamina D com a asma ainda são contraditórios, no entanto a frequência de estudos que indicam existir uma proteção para asma em indivíduos com níveis séricos elevados de vitamina D é maior.

Estudo norte-americano, realizado em uma população de 280 pacientes asmáticos e 40 pacientes saudáveis, encontrou índices séricos de vitamina D significativamente menores em pacientes com asma grave, não controlada, quando comparado aos demais grupos. É válido ressaltar que a média das concentrações séricas de vitamina D nessa população é baixa, apenas 32% dos pacientes

asmáticos e 33% dos pacientes não asmáticos apresentavam níveis suficientes de vitamina D. Foi significativa e negativa a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a presença de eosinófilos no esputo, mas positiva em relação ao VEF1 (KORN, *et al.*, 2013). Esses achados indicam que a vitamina D desempenha um efeito protetor reduzindo a gravidade da asma.

Na Costa Rica, pesquisadores investigaram a associação entre os níveis de vitamina D e marcadores de alergia e asma; eles verificaram que níveis de vitamina D séricos abaixo de 35ng/ml estão positivamente associados com aumento de IgE, aumento da contagem de eosinófilos e encontraram uma associação diretamente proporcional, mas não significativa com o VEF1 (BRENH, 2009).

É fato que a vitamina D apresenta uma atividade na resposta imune inata, aumentando a eficácia de eliminação de patógenos, através da produção de peptídeos antimicrobianos. Baseado nisto, um estudo mostrou que indivíduos com concentração de vitamina D acima de 38ng/ml tinham riscos duas vezes menores de desenvolver infecções do trato respiratório do que indivíduos com níveis abaixo deste ponto de corte (SABETA *et al.*, 2010). A vitamina D parece estar relacionada a uma melhora da resposta a corticoideterapia em pacientes asmáticos; estudos *in vitro* com células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes asmáticos estimulados com vitamina D e dexametasona e um segundo grupo estimulado somente com dexametasona, observou que no primeiro grupo houve um

aumento da expressão de MKP-1, receptor de glicocorticóide, tornando o indivíduo mais susceptível à ação farmacológica do corticoide (SEARING *et al.*, 2010).

Embora existam muitos indícios de que a vitamina D exerce uma resposta protetora nas doenças alérgicas, ainda existem controvérsias. Pesquisadores americanos identificaram, em camundongos *Knockouts* para receptores VDR, impossibilidade do desenvolvimento da alergia respiratória induzida em laboratório (WITTKÉ *et al.*, 2007). Outros pesquisadores não encontraram diferenças entre níveis de vitamina D de pacientes com asma controlada e não controlada (MENON, MARANDA, NWOSU, 2012).

Antes de recomendar a utilização de vitamina D para tratar/prevenir asma e doenças alérgicas, é necessário esclarecer essas discrepâncias e observar os riscos relativos à utilização da vitamina D. Níveis elevados de vitamina D podem levar à hipercalcemia, o que pode ocasionar danos inflamatórios, calo ósseo, ou outros danos ao paciente (DOWN, *et al.*, 1979; KARA, *et al.*, 2013).

O **quadro 2** sintetiza alguns dos principais achados sobre o papel da vitamina D no sistema imune, na fisiopatologia da asma e da alergia.

Quadro 2: Estudos que avaliam a interação da vitamina D com a resposta imunológica					
Autor / Ano	Título	Objetivo	Desenho do Estudo	Objeto do estudo	Achados
Boonstra, André <i>et al.</i> , 2001	“1 α ,25-dihydroxivitamin D3 has a direct effect on naïve CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells”	Avaliar se a vitamina D induz a produção de resposta Th2	Estudo experimental em PBMC de camundongos	Células de camundongos tratadas com vitamina D ou dexametasona	Vitamina D aumenta citocinas e células Th2.
WITTKE <i>et al.</i> , 2004	“Vitamin D receptor deficient mice fall to develop experimental allergic asthma”	Avaliar o desenvolvimento de asma induzida por OVA em camundongos normais e Knockout para o receptor da vitamina D	Caso Controle Experimental	Camundongos Normais e Knockout para receptor da vitamina D	Camundongos deficientes em receptor de vitamina D não desenvolvem asma induzida por OVA.
URRY, Zoe e cols., 2009	“Ligation of TLR9 induced on human IL-10 secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxivitamin D3 abrogates regulatory function”	Investigar o papel da vitamina D e da expressão de TLR9 na indução de resposta regulatória dependente de IL-10.	Estudo de corte transversal avaliando PBMC de pacientes asmáticos e não asmáticos.	Pacientes asmáticos e não asmáticos.	Vitamina D induz a produção de IL-10, via TLR9.
CINELLAATO, Iolanda <i>e cols.</i> , 2011	“Vitamin D Serum Levels and Markers of Asthma Control in Italian Children”	Identificar a relação entre níveis séricos de vitamina D, função pulmonar e controle de asma em crianças.	Corte transversal utilizou dados de função pulmonar estabeleceu gravidade de asma	75 crianças e adolescentes de 5-11 anos, com diagnóstico de asma.	Níveis de vitamina D são deficientes em pacientes asmáticos e estão relacionados a um pior controle da doença.
Montero-Airas, Felicia; Sedó-Meija, Giovanni; Ramos-Esquivel, Allan, 2013.	“Vitamin D insufficiency and Asthma severity in adults from Costa Rica.”	Avaliar níveis de vitamina D com marcadores de atopia, função pulmonar e severidade de asma.	Estudo de corte transversal realizado com pacientes asmáticos	121 adultos asmáticos atendidos no ambulatório de pneumologia.	Níveis de vitamina D < 30ng/ml estão associados a níveis elevados de IgE total e eosinofilia.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre os níveis séricos da vitamina D com os desfechos de atopia e asma.

3.2 Objetivos específicos

- Quantificar a Vitamina D em soros de crianças de 6 a 13 anos, escolares de São Francisco do Conde, município do Recôncavo da Bahia.
- Determinar a prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D em uma população infantil dos trópicos.
- Investigar uma possível associação entre vitamina D, atopia, asma e fenótipos de asma na população estudada.

4 METODOLOGIA

4.1 Área de estudo

O município de São Francisco do Conde atualmente compõe a região metropolitana de Salvador e de acordo com a regionalização da saúde para o estado da Bahia, está vinculado à 1ª regional de saúde, macrorregião Leste e microrregião Salvador. Administrativamente, São Francisco do Conde está dividido em distritos: 1) Sede: Baixa Fria, Campinas, Pitangueiras, São Bento e Nova São Francisco; 2) Mataripe: Muribeca, Socorro, Santo Estevão, Engenho de Baixo, Jabequara e as Ilhas Cajaíba, das Fontes e do Paty; 3) Monte Recôncavo: Caípe, Monte Recôncavo, Paramirim, Coroado, Madrugua/Vencimento, Dom João, Santa Elisa, Macaco.

O deslocamento de Salvador, BA, até São Francisco do Conde é de 67 Km, onde as principais vias de acesso são a BR 324, BA 522 e BA 523. A área territorial total é de 266,63 Km², sendo a área continental de 191,6 Km². Segundo dados do IBGE em 2010 a população de São Francisco do Conde era de 33183 pessoas, das quais 90,8% são pretos ou pardos. Da população total, 12718 são crianças ou adolescentes frequentando regularmente creches ou escolas e 5707 estão na faixa etária de 6 a 13 anos (IBGE, 2010).



Figura 3. Localização do Município de São Francisco do Conde – Bahia, Brasil

4.2 Procedimento para coleta de dados

Os dados foram coletados no período de agosto/2009 a junho/2010. Foram selecionadas nove escolas municipais de São Francisco do Conde, que estavam distribuídas entre a Sede, Mataripe e Monte Recôncavo de forma a representar toda extensão do município. A seleção das escolas foi realizada através de sorteio, de acordo com a lista de escolas e alunos regularmente matriculados, cedidas pela secretaria de educação do município. Os gestores das escolas participantes receberam uma carta convite contendo informação sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa. Após aceitação dos gestores, reuniões adicionais foram realizadas para esclarecimentos e obter adesão da comunidade escolar e dos pais. Os responsáveis foram convidados a comparecer na escola para entrevistas. As informações foram registradas em formulário apropriado.

4.3 Desenho do estudo

Este estudo é um caso controle aninhado a um estudo de corte transversal, de base populacional, que envolveu uma população de 1472 crianças e adolescentes com idades entre 6 e 13 anos, regularmente matriculadas nas escolas municipais, participantes de um estudo para investigação de prevalência de alergias respiratórias e seus fatores de risco.

Os casos (asmáticos) foram pareados por sexo com os controles (não asmáticos) extraídos da mesma população. Como critérios de seleção utilizaram-se aproximadamente três controles para cada caso. Obteve-se um total de 244 amostras, das quais 70 pertencentes aos casos e 174 pertencente ao controle. Esta amostra garantiu poder de teste de 80%, com α igual a 5% para detectar *odds ratio*.

4.4 Inquérito epidemiológico – Diagnóstico de Asma

O diagnóstico de asma foi obtido através do questionário modificado ISAAC FASE II (International Study for Asthma and Allergy in Childhood), adaptado para o português, aplicado aos pais ou responsáveis pela criança, para determinar a prevalência e gravidade de asma, aplicado por pessoal devidamente treinado.

Foram consideradas asmáticas aquelas crianças que responderam afirmativamente às questões: Presença de chiado ou piado no peito nos últimos doze meses, e pelo menos uma das alternativas relacionadas: 1 - Presença de tosse seca a noite, que não tenha sido ocasionada por gripe ou resfriado; 2 - Ter

observado chiado ou piado no peito ao respirar durante ou depois de realizar exercício; 3 - Ter apresentado pelo menos quatro crises (ataque) de chiado no peito; 4 - Ter despertado à noite por causa de chiado ou piado no peito no período de doze meses; 5 - Ter asma diagnosticada por médicos.

4.5 Coleta de Sangue – Diagnóstico de Atopia

Foi realizada a coleta de sangue venoso, através de técnica padrão em todas as crianças. Este sangue foi coletado em tubos com EDTA da linha BD vacuotainer® (Compania Benckton Dickson, Franklin Lakes, USA) para a coleta do sangue total. Para coleta de soro, foi utilizado tubo seco; após coagulação do sangue os tubos foram centrifugados e o soro coletado foi colocado em tubos eppendorf para posterior armazenamento em freezer a -20° Celsius até o momento da dosagem de IgE e Vitamina D.

Atopia foi identificada através de presença de IgE sérica específica (sIgE) para aerolérgenos ambientais. A concentração de sIgE foi determinada usando Immucap, testando os Kit's Phadiatop (para aeroalérgenos: polén, extratos de fungos, pelo de cão, pelo de gato, *Dermatophagoides* spp) e o D201 (*Blomia tropicalis*) da Phadia AB, Uppsala, Sweden (WEARD, AH. e PETERS, EM., 2012). Os resultados foram expressos em kU/L (1 KU/L corresponde a 2,4 ng/ml) obtido através de uma curva padrão produzida através de diluições seriadas de sIgE humano contra um soro padrão para IgE da Organização Mundial de Saúde. Foi

considerado atópico o estudante que tivesse pelo menos 0.70 kU/L de IgE no ensaio para testar Phadiatop e/ou *B. tropicalis*.

4.5 Quantificação de 25-hidroxivitamina D

Os níveis de vitamina D foram determinados pela técnica de ELISA de competição utilizando o KIT IDS OCTEIA ELISA (Immunodiagnostic Systems Ltd) método diagnóstico aceito pela Vitamin D External Quality Assurance Survey (DEQAS). O ensaio resume-se aos seguintes procedimentos: em uma placa de 96 poços previamente sensibilizada com anticorpo anti-vitamina D, foi adicionado 200µl de amostra, controle, ou calibradores diluídos 1:40 em tampão contendo vitamina D biotinilada e foi incubado a temperatura ambiente por duas horas; realizaram-se três ciclos de lavagem com tampão de lavagem e 200µl de avidina ligada a peroxidase foi adicionado e incubado por 30' após novo ciclo de lavagem, adicionou-se 200 µl do substrato e após 30' a reação foi parada com 100 µl de HCL, as placas foram lidas imediatamente após a parada no comprimento de onda de 450nm (referência 690nm), sendo a absorbância encontrada inversamente proporcional a concentração de vitamina D no soro.

A classificação dos níveis séricos de vitamina D foram:

- Deficientes: <50nmol/l (<20ng/ml)
- Insuficientes: > 50nmol/l - 75-nmol/l (>20-30ng/ml)
- Suficientes: >75-100 nmol/l (>30ng/ml-40ng/ml)

4.6 Descrição das variáveis independentes

As informações das demais variáveis foram obtidas através do questionário socioeconômico, elaborado pela equipe de nutrição, coordenada pela professora Rita Ribeiro. As variáveis consideradas confundidoras para o desfecho asma foram: sexo; faixa etária dividida em duas categorias: 6-10 e 10-13; escolaridade materna, categorizada em 0 ≤ 4ª série < 4ª série; renda per capita foi categorizada de acordo com o salário mínimo da época (R\$ 510,00), em ≤1 salário e >1 salário; estado antropométrico foi avaliado segundo padrão de referência das tabelas da WHO (2007), baseadas em valores percentílicos do Índice de Massa Corporal [IMC = peso (kg)/estatura(m)²] para sexo e idade. O IMC foi calculado através da medida do peso e da altura dos indivíduos analisados. Para classificação, utilizou-se a proposta da WHO, 2006: magreza (< percentil 3), adequado (≥ percentil 3 e ≤ percentil 85), sobrepeso (> percentil 85 e ≤ percentil 97) e obesidade (percentil > 97). Essa variável foi dicotomizada para realização da análise logística como 1 - (magreza + adequado) e 2 - (sobrepeso e obeso). Atopia foi utilizada como variável confundidora para avaliar a relação entre vitamina D e asma, foram classificados como não atópicos, indivíduos com níveis de IgE < 0,70 e atópicos 1, indivíduos com níveis de IgE ≥ 0,70.

4.7 Análises estatísticas

Adotou-se análise descritiva, para caracterizar a população, utilizando-se a proporção para os dados categorizados e a média (desvio-padrão) para as variáveis

contínuas. As diferenças entre os casos e controles foram examinadas por meio da análise univariada condicional através das estimativas de Mantel-Haenszel. Utilizou-se modelo de regressão logística condicional, para estimar a associação entre deficiência de vitamina D e asma, ajustado pelas potenciais variáveis de confusão (técnica de ajuste *backward*). Foram selecionadas para o modelo de análise múltipla as variáveis com significância estatística menor que 20%.

Procedeu-se ainda uma análise multivariada, empregando-se a técnica de Regressão logística multinomial, ajustada para confundidores, a fim de avaliar a associação dos fenótipos de asma (asma atópica, asma não atópica) através das referências: atópicos não asmáticos e não atópicos não asmáticos com a deficiência de Vitamina D. Nas análises estatísticas adotaram-se os testes bicaudais e um nível de significância de 5%, utilizou-se o software *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS, v. 17.0.

4.8 Aspectos éticos

Esse projeto é um adendo do projeto supracitado e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador-BA, sob o registro CEP.004/2010. Um termo de consentimento de participação em todas as etapas da pesquisa foi assinado pelos genitores ou responsáveis pela criança.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população e fatores de risco para asma

Da população inicial calculada para este estudo, 244 crianças e adolescentes, apenas 139 realizaram a quantificação da vitamina D. A média de idade desses indivíduos foi de 9,8 anos (dp \pm 1.5), houve uma prevalência maior de indivíduos do sexo feminino (51,8%), e uma menor prevalência de indivíduos acima do peso ou obesos (24,2%). A avaliação econômica revelou que 18,3% destas famílias têm uma renda mensal menor que um salário mínimo (R\$ 510,00). Em relação à escolaridade materna, 31% das mães não completaram a 4ª série.

A prevalência de asma, variável resposta, neste caso controle foi de 27.4% (38), dos quais 9,4% (13) asmáticos não atópicos e 18,0% (25) asmáticos atópicos, mantendo proporção semelhante ao banco inicialmente calculado de pacientes asmáticos 70 (28,5%) e não asmáticos 174 (71,5%). Consecutivamente 72,6% (101) dos indivíduos foram não asmáticos, dos quais 39,6% (55) não asmáticos não atópicos e 33% (46) não asmáticos atópicos (**Tabela 3**). Dos pacientes asmáticos, 55,3% possuíam níveis insuficientes de vitamina D, 50% foram do sexo masculino, 51,5% tinham idade entre 6 - 10 anos, 12,1% tinham excesso de peso, 68,3% destes pertencem a famílias com renda total mensal superior a um salário mínimo e 58.6% das mães superaram a 4ª série de ensino (**Tabela 1**).

A análise univariada evidencia associação estatisticamente significativa de asma com atopia e com a renda total familiar, sugerindo que indivíduos atópicos têm maior predisposição à asma (OR 2.30; IC 1.06;5.00) e que indivíduos com renda

maior que R\$ 510,00 tem menor predisposição a asma (OR 0.24; IC 0.09;0.64). Após a análise multivariada, a atopia perdeu a significância como fator de risco para asma (OR 2.42; IC 0.94; 6.25) (**Tabela 2**).

Ao avaliar os níveis de vitamina D, a principal variável independente, foi possível observar quantidades mais elevadas em pacientes não asmáticos quando comparados com pacientes asmáticos, média±desvio padrão de 72,9±36,1 e 68,5±36,17, respectivamente, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa. O modelo estudado mostrou uma associação negativa dos níveis de vitamina D com asma (OR 0.84; OR ajustada 0.78). Todavia esta relação não apresentou significância estatística (p=0,702) (**Tabela 2**).

Tabela 1. Estudo da associação entre fatores de risco e asma em crianças e adolescente de 6 a 13 anos matriculados em escolas públicas de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010.

Variáveis estudadas	Número da População		Positivo para Asma		Valor de p Teste de χ^2
	N	(%)	N	(%)	
Níveis séricos de vitamina D					
Suficiente	58	(41.7)	17	(29,3)	0.702
Insuficiente	81	(58.3)	21	(25,9)	
Gênero					
Feminino	72	(51.8)	19	(26,4)	0.850
Masculino	67	(48.2)	19	(28,4)	
Idade					
10 - 13	60	(45.8)	16	(26,6)	0.840
6 - 10	71	(54.2)	17	(23,9)	
Educação materna					
≤ 4ª série	37	(31.1)	12	(32,4)	0.176
> 4ª série	82	(68.9)	17	(20,7)	
Total Renda					
≤1 salário	22	(18.3)	11	(50,0)	0.005
> 1 salário	98	(81.7)	19	(19,4)	
Estado nutricional					
Normal	95	(75.4)	29	(30,5)	0.062
Excesso de Peso	31	(24.6)	4	(12,9)	
Atopia					
Não	68	(48.9)	13	(19,1)	0.038
Sim	71	(51.1)	25	(35,2)	

P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 2: Análise logística bruta e ajustada de fatores de risco de asma em crianças e adolescentes de 6 a 13 anos matriculados na rede pública do município de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010.

Variável	OR Bruta	IC 95%	OR ajustada	IC 95%
Níveis de vitamina D **				
Suficiente	1	1	1	1
Insuficiente	0.84	(0.40; 1.79)	0.78	(0.28; 2.41)
Gênero				
Feminino	1	1	*	
Masculino	1.10	(0.52; 2.33)		
Idade				
10 – 13	1	1	*	
6 – 10	0.87	(0.39; 1.90)		
Educação materna**				
≤ 4ª série	1	1	1	1
> 4ª série	0.55	(0.23; 1.30)	0.47	(0.18; 1.22)
Total renda**				
≤1 salário	1	1	1	1
> 1 salário	0.24	(0.09; 0.64)	0.22	(0.07; 0.63)
Estado nutricional**				
Normal	1	1	1	1
Excesso de Peso	0.34	(0.11; 1.05)	0.31	(0.08; 1.37)
Atopia**				
Não	1	1	1	1
Sim	2.30	(1.06; 5.00)	2.42	(0.94; 6.25)

* Variáveis excluídas da análise multivariada pois $p > 0.2$

** Perda do N após análise ajustada: 21 para vitamina D e atopia, 1 para escolaridade materna, 7 para estado nutricional e 2 para renda per capita.

A distribuição de frequência dos valores médios de vitamina D pode ser visualizada na **Figura 4**. Observa-se uma assimetria com leve desvio para esquerda, sugerindo que as crianças e adolescentes estudadas têm uma maior tendência a apresentar níveis reduzidos de 25-hidroxivitamina D. Cerca de 5% e 53,2% desses indivíduos apresentaram carência e insuficiência de vitamina D respectivamente (**Figura 5**), representando 58,3% da população com níveis de vitamina D abaixo do recomendando ($\geq 75\text{nmol/l}$).

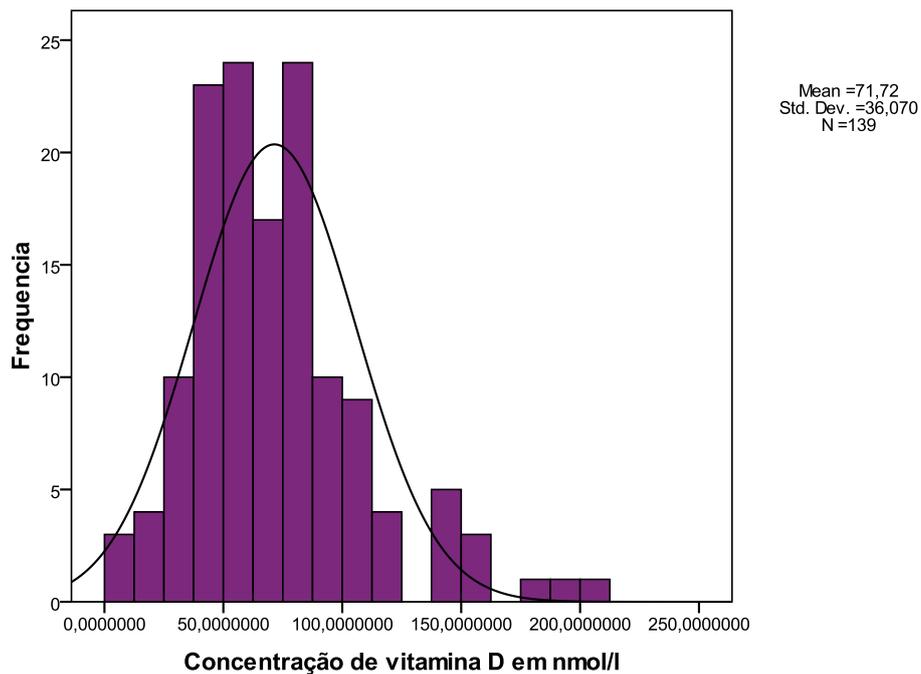


Figura 4 – Valores médios de vitamina D em crianças e adolescentes da rede pública de ensino do município de São Francisco do Conde, 2010.

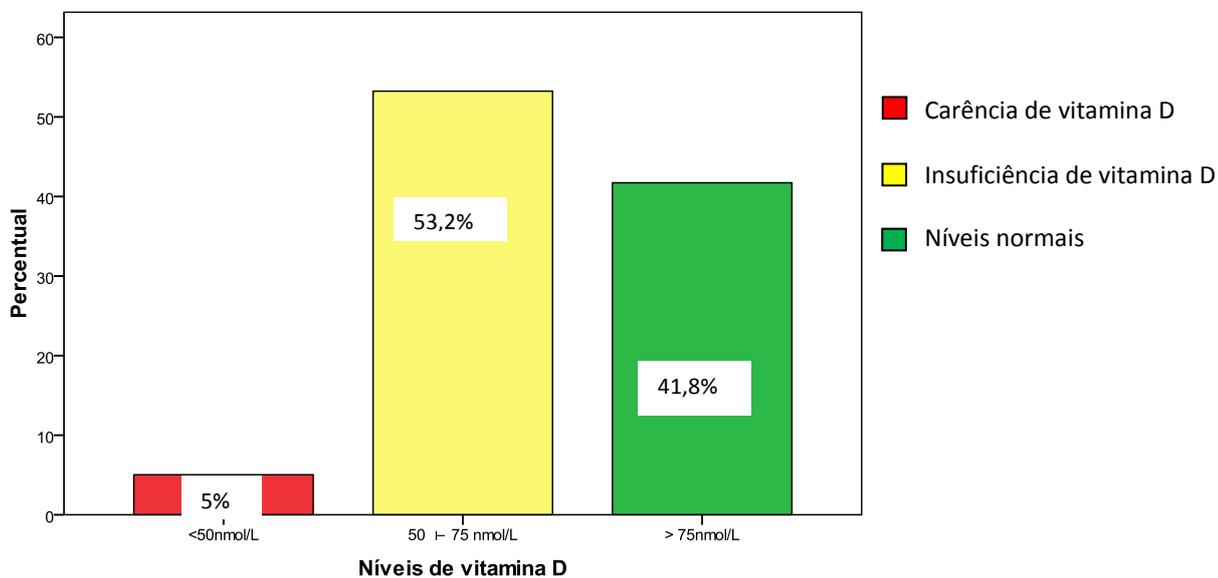


Figura 5 – Distribuição por níveis séricos de vitamina de 139 crianças e adolescentes do município de São Francisco do Conde, Bahia, 2010.

5.2 Relação da vitamina D com asma e atopia

A **Tabela 3** caracteriza a população segundo os grupos divididos para análise politômica. Observa-se uma semelhança de distribuição das variáveis entre o grupo de asmáticos atópicos e o grupo não asmáticos atópicos; padrão semelhante de distribuição pode ser verificado no grupo de não asmáticos não atópicos e asmáticos não atópicos. Nos grupos asmáticos atópicos e não asmáticos atópicos, observou-se uma frequência maior de indivíduos com insuficiência de vitamina D (64%, 71,4% respectivamente), do sexo masculino (52%, 60,9%) e menor frequência de indivíduos com idade de 6 -10 anos (48.9%; 47.8%), enquanto os grupos asmáticos não atópicos e não atópicos não asmáticos apresentaram um padrão diferente dessas variáveis comparado aos grupos anteriores. Existe uma frequência menor de indivíduos do sexo masculino (36.4%; 46.2%), com insuficiência de vitamina D (49.1%; 38.5%) e maior frequência de indivíduos com idade de 6 -10 anos (60.4%; 60%) nestes grupos. Estes dados sugerem que há uma diferença de distribuição de padrões entre asma e atopia.

Quando os níveis de vitamina D foram analisados entre os grupos (asmáticos atópicos, asmáticos não atópicos, atópicos não asmáticos e não atópicos não asmáticos) observaram-se valores maiores no grupo não atópicos não asmáticos ($80,68 \pm 42,54$), quando comparado aos demais grupos, não asmáticos atópicos ($63,64 \pm 23,84$), asmáticos não atópicos ($67,38 \pm 32,12$) e asmáticos atópicos ($69,11 \pm 38,73$). As diferenças entre as medianas do grupo podem ser verificadas na **Figura 6**.

Tabela 3: Frequência dos fatores de risco e fenótipos de asma nas crianças e adolescentes de 6 a 13 anos matriculados em escolas públicas de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010.

Variável	Não Atópicos						Atópicos					
	Total		Não Asmáticos		Asmáticos não Atópicos		Total		Não Asmáticos		Asmáticos atópicos	
	68 N	(%)	55 N	(%)	13 N	(%)	71 N	(%)	46 N	(%)	25 N	(%)
Vitamina D												
Suficiente	36	(53.0)	28	(48.7)	8	(13.8)	22	(31.0)	13	(22.4)	9	(15.1)
Insuficiente	32	(47.0)	27	(33.3)	5	6.2	49	(69.0)	33	(40.7)	16	(19.8)
Gênero												
Feminino	42	(61.8)	35	(48.6)	7	53.8	30	(43.5)	18	(39.1)	12	(48.0)
Masculino	26	(38.2)	20	(29.8)	6	9.0	39	(56.5)	28	(41.8)	13	(19.4)
Idade												
10 - 13	25	(39.7)	21	(35.0)	4	(10.0)	35	(51.5)	23	(38.3)	12	(20.0)
6 - 10	38	(60.3)	32	(45.0)	6	(8.5)	33	(48.5)	22	(31.0)	11	(15.5)
Educação materna**												
≤ 4ª série	18	(30.0)	13	(26.5)	5	(45.5)	19	(32.2)	12	(29.3)	7	(38.9)
> 4ª série	42	(70.0)	36	(73.5)	6	(54.5)	40	(67.8)	29	(70.7)	11	(61.1)
Total Renda												
≤ 1 salário	11	(18.3)	7	(14.3)	4	(36.4)	11	(18,3)	4	(9.8)	7	(36.8)
> 1 salário	49	(81.7)	42	(85.7)	7	(63.6)	49	(81,7)	37	(90.2)	12	(63.2)
Estado nutricional												
Normal	46	(75.4)	36	(72.0)	10	(90.9)	49	(75,4)	30	(69.8)	19	(86.4)
Excesso de Peso	15	(24.6)	14	(28.0)	1	(9.1)	16	(24,6)	13	(30.2)	3	(13.6)

Para compreender a relação da vitamina D com os desfechos asma e atopia, foi realizada regressão logística multinomial utilizando como grupos de referência: **não asmáticos não atópicos** e **atópicos não asmáticos**. Quando o objetivo foi verificar o efeito dos níveis de vitamina D na asma, sem considerar atopia, o grupo: **asmáticos não atópicos** foi confrontado com a referência, **não asmáticos não atópicos**; a análise revelou que aqueles que possuem níveis insuficientes de vitamina D têm menor probabilidade de pertencer ao grupo de pacientes asmáticos não atópicos (OR 0.74), porém esta associação não mostrou ser estatisticamente significativa (IC 0.16; 3.50) (**Tabela 4**). Para avaliar o efeito da vitamina D na atopia, o grupo de pacientes asmáticos atópicos foi comparado com as duas referências. Quando comparados com a referência **não asmáticos não atópicos**, os indivíduos com níveis insuficientes de vitamina D apresentaram maior probabilidade de pertencer ao grupo asmáticos atópicos (OR: 3,31), porém a significância foi borderline (IC 0,97;11,1). Ao confrontar com a referência **atópicos não asmáticos**, excluiu-se a influência da atopia uma vez que os dois grupos são atópicos observou-se uma Odds menor 0.84, porém não houve significância estatística (IC: 0,24; 3.12) (**Tabela 4**).

Tabela 4: Análise politômica da associação dos níveis de vitamina D segundo os fenótipos de asma em crianças e adolescentes de 6 a 13 anos matriculados em escolas públicas de São Francisco do Conde-Bahia-Brasil, 2010

Vitamina D	Não Atópico Asmático			Atópico Asmático				
	Grupo de referência: Não atópico não asmático N=49			Grupo de referência: Não atópico não asmático N=49			Grupo de referência: Atópico não asmático N= 41	
	n (%) N	*OR (IC 95%)	n (%)N	*OR (IC 95%)	n (%)N	*OR (IC 95%)		
Suficiente	6 (22) 27	1	6(22) 27	1	6 (54,5) 11	1		
Insuficiente	4 (19) 22	0,74 (0,16; 3,50)	13(59) 22	3,31 (0,97;11,1)	13(43,3) 30	0,86 (0,23;3,10)		

*OR ajustada para gênero, idade, renda, escolaridade materna e estado nutricional.

Somente 119 pacientes possuíam todas as características.

Números em negrito são estatisticamente significantes.

N = população do grupo de referência

n = população do grupo testado

Para esclarecer a associação de vitamina D com atopia compararam-se somente os grupos não asmáticos atópicos e não asmáticos não atópicos, ou seja, verificando a atopia sem considerar asma, observou-se que os pacientes com insuficiência de vitamina D possuíam risco três vezes maior (OR 3,79; IC: 1,45; 9,85) de pertencer ao grupo não asmático atópicos, com significância estatística (dados não mostram).

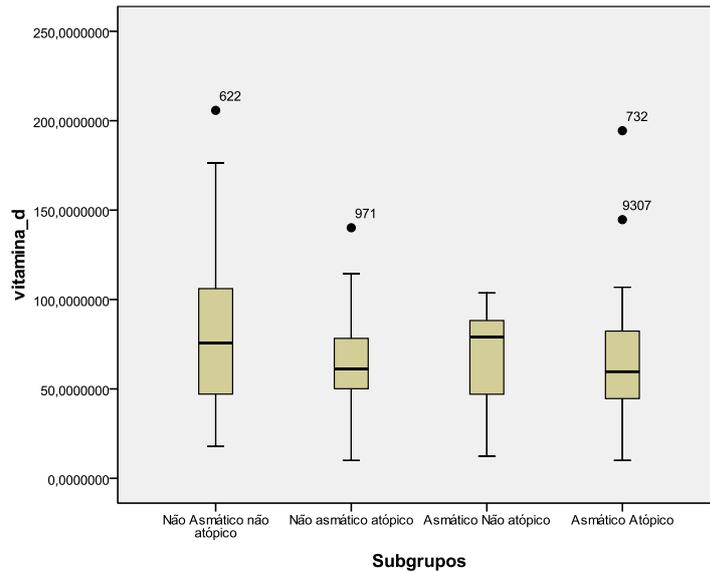


Figura 6. Comparação dos níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes, por subgrupos, de São Francisco do Conde – 2010.

A associação dos níveis de vitamina D com atopia pode ser visualizada graficamente através da **Figura 7**, um box plot revelando que pacientes atópicos possuem menores níveis de vitamina D.

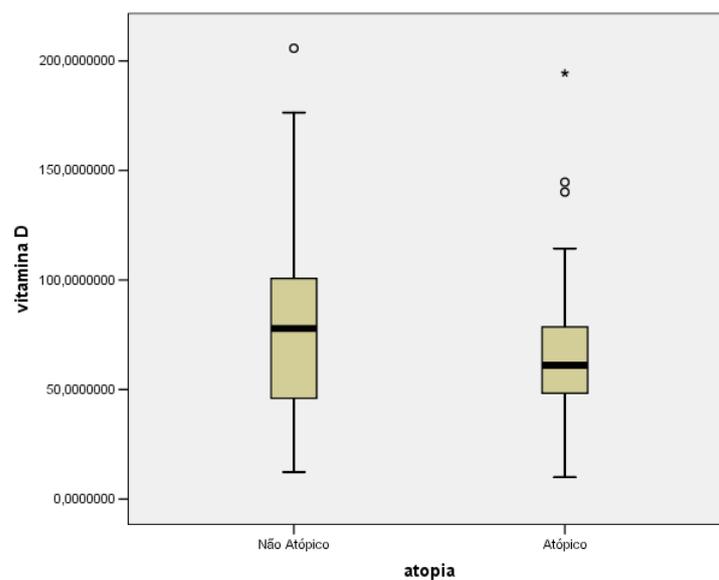


Figura 7: Comparação dos níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes atópicos e não atópicos de São Francisco do Conde – 2010. $p < 0,01$ likelihood ratio, Teste Chi². *o outlines,

6 DISCUSSÃO

A variável gênero foi usada como critério de seleção para o estudo de caso controle, portanto não teve diferença entre esta e a asma. Gênero é um fator importante relacionado com asma, alguns estudos apontam uma associação diferenciada deste fator com asma. Estudo de corte transversal, realizado em 2005 na população soteropolitana mostrou maior prevalência de asma entre o sexo masculino, 23% (MATOS, S MA, 2011). Dados da literatura sugerem que a relação gênero e a asma modifica em concordância com a idade do indivíduo, até os 13 e 14 anos a prevalência de asma é maior em meninos, durante a fase da adolescência e idade adulta essa prevalência é maior no sexo feminino (SUBBARAO, P. MANDHANE, P. J., SEARS, MR, 2011). Possivelmente as mudanças hormonais ocorridas na mudança da infância para a adolescência interagem com a fisiopatologia da asma.

Nosso estudo avaliou crianças em idade escolar; a faixa etária foi dividida em intervalos diferentes: 6 – 10 e 10 – 13 anos. As análises indicaram que indivíduos com idade entre 6 – 10 anos têm menor risco para desenvolver asma, embora não haja significância estatística. A relação da idade com asma é intrigante, existem relatos na literatura de crianças que apresentam sibilos nos primeiros anos de vida, mas que não persistem no decorrer do desenvolvimento infantil, isso porque o sistema respiratório ainda está em fase de desenvolvimento e devido a estímulos diversos podem apresentar quadros de sibilância não atribuídos à asma (MARTINEZ *et al.* 1985). Publicações na literatura não utilizam o intervalo etário utilizado no nosso estudo para classificar a asma. Utilizamos essa classificação para diferir

infância e adolescência, pois segundo o Ministério da Saúde, a partir dos 10 anos o sujeito deve ser considerado adolescente (EISENTEIN, E. 2005; UNICEF, 2011). Existem resultados que seguem a mesma tendência dos nossos achados, estudo realizado em unidade hospitalar nos Estados Unidos encontrou maior frequência de asma entre crianças de 0 a 4 anos e adolescentes de 13 a 18 anos (MARTINEZ *et al.*, 1985). Estudo de corte transversal realizado em Salvador no ano 2005 revelou que a frequência de sintomas de asma é maior em crianças com idade inferior a seis anos (MATOS *et al.*, 2011). A mudança dos padrões da asma através da idade pode ser vista através de estudos longitudinais, tais como estudo canadense que revela que a remissão da asma é mais frequente na faixa etária de 10 a 19 anos (BRONIMANN, S; BURROUS, B. 1986). Em alguns estudos de corte transversal pode-se obter casos falsos positivos, pois o adolescente pode estar em fase de remissão dos sintomas e voltar a apresentá-los na fase adulta. Esses achados provam que as características da asma podem sofrer variações ao longo da idade, e esta relação está diretamente ligada com outros fatores de risco, como comportamento materno durante a gravidez, fenótipo de asma, dentre outros (GRAD, R; MORGAN, JW, 2012).

As variáveis socioeconômicas avaliadas neste estudo foram escolaridade materna e renda total familiar. Na análise multivariada crianças e adolescentes que pertenciam a famílias com renda total maior que um salário mínimo e filhos de mães com maiores níveis de escolaridade apresentaram menor predisposição a desenvolver asma, esse dado foi estatisticamente significativo. A hipótese da higiene

sugere que famílias com mais recursos financeiros e com maiores níveis de escolaridade têm acesso a melhores condições de saúde, de higiene e maior predisposição a desenvolver doenças alérgicas, devido a menor exposição a microrganismos que desviam a resposta imunológica para um perfil Th1 ou Treg protegendo o hospedeiro contra doenças alérgicas que têm predominância Th2 (FIGUEIREDO *et al.*, 2013; KEMP, A. BJORKSTEN, B., 2003). O fato de neste estudo ter sido encontrada uma associação negativa das variáveis socioeconômicas com prevalência de asma nos leva a propor que a asma nessa população é de natureza não atópica. BARRETO e colaboradores (2010) publicaram estudo diferenciando os fatores de risco para asma atópica e não atópica no município de Salvador-Bahia. Eles encontraram que baixa escolaridade materna e viver em condições precárias de higiene eram fatores de risco para asma não atópica. Nesse estudo, os autores sugerem que a maioria da asma nos países subdesenvolvidos não é de origem atópica, e por isso os fatores de risco diferem daqueles encontrados nos países desenvolvidos. No nosso trabalho, a população de asmáticos atópicos foi maior do que a de asmáticos não atópicos, entretanto, atopia pode não ser o principal fator desencadeante da asma. SOUZA DA CUNHA e colaboradores (2010) sugeriram que pacientes asmáticos com níveis elevados de IgE nem sempre podem ter uma asma atribuída a atopia. Esta conclusão foi baseada na análise do PAF (*Population Attributed Factor* - Fator Atribuído a População), que avalia o total de asma decorrente da exposição à atopia, pois ao comparar a população atópica asmática com a população atópica não asmática, a

alta proporção de indivíduos que tinham atopia e não desenvolviam asma reduzia o risco de atopia ser o fator causal da asma.

Insuficiência de vitamina D foi encontrada em 58,3% da população estudada, achado surpreendente, uma vez que o estudo foi realizado em uma área semi-rural, com um clima tropical úmido, em que as crianças são frequentemente expostas ao sol, fator responsável por 90% do total de vitamina D produzida pelo organismo humano (SANDHU, M. S. CASALE, T. B. 2010; CASHMAN *et al.* 2012). Um dos fatores que pode ter contribuído para esta alta frequência de níveis insuficientes de vitamina D é a origem étnica dessa população. O IBGE indica que mais de 90% da população de São Francisco do Conde é de origem negra. Sabe-se que a cor da pele influencia na produção de vitamina D, pois a quantidade maior de melanina na epiderme reduz a penetração da UVB. O 7-deidrocolesterol é clivado na hipoderme através da sua exposição à radiação solar. Como em pessoas de pele negra a quantidade de radiação disponível na hipoderme é menor, a conversão do precursor da vitamina D também será reduzida, diminuindo assim a biodisponibilidade de vitamina D no organismo (WEISEBERG *et al.*, 2004).

Diversos estudos apontam que atualmente a insuficiência/deficiência de vitamina é prevalente em todo o mundo e configura um importante problema de saúde pública (PLUDOWSKI *et al.* 2013), mesmo em países de clima tropical. Estudo costarriquenho de corte transversal realizado com 616 pacientes asmáticos demonstrou uma prevalência de 28% de pacientes com insuficiência de vitamina D

(BREHM *et al.* 2009). Ainda na Costa Rica, estudo em unidade hospitalar com 121 pacientes asmáticos apresentou uma prevalência de 90% de insuficiência de vitamina D (MONTERO-ARIAS *et al.* 2013). Estudo realizado em hospital Tailandês com crianças e adolescentes de 6 a 18 anos apontou que 63% desses pacientes tinham insuficiência de vitamina D (KROBTRAKULCHAI *et al.* 2013). Em países com clima temperado os níveis de insuficiência são ainda maiores; no Reino Unido estudo de caso controle realizado em 86 pacientes com idade de 6 a 16 anos, asmáticos e não asmáticos, encontrou uma prevalência de insuficiência de vitamina D de 91,86% (GUPTA *et al.*, 2011) Diversos fatores contribuem para redução dos níveis séricos de vitamina D: cor da pele, uso de protetor solar, estilo de roupa utilizada, dentre outros (PLUDOWSKI *et al.* 2013, DISANTO *et al.* 2012; MANBIR, SS; CASALE, TB, 2010).

A justificativa para altos níveis de insuficiência de vitamina D em diferentes populações tem sido apontada como decorrente das mudanças no estilo de vida da população, que tem a exposição solar reduzida pelo uso de protetor solar, a fim de evitar lesões de pele e câncer. Com o objetivo de reverter esse quadro, diversos centros de referência de saúde têm sugerido suplementação de vitamina D para prevenir doenças crônicas como hipertensão, diabetes, artrite e até mesmo o câncer (PLUDOWSKI *et al.*, 2013).

No nosso estudo, nível insuficiente de vitamina D aparentemente protegeu contra asma (OR ajustada 0.78; CI 0.28; 2.41) (**Tabela 2**), porém não houve

significância estatística neste achado. Ao se realizar análise politômica para verificar como a insuficiência de vitamina D se relaciona com os fenótipos de asma, pode-se perceber, ao confrontar o grupo asmáticos não atópicos, tendo como a referência o grupo não asmáticos não atópicos, que houve também uma associação negativa entre níveis de vitamina D e asma sem significância estatística (OR 0.74; IC:0.16;3.50). Numerosos estudos com desenhos metodológicos diversificados apontam que insuficiência de vitamina D é um fator de risco para o desenvolvimento de asma. Camargo e colaboradores (2007) destacam que a suplementação de vitamina D em gestantes reduz o risco de sibilância na criança até os 3 anos de idade, porém um fator limitante deste estudo é não quantificar os níveis séricos de vitamina D, para definir se o participante tem ou não deficiência desta vitamina e estabelecer uma relação clara com níveis séricos de vitamina D. ZOSKY e cols. (2011) realizaram estudo experimental com camundongos de duas semanas de idade, e identificou que animais com deficiência de vitamina D apresentaram um desenvolvimento pulmonar defeituoso, com menor volume pulmonar comparado aos controles. Essa deficiência leva ao agravamento das doenças respiratórias das vias aéreas inferiores, sugerindo uma maior proteção da vitamina D para essas doenças que incluem a asma. Em 2004, um trabalho publicado no *Jornal de Imunologia* reportou que camundongos *Knockout* para receptor VDR não desenvolviam asma induzida por OVA, tinham reduzida produção de citocina IL-4 e possuíam pulmões menores quando comparados aos controles selvagens (WITTKE *et al.* 2004), sugerindo que a vitamina D possui algum papel na fisiopatologia da asma.

Do nosso conhecimento não existem estudos epidemiológicos que apontem a vitamina D como fator de risco para desenvolver asma, a diversidade desse tipo de estudo disponível na literatura sugere que vitamina D protege contra o agravamento da asma, melhora a resposta ao tratamento farmacológico ou não possui nenhuma relação com essa enfermidade (MONTERO-ARIAS *et al.*, 2013; KROBTAKULCHAI *et al.*, 2013). Uma das falhas desses estudos é o fato de utilizar somente população de pacientes asmáticos não diferenciando os níveis de vitamina D entre pacientes asmáticos e normais, e não associando a vitamina D com fenótipos de asma, uma vez que já existem dados consistentes provando que os fatores de risco para asma podem diferir dependendo do seu fenótipo (BARRETO *et al.*, 2010). A maioria dos estudos que apontam vitamina D como um fator de risco para asma são de origem experimental (BOONSTRA *et al.*, 2001). Desta forma, mais estudos epidemiológicos na população humana são requeridos a fim de compreender os mecanismos fisiológicos envolvidos na relação de vitamina D com asma. É possível que esta relação modifique em decorrência de polimorfismos de genes do receptor VDR, sugerindo que a relação de vitamina D com proteção ou agravamento de asma depende das características genéticas dos indivíduos.

Através da análise politômica (Tabela 4) foi possível avaliar a relação da vitamina D com atopia sem considerar a asma. Insuficiência de vitamina D representa um alto fator de risco para a atopia, mas não para a asma. Neste estudo foi encontrada uma associação positiva borderline entre asma atópica e deficiência de vitamina D, através da análise do grupo asmático atópico tendo como referência

o grupo não atópico não asmático (OR 3.31; IC 0.97;11.1), porém quando analisou-se o mesmo grupo com a referência atópicos não asmáticos, a significância estatística foi perdida (OR 0,86; IC 0,23;3,10), mostrando que quando exclui-se o efeito da atopia, a vitamina D não tem associação com a asma. Para esclarecer a associação com a atopia, confrontou-se o grupo atópico não asmático com a referência não atópico não asmático, e encontrou-se associação estatisticamente significativa entre níveis de vitamina D e atopia (OR 3,38; IC 1,45; 9,85), sugerindo que indivíduos com níveis insuficientes de vitamina têm maior predisposição a serem atópicos. Estes dados demonstram que a deficiência de vitamina D nas crianças de nosso estudo está associada positivamente com atopia, não foi possível encontrar associação fortemente significativa com asma atópica dado o N baixo do nosso estudo e também pelo fato da asma em nossa população ser possivelmente mais de natureza não atópica, como comentado acima. Estes dados corroboram com diversos achados epidemiológicos na literatura científica. Na Costa Rica, pacientes com níveis de vitamina abaixo de 30 ng/ml têm elevados níveis de IgE total, com correlação de -0.43 para níveis de vitamina D x níveis de IgE (BRENH *et al.*, 2009). Na Inglaterra, pesquisadores do Instituto de Saúde da Criança revelaram que níveis insuficientes de vitamina D estão correlacionados com maiores níveis de IgE específica para aeroalérgenos (OR 1.13; IC: 0.98; 1.82); eles verificaram que níveis muito elevados de vitamina D acima de 135ng/ml também estão relacionados a elevação dos níveis de IgE específica (OR 2.30; IC: 1.29; 4.10). Essa associação é dependente de polimorfismos da enzima CYP27B1 envolvida na conversão da pré

vitamina D na sua forma ativa (HYPPONEN *et al.*, 2009). Esses dados sugerem que a relação de vitamina D com alergia parece ter um efeito dose dependente associado a genótipos diferentes (VIMALESWARAN, KS; CAVADINO, A; HYPPONEN, E., 2012). Boostrá e colaboradores (2001) realizaram estudo em modelo animal, avaliando o papel da vitamina D no sistema imunológico; eles provaram que a vitamina D3 aumenta a polarização para a produção de resposta Th2 quando comparado com controles, com produção de IL-4, IL-5 e transcrição de GATA-3, mas também observaram aumento de IL-10.

Esses achados a partir de dados populacionais provam que a vitamina D possui um papel importante na regulação da resposta inflamatória Th2. Um possível mecanismo fisiológico envolvido é o fato da vitamina D promover a ativação de fatores transcricionais que levam ao aumento da produção de IL-10, citocina regulatória que reduz ativação de resposta inflamatória Th1, Th2 e Th17 (URRY *et al.*, 2009; URRY *et al.*, 2012).

6.1 Considerações finais e limitações do estudo

Esse trabalho teve uma perda de 101 sujeitos, devido ao não funcionamento de um dos kit's utilizados durante a dosagem de vitamina D sérica. Entretanto, essa perda foi homogênea, mantendo a proporção de casos e controles originais. Na população selecionada a prevalência de asma foi de 27,4%, mantendo proporção semelhante ao estudo original 28,5%. Esse fato ocasionou redução drástica dos

casos, o que impossibilitou algumas análises, como a relação entre insuficiência de vitamina D e gravidade de asma, além de poder ter ocasionado vieses nas análises estatísticas relacionadas à asma e atopia. A fim de completar os dados do estudo realizamos a compra de mais um kit de ELISA IDS para quantificação da vitamina D que não é vendido no Brasil e chegará por importação, motivo que impossibilitou a finalização do trabalho em tempo hábil.

Como a pergunta de investigação surgiu após conclusão do trabalho de campo, não foi possível avaliar fatores de risco para insuficiência de vitamina D. Outras investigações fazem-se necessárias para o entendimento da causa da insuficiência de vitamina D nesta população. O nosso grupo já possui em andamento outros trabalhos que buscam investigar a associação da vitamina D com o sistema imunológico, asma e fenótipos de asma e polimorfismos de moléculas envolvidas na síntese desta vitamina.

A técnica escolhida para realização do exame de vitamina D não é o padrão ouro utilizado mundialmente, entretanto é uma técnica aprovada DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Schem) organização inglesa que avalia testes laboratoriais de vitamina D para a prática clínica. Ele apresenta uma boa correlação com os testes de HPLC (High Performance Liquid Chromatography), e tem a capacidade de quantificar tanto a vitamina D2 como a D3, sem diferenciá-los, porém no nosso ensaio não é interessante distingui-los pois ambos são utilizados para a conversão à forma ativa.

7 CONCLUSÕES

Apesar do clima favorável à exposição solar e aumento da produção de vitamina D, os níveis séricos de vitamina D entre os investigados estavam abaixo da normalidade em mais da metade dos estudados, possivelmente devido a origem étnica desta população.

Nesta população, apesar de não ser estatisticamente significativa, a vitamina D parece não proteger para asma, faz-se necessária a realização de estudos adicionais para compreender a relação entre vitamina D e patogênese da asma.

A vitamina D parece exercer uma relação protetora contra a atopia.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETO, M.L. *et al.* Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, London, v.11, p. 158-167, 2010.

BATEMAN, E.D. *et al.* Global Guidelines: Global Strategy for Asthma management and prevention: GINA executive summary. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 31, n. 1, p.143–178, 2008.

BATTAULT S. *et al.* Vitamin D metabolism functions and needs: from science to health claims. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 52, n. 2, p. 429-441, 2012.

BREHM, J.M. *et al.* Serum Vitamin D levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. **American Journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 179, n. 9, p. 765-771, 2009.

BORRELL, L. N. *et al.* Childhood obesity and asthma control in a diverse sample: Examining age and Racial/Ethnic Differences. **American Journal Respiratory Critical Care Med**, New York, v. 7, 2013.

BOONSTRA, A. *et al.* 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naïve CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. **Journal Immunology**, Baltimore, v. 167, n. 9, p. 4974-4980, 2001.

BRONNIMAN, S; BURROWS, B. A prospective study of the natural history of asthma: Remission and relapse rates. **CHEST**, Chicago, v. 90, n. 4, p. 480-484, 1986.

CAMARGO, C.A. JR. *et al.* Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 years of age. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.85, n. 3, p. 788-795, 2007.

CASHMAN, K.D. *et al.* Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 95, n. 6, p. 1350-1356, 2012.

CASTILLO, LAITA J.A. *et al.* Consensus Statement on the Management of Pediatric Asthma. Update 2007. **Allergology Immunopathology**, Madrid, v. 36, n. 1, p.31-52, 2008.

CHINELLATO, I. *et al.* Vitamin D Serum Levels and Markers of Asthma Control in Italian Children. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 158, n. 3, p. 437-441, 2011.

DEVEREUX, G. *et al.* Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.85, p.853–859, 2007.

DI ROSA, M. *et al.* Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. **Immunology**, Oxford, v.134, n. 2, p.123-139, 2011.

DISANTO, G. *et al.* Month of birth, vitamin D and risk of immune mediated disease: a case control study. **BMC Medicine**, London, v. 10, n. 1, p. 63-69, 2012.

DOWN, PF. *et. al.* A family with massive acute vitamin D intoxication. **Postgrad Med J**, London, v.55, n. 654, p. 897-902. 1979

DREB, K.K. *et al.* Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. **Nature Reviews / Cancer**, London, v. 07, n. 9, p. 684-700, 2007.

EISENTEIN, E. Adolescência: definições, conceitos e critérios. **Adolescência Saúde**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2 p. 6-7, 2005.

ERKKOLA, M. *et al.* Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. **Clinical Exp Allergy**, Oxford, v. 39, n. 9, p. 875-82, 2009.

FANTUZZI, G. Adipose tissue adipokines and inflammation. **Journal Allergy Clinical Immunology**, St. Louis, v. 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

FIGUEIREDO C.A. *et al.* Does IFN- γ play a role on the pathogenesis of non-atopic asthma in Latin America children? **Letter to the editor – Allergy, Asthma e Clinical Immunology**, Hamilton, v. 19, n. 1, 2012.

FIGUEIREDO C.A. *et al.* Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: new evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal Allergy Clinical Immunology**, St. Louis, v. 131, n. 4, p. 1064-1068, 2013.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention 2011. **Global Initiative for Asthma**. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>> Ch. 7, 93–132.

GRAD, R. MORGAN, WJ. Long term outcomes of early-onset wheeze and asthma. **Journal de Allergy Clinical Immunology**, St. Louis, v. 130, n. 2, p. 299-307, 2012.

GUPTA, A. *et al.* Vitamin D and asthma in children. **Pediatric Respiratory Reviews**, London, v. 13, n. 4, p. 236-243, 2012.

GUPTA, A *et al.* Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity, and Airway Remodeling in Children with Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**,, New York, v.184, n. 12, p.1342-1349, 2011.

HOLICK, M. F. High prevalence of vitamin d inadequacy and implication for health. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v.81, n. 1, p.353-373, 2006.

HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

HYPPÖNEN, E. *et al.* Serum 25-hydroxivitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship. **Allergy**, Copenhagen, v.64, n. 4, p. 613-620, 2009.

IBGE, 2010. **Cidades-Bahia-São Francisco do Conde**. Disponível em: <[http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=292920&search=bahia|sa o-francisco-do-conde](http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=292920&search=bahia|sa%20francisco-do-conde)>. Acesso em: 18 nov. 2013.

ISAAC. The Global Asthma Report 2011. **Paris, France: The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, 2011.

JANEWAY, C.A. *et al.* **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

JENSEN, M.E. The obesity phenotype in childhood with asthma. **Pediatrics Respiratory Reviews**, London, v.12, n. 3, p. 152-159, 2011.

KARA, C. *et. al.* Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. **Pediatrics**, Springfield, epub dec 2013.

KEMP, A. BJÖRKESTÉN, B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. **Pediatric Allergy Journal**, Copenhagen, v.14, n. 2, p. 74-80, 2003.

KHADILKAR, W.; KHADILKAR, A.V. Use of vitamin D in various disorders. **Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 8, n. 3, p. 215-218, 2012.

KORN, S. *et al.* Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. **Respiratory Research**, London,. v. 14, n. 1, p. 25-32, 2013.

KROBTRAKULCHAI, W. *et al.* The effect of vitamin D status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. **Allergy Asthma Immunology Research**, Seoul, v. 5, n. 5, p. 289-294, 2013.

LANGE, NE. *et. al.* Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 126, n. 2, p. 250-255. 2010

LEVINE, S.J.; WENZEL, S.E. The role of Th2 immune pathway modulation in treatment of severe asthma and its phenotypes. **Ann. Internal Medicine**, Philadelphia , v. 152, n. 4, p. 232-237, 2010.

LÜBBEN W. *et al.* IgE knock-in mice suggest a role for high levels of IgE in basophil-mediated active systemic anaphylaxis. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 43, n. 5, p. 1231-1242, 2013.

LUO, X. *et al.* Association between obesity and atopic disorders in chinese adults: an individually matched case-control study. **BMC Public Health**, London, 2013.

MACGLANSHAN, D.W. JR. IgE - dependent signaling as a therapeutic target for allergies. **Trends in pharmacological science**, Amsterdam, v.33, n. 9, p. 502-9, 2012.

MANBIR, S.S. CASALE, T.B. The role of vitamin D in asthma. **Ann Allergy Asthma Immunology**, McLean, v.105, n. 3, p.191-199, 2010.

MARTINEZ, F.D. *et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 3, jan. 1995.

MATOS, S.M. *et al.* Overweight, asthma symptoms, atopy and pulmonary function in children of 4–12 years of age: findings from the SCAALA cohort in Salvador, Bahia, Brazil. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 14, n. 7, p. 1270-1278, 2011.

MAUAD. T. *et al.* Remodelamento brônquico na asma. **J. Pneumologia [online]**, v. 26, n.2, p. 91-98, 2000.

MENON, J. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels do not correlate with asthma severity in a case-controlled study of children and adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, London, v.25, p.673-679, 2012.

MONTEIRO-ARIAS, F. *et al.* Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. **Allergy Asthma Immunology**, Seoul, v. 5, n. 5, p. 283-288, 2013.

OKADA, H. *et al.* The “Hygiene Hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: un update. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 160, n. 1, p. 1-9, 2010.

PAKHALE, S. *et al.* A comparison of obese and no obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. **Chest**, Chicago, v.137, p. 1316-1323, 2010.

PAPOUTSAKIS, C. *et al.* Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. **Journal of the Academy Nutrition and Dietetics**, New York, v. 113, n. 1, p.77-105 2013.

PELAIA, G; VATRELLA, A; MASSELLI, R. The potential of biologics for treatment of asthma. **Nature Review: Drug Discovery**, London, v. 11, n. 12, p. 958-972, 2012.

PLUDOWSKI, P. *et al.* Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. **Endokrynol Polska**, Warszawa, v.64, n. 4, p. 319-327, 2013.

ROMAGNANI, S. Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the "natural" immune response? **Immunology today**, Amsterdam, v.13, n. 10, p.379-381, 1992.

SABETTA JR *et al.* Serum 25-hydroxivitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infection in healthy adults. **Plos One**, San Francisco, v.5, n. 6, 2010.

SEARING, DA *et. al.* Decreased Serum Vitamin D Levels in Children with Asthma are Associated with Increased Corticosteroid Usage. **J Allergy Clin Immunol**. St. Louis v. 125, p.995-1000. 2010.

SANDHU, M. S.; CASALE, T. B. The role of vitamin D in asthma. **Allergy Asthma Immunology**, McLean, v.105, n. 3, p.191-199, 2010.

SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma em 2012. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.38, p.1-46, 2012.

SHANKAR, T; PETROV, A. A. Omalizumab and hypersensitivity reactions. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, Hagerstown, v.1, n. 1, p.19-24, 2013.

SHEPARD RM, DELUCA HF. Determination of vitamin D and its metabolites in plasma. **Methods Enzymol**, New York, v.67, p.393-413, 1980.

SHORE, S.A. *et al.* Effect of leptin on allergic airway responses in mice. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, St. Louis, v.115, n. 1, p.103-109, 2005.

SOUZA DA CUNHA, S. *et al.* Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Whashington, v. 28, n. 6, p. 405-411, 2010.

STOFFELS, K. *et al.* Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D-3-1 α -hydroxylase in human monocytes. **Journal Bone Miner Res**, New York, v.21, n. 1, p. 37-47, 2006.

SVEUM, R. *et al.* Institute for Clinical Systems Improvement. **Diagnosis and Management of Asthma**. Disponível em: <<http://bit.ly/Asthma0712>>. Acesso em: 20 fev. 2013.

SUBBARAO, P.; MANDHANE, P. J.; SEARS, M.R. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 181, n. 9 p. 181-190, 2009.

UNICEF. **Relatório Situação mundial da infância 2011**. Disponível em: <http://arquivo.campanhaeducacao.org.br/semana/2011/Situacao_Mundial_Infancia_2011_UNICEF.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2013.

URRY, Z. *et al.* Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 119, n. 2, p. 387-398, 2009.

URRY, Z. *et al.* The role of 1 α -25 dihidroxivitamina D3 and cytokines in the promotion of distinct FoxP3 and IL-10 CD4 T cells. **European Journal Immunology**, Weinheim, v.42, n. 10, p.2697-2708, 2012.

VIMALESWARAN, K.S. *et al.* Evidence for a genetic interaction in allergy-related responsiveness to vitamin D deficiency. **Allergy**, Copenhagen, v. 67, p. 1033-1040, 2012.

WEARD, A.H; PETERS, E.M. Phadiatop testing in assessing predisposition to respiratory tract symptoms of allergic origin in athletes. **South African Medical Journal**, Cape Town, v. 102, n. 5, p. 309-311, 2012.

WEISBERG, P. *et al.* Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 80, p. 1697-1705. 2004.

WENZEL, S.E. Asthma Phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nature Review Medicine**, New York, v.18, n. 5, p. 716-725, 2012.

WITTKE, A. *et al.* Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. **Journal of immunology**, Baltimore, v. 173, n. 5, p. 3432-3436, 2004.

WITTKE, A. *et al.* Vitamin D receptor expression by the lung micro-environment is required for maximal induction of lung inflammation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v.460, n. 2, p.306-313, 2007.

ZOSKY, G.R. *et al.* Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. **American Journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.108, n. 10, p. 1336-1343, 2011.

ANEXOS

ANEXO I

Recôncavo-saúde

Rede de estudos em avaliação das condições alimentares, ambientais e de saúde

fapesb

Associação de Faculdades de Medicina da Bahia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: INVESTIGAÇÃO SOBRE PREVALÊNCIA DE ALERGIAS RESPIRATÓRIAS E SEUS FATORES DE RISCO DE CRIANÇAS DO DE ÁREAS RURAIS DO MUNICÍPIO DE SÃO FRANCISCO DO CONDE, BA.

Nome da criança:

REG: _____

Consentimento Informado

Pesquisadores da Universidade Federal da Bahia estão realizando um estudo sobre ASMA E ALERGIA na cidade de São Francisco do Conde. O objetivo do estudo é saber a proporção de crianças com asma e alergia e estudar a causa dessas doenças. Seu(sua) filho(a) acima mencionado foi selecionado para participar do estudo, porém para isto é necessário que o(a) Senhor(a), como responsável pela criança acima, dê o seu consentimento para que as seguintes atividades sejam realizadas::

1. Que o senhor(a) responda um questionário sobre asma e alergia na criança.
2. Permita que se possa ser realizado um exame na criança para saber se é alérgica. Nesse teste (chamado teste cutâneo) pequenas injeções serão dadas no braço da criança e se procurará ver se ela desenvolve um vermelhidão no lugar da injeção. Se o vermelhidão aparecer, isso quer dizer que a criança tem alergia. O teste dura em torno de 30 minutos e será feito por um médico qualificado.
3. Permita que se faça coleta de uma amostra de sangue da criança que será usado também para saber se a criança tem alergia a ácaros e barata, e se já teve infecção por *Toxocara canis*, *Ascaris lumbricoides*.
4. Nos forneça duas amostras de fezes da criança para exame parasitológico para saber se as crianças tem vermes.
5. Permita que seja medido a altura e peso da criança.
6. Permita que se faça coleta de poeira no leito onde a criança dorme, para saber que tipo de poeira existe na casa e que pode causar alergia.
7. Que o senhor(a) responda um questionários sobre características do quarto e leito onde a criança dorme a ser aplicado no momento da coleta de poeira dos leitos das crianças.

2.

8. Que o senhor(a) permita que o soro que será utilizado para realizar os exames deste estudo, caso não sejam todos utilizados, possa ser guardado para ser utilizado no futuro na realização de outros exames que porventura sejam necessários para maior esclarecimento sobre as doenças estudadas.

Toda informação obtida através do questionário ou dos exames é estritamente confidencial e o seu nome ou do seu filho não aparecerá em nenhuma parte do relatório ou publicação deste estudo.

Todos os resultados do exame serão entregues. A amostra de sangue será encaminhada para um laboratório e os exames são demorados, os resultados não são liberados no mesmo dia. Se a criança tiver algum verme forneceremos a orientação para o tratamento. Caso necessário, toda orientação será dada para que ela tenha acesso ao melhor tratamento possível.

Devemos enfatizar que a participação na pesquisa é voluntária e o Sr.(a) pode retirar o seu filho a qualquer momento.

Declaro estar ciente do que se trata a pesquisa INVESTIGAÇÃO SOBRE PREVALÊNCIA DE ALERGIAS RESPIRATÓRIAS E SEUS FATORES DE RISCO DE CRIANÇAS DO DE ÁREAS RURAIS DO MUNICÍPIO DE SÃO FRANCISCO DO CONDE, BA., confirmando os itens abaixo.

Perguntas	Resposta
Aceita responder o questionário?	SIM-() NAO-()
Aceita que a criança faça o teste cutâneo?	SIM- NAO-()
Aceita que seja coletado uma amostra de sangue da criança para realização dos testes acima especificados?	SIM-- NAO-1)
Aceita que seja coletado duas amostras de fezes da criança?	SIM-() NAO-()
Aceita que o soro possa ser guardado, sujeito ao seu consentimento para novos exames além do acima especificado	SIM- NAO-()
Responsável não aceitou participar da pesquisa	()

Qualquer problema contatar:

Dra. Neuza Maria Alcântara Neves, telefone: 71-32355367

Laboratório de Alergia e Acarologia, sala 203, Instituto de Ciências da Saúde,

Universidade Federal da Bahia, Avenida Reitor Miguel Calmon, sem nº, Canela.

CEP - 40110-100 Salvador, Bahia, Brazil E-mail: neuza@ufba.br Em caso de dúvidas sobre os aspectos éticos contatar:

2 - Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/COMIUFBA, telefone: 71-32838043

Maternidade Climério de Oliveira, Universidade Federal da Bahia - UFBA

Rua Augusto Viana, s/n, Canela - Hospital Universitário Professor Edgar Santos, 1º andar

CEP: 40110-160 Salvador, Bahia, Brasil

São Francisco do Conde, de de 2010

Assinatura do responsável pela criança ou adolescente

Assinatura da
criança ou
adolescente

Assinatura
do(a)
Pesquisado
r/a:

ANEXO II



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/nº, Caixa – Hospital Universitário Professor Edgard Souto, 1º andar
Cep: 40.110-000 – Salvador-Bahia telef: (71) 3203-4043 e-mail: cepmco@ufba.br Internet: www.cepemco.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 013/2010

Registro CEP.004/2010. (Belo documento base para o de Parecer e/ou parecer de Parecer em situações que correspondam referências a este projeto).

Título do Projeto. “Investigação Sobre Prevalência de Alergias Respiratórias e Seus Fatores de Risco em Crianças de Áreas Rurais do Município de São Francisco do Conde”.

Patrocínio/Financiamento. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – “FAPESB”, Pró-Saúde São Francisco do Conde. Orçamento expressivo, com contra-prestação de serviços e equipamentos do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, ICS/UFBA.

Pesquisador Responsável. Neuza Maria Alcântara Neves, Professora Associada II, Pós-Doutorado. Equipe Complementar Multidisciplinar bastante qualificada. 07(Sete). “Currícula Vitae” apensos.

Entidade. ICS / UFBA / Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz, FIOCRUZ .

Área do Conhecimento. Saúde Coletiva, 4.06, Nível P, Grupo III

Objetivo Geral — Estudar atopia e alergias respiratórias e possíveis associações destas afecções com fatores de risco genético e ambientais em crianças de 5 a 12 anos de idade, provenientes da área rural (povoado) do município de São Francisco do Conde. **Objetivos Específicos** – Determinar a prevalência de alergias respiratórias (asma e rinite) em 1500 crianças da área rural de São Francisco do Conde. Determinar em uma sub-amostra da população a prevalência de atopia, por teste de puntura (TPC) a aerolígenos e presença de IgE sérica contra os principais alérgenos detectados nos TPCs. Determinar fatores ambientais de risco (prevalência de parasitose intestinais, de infecção por *Taxocara canis*; classe social e auto-denominação de raça e ancestralidade; amamentação, características de moradia tais como presença de rede de saneamento, local de eliminação de dejetos, infestação do domicílio por pragas, convivência com animais domésticos e domesticados, qualidade da água, distância dos centros urbanos, bem como de exposição à alérgenos e produtos tóxicos no ambiente doméstico e externos. Investigar possíveis associações entre alergias respiratórias e os fatores de risco a serem estudados. Comparar as taxas de prevalência de atopia e alergias respiratórias de crianças de São Francisco do Conde com crianças de Salvador (coorte do SCAALA) e associar com ancestralidade. Assim a “principal pergunta” a ser respondida é se a prevalência de asma e demais doenças respiratórias alérgicas segue a tendência mundial de ocorrer em menor frequência em áreas rurais ou se é particularmente mais alta que as demais populações de áreas rurais. A “segunda pergunta” é que fatores ambientais estão envolvidos, aumentando ou diminuindo o risco de alergias e a terceira é se o background genético influencia na prevalência e morbidade da asma e rinite da população estudada.

Resumo. Neste trabalho pretende-se investigar a prevalência de atopia e alergias respiratórias em crianças da zona rural de São Francisco do Conde e seus fatores de risco de



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00003471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/nº, Castelo – Hospital Universitário Professor Edgard Souto, 1º andar
Cep: 41.129-219 – Salvador-Bahia – telef: (71) 3293-8017 – email: cep@mco.ufba.br – internet: www.cepa.ufba.br

desenvolvimento e gravidade das formas clínicas. Para o diagnóstico de doenças alérgicas será aplicado questionário validado do ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) fase II, que incluem os fatores de risco para alergias. Gravidade das manifestações clínicas será determinada de acordo com GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, WHO). Atopia será diagnosticada por teste de puntura cutânea para diversos alérgenos de importância regional e em uma sub-amostra será realizada a determinação de IgE para os principais alérgenos detectados nos testes cutâneos. As parasitoses intestinais serão diagnosticadas pelos métodos de sedimentação espontânea e Kato-Katz. IgG4 anti-*Ascaris lumbricoides* IgG anti-*Toxocara canis* serão investigadas por ELISA indireto. As frequências das variáveis estudadas de acordo com as características das crianças serão analisadas pelo teste de χ^2 e as associações entre as variáveis estudadas e os desfechos serão analisadas por regressão logística univariada e multivariada. Após descrição de procedentes “Fundamentações Teóricas”, descrição da “Abordagem”, de “Material e Método”, “Inquéritos Epidemiológico e Coprológico”, “Aplicações de Teste Cutâneo, Coleta de Sangue e Obtenção de Antígenos”, “Detecção de Anticorpos IgG e IgE”, Coleta de Alérgenos” e “Análise Estatística”, conclui-se pela “Análise de Viabilidade”, Mecanismos para Envolvimento de Bolsistas Locais, Disseminação e Transferências de Resultados e “Impactos Previstos, Coerentes e Consolidadamente Expostos”. “Cronograma de Atividades” mensalmente escalonados e duração de 24 meses, cobrindo desde a aquisição de insumos até o Relatório Técnico Final. Referencias Bibliográficas rica em citações consolidadas, consentâneas e atualizadas.

Considerações. Protocolo dentro das disposições vigentes, com respeito aos Princípios Principalistas. “Termo de Consentimento Livre Pré-Esclarecido” sintético, ético, a requerer: a) menção e endereço deste CEP, para dirimir eventual dúvida oriunda dos “participantes passivos” e b) a reformulação do final do mesmo, aonde deve constar a assinatura do responsável pela criança e desta próprio quando capaz de fazê-lo. **Protocolo aprovável.**

Assinado

Salvador, 14 de Abril de 2010

M. M.

Recebido em:
26 / 04 / 2010
Ass.: *[Assinatura]*

[Assinatura]
Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata
Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

ANEXO III



Questionário sobre problemas respiratórios.

1. Nome completo da criança:	REG: <input type="text"/>
2. Endereço completo:	MICRO-ÁREA: <input type="text"/>
3. Referência da residência:	
4. Nome completo da mãe:	
Apelido:	

Perguntas sobre PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS

1. ALGUMA VEZ NA VIDA SEU FILHO/A TEVE CHIADO (OU PIADO) NO PEITO? <ul style="list-style-type: none">• Sim 0-1• Não 0-0 (Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 6,7,8)	<input type="text"/>
2. NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO/A TEVE CHIADO (OU PIADO) NO PEITO? <ul style="list-style-type: none">• Sim 0-1• Não 0-0 (Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 6,7,8)	<input type="text"/>
3. NOS ÚLTIMOS 12 MESES QUANTAS CRISES/ATAQUES DE CHIADO (OU PIADO) NO PEITO SEU FILHO(A) TEVE? <ul style="list-style-type: none">• Nenhuma 0-0• 1 a 3 0-1• 4 a 12 0-2• Mais de 12 0-3	<input type="text"/>
4. NOS ÚLTIMOS 12 MESES QUANTAS VEZES SEU FILHO/A ACORDOU À NOITE POR CAUSA DE CHIADO (OU PIADO)? <ul style="list-style-type: none">• Nunca se acordou com chiado 0-0• Menos de uma noite por semana, quer dizer, nem todas as semanas 0-1• Uma ou mais de uma noite por semana 0-2	<input type="text"/>
5. NOS ÚLTIMOS 12 MESES OS CHIADOS (OU PIADO) NO PEITO TÊM SIDO TÃO GRAVES QUE SEU FILHO NÃO CONSEGUE DIZER DUAS PALAVRAS SEGUIDAS SEM QUE TENHA QUE PARAR PARA RESPIRAR? <ul style="list-style-type: none">• Sim 0-1• Não 0-0	<input type="text"/>

←

<p>6. SEU FILHO/A TEVE ASMA ALGUMA VEZ NA VIDA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim o-1 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/> • Não o-0 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
<p>7. NOS ÚLTIMOS 12 MESES VOCE NOTOU CHIADO (OU PIADO) NO PEITO DE SEU FILHO/A AO RESPIRAR, DURANTE OU DEPOIS DE FAZER EXERCÍCIO (CORRER, JOGAR BOLA, PULAR, ETC) ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim o-1 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/> • Não o-0 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
<p>8. NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO/A TEM APRESENTADO TOSSE SECA À NOITE, QUE NÃO TENHA SIDO A TOSSE POR RESFRIADO OU GRIPE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim o-1 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/> • Não o-0 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>
<p>9. SEU FILHO ALGUMA VEZ NA VIDA, TEVE ASMA DIAGNÓSTICADA POR MÉDICOS?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sim o-1 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/> • Não o-0 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>

Tratamentos para doenças respiratórias

ATENÇÃO: faça a pergunta abaixo APENAS se a pessoa respondeu "sim" a qualquer pergunta do quadro "PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS".

Fez as perguntas abaixo? • Sim o-1
• Não (quer dizer pulou as perguntas abaixo) o-0

<p>1. NOS ÚLTIMOS 12 MESES QUANTAS VEZES SEU FILHO/A INTERNOU NO HOSPITAL POR CRISE DE CHIADO OU PIADO NO PEITO OU ASMA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma o-0 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/> • 1 vez o-1 • vezes... o-2 • Mais de 2 o-3
<p>2. NOS ÚLTIMOS 12 MESES QUANTOS DIAS DE COLÉGIO OU CRECHE SEU FILHO/A PERDEU POR CHIADO OU PIADO NO PEITO OU ASMA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenhum o-0 • 1 a 5 o-1 <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/> • 6 a 10 o-2 • Mais de 10. o-3 • Não frequentava creche ou colégio nos 12 meses o-4

3. NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO(A) USOU ALGUM REMÉDIO (COMPRIMIDOS, XAROPES) PARA CHIADO OU PIADO OU ASMA?

- Sim -1 (Se respondeu "SIM", escreva o nome dos medicamentos abaixo)
- Não -0

Notas: 1- Pode assinalar mais de uma opção; 2- pergunta se tomou remédio, depois nome e depois sobre frequência

<u>Medicamento</u> (Comprado na farmácia, feira, feito em casa, pedir para ver caixa se for o caso) <u>Nome do remédio</u>	So quando tinha piado 0	Regularmente (Todo dia por pelo menos 2 meses ao ano) 1	Outro Escreva ao lado 2

4. NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO(A) USOU ALGUM REMÉDIO (COMPRIMIDOS, XAROPES) PARA CHIADO OU PIADO OU PARA ASMA ANTES, DURANTE OU DEPOIS DE EXERCÍCIO FÍSICO (CORRER, JOGAR BOLA, PULAR, ETC)?

- Sim -1 (Se respondeu "SIM", escreva o nome dos medicamentos)
- Não -0

Notas: 1- Pode assinalar mais de uma opção; 2- pergunta se tomou remédio, depois nome e depois sobre frequência

<u>Medicamento</u> (Comprado na farmácia, feira, feito em casa, pedir para ver caixa se for o caso) <u>Nome do remédio</u>	So quando tinha piado 0	Regularmente (Todo dia por pelo menos 2 meses ao ano) 1	Outro Escreva ao lado 2

QUESTIONÁRIO SOBRE GRAVIDADE DA ASMA
(ESCOLHER 1 RESPOSTA APENAS)

1- Nos últimos 12 meses quantas vezes seu filho sentiu falta de ar ou aperto no peito ou chiado ou tosse?

Nenhuma --- 0

1 a 3 --- 1

4 a 12 --- 2

Mais de 12 --- 3

2- No geral, no mês que seu (sua) filho (a) tem crises, com que frequência os sintomas de falta de ar ou aperto no peito ou chiado ou tosse ocorrem? (considerar os últimos 12 meses) (Entrevistadora: não obrigatoriamente crises que necessitem levar ao Pronto-Socorro)

ANEXO IV



COD DA CRIANÇA:

- | | | |
|--------------------------------------|--|------|
| 1. Nome da criança _____ | | 1. |
| 2. Data da entrevista ____/____/____ | | V 2. |
| 3. Entrevistadora _____ | | |

A – IDENTIFICAÇÃO DA HABITAÇÃO

- | | | |
|---|--|------|
| 4. Endereço: _____
Nºme do prédio _____ Nº apto _____ bloco _____
Ponto de referência _____ | | V 4. |
| 5. Bairro _____ | | V 5. |
| 6. Fone(s) p/ contato _____ | | V 6. |

B – OBSERVAÇÕES SOBRE MORADIA E AMBIENTE

- | | | |
|---|--|-------|
| 7. Pavimentação (<i>observar</i>)
1.rua e calçada pavimentadas 2.somente a rua é pavimentada
3.somente a calçada é pavimentada 4. nem rua nem calçada pavimentadas
5.caminho/escada pavimentada 6.caminho/escada não pavimentado | | V 7. |
| 8. Presença, perto da habitação (30 m), de alguma vala de esgoto a céu aberto (<i>observar</i>) 1.sim 2.não | | V 8. |
| 9. Presença, perto da habitação (30 m), de córrego, riacho, brejo, lago (<i>observar</i>)
1.sim 2.não
<i>(Atenção: se SIM, lembre-se de responder à pergunta 270)</i> | | V 9. |
| 10. Presença, perto da habitação (30 m), de algum ponto de lixo, ou acúmulo de lixo (<i>Atenção: não representa o lixo produzido apenas naquele domicílio</i>) (<i>observar</i>)
1.sim 2.não | | V 10. |
| 11. Presença de lixo do domicílio, acumulado no quintal ou no passeio sem acondicionar (<i>observar</i>)
1.sim 2.não | | V 11. |
| 12. Tipo de habitação (<i>observar</i>) 1.casa 2.apartamento 3.barraco 4.quarto | | V 12. |
| 13. Material e o acabamento predominante (mais de 50%) das paredes externas da habitação (<i>observar</i>)
1.blocos, ou parede em concreto pré-moldada, com revestimento
2.blocos, ou parede em concreto pré-moldada, sem revestimento
3.reaproveitamento de madeira, lata ou papelão
4.taipa | | V 13. |

14. Tipo de cobertura da habitação (<i>observar</i>) 1.laje de concreto, seguida de telha de cerâmica ou cimentoamianto (eternit) 2.laje de concreto 3.telha de cerâmica 4.telha de cimentoamianto (eternit) 5.zinco 6.madeirite, compensado 7.plástico, palha	V 14.
C - INFORMAÇÕES SOBRE A ENTREVISTADA <i>(ATENÇÃO: o questionário deve ser aplicado à mãe biológica ou mãe de criação ou madrastra da criança, ou à pessoa com quem a criança mora e quem dela cuida habitualmente)</i>	
15. A Sra é a mãe biológica da criança? 1.sim 2.não <i>(se SIM, pular a questão 16, responder 66 à questão 17 e passar à questão 18)</i>	V 15.
16. A Sra é a _____ da criança <i>(mãe de criação, madrastra, avó, etc.)</i>	V 16.
17. O que aconteceu com a mãe biológica da criança? 1.não mora mais no domicílio 2.faleceu 9.NS/NR 66.não se aplica	V 17.
18. Nome da Sra _____	V 18.
19. Estado civil (<i>ler as opções</i>) 1.solteira 2.casada 3.união livre 4.separada/divorciada 5.viúva	V 19.
20. Data de Nascimento (dd/mm/aa) (<i>comprovar com documento</i>) ____/____/____	V 20.
21. Quantas gestações a Sra teve?	V 21.
22. Em sua opinião, como é que a Sra definiria a sua cor? _____	V 22.
23. Durante quantos anos a Sra frequentou a escola? (<i>até curso de graduação incluído</i>)	V 23.
24. Até que série a Sra estudou? 1. não sabe ler nem escrever 2. sabe ler e escrever (ensino informal) 3. primário incompleto 4. primário completo 5. ginásio incompleto (estudou entre a 5ª e 8ª série) 6. ginásio completo (8ª série completo) 7. 2º grau incompleto 8. 2º grau completo 9. superior incompleto 10. superior completo	V 24.
25. Em sua casa, a Sra faz os trabalhos domésticos? 1.faz só 2.faz com ajuda (<i>de empregada ou diarista</i>) faz com ajuda (<i>de outro tipo de pessoas, especificar</i>) _____ 3.não faz	V 25.
26. Neste momento, a Sra tem algum tipo de renda? 1.sim (<i>trabalho, com ou sem carteira</i>) 2.sim (<i>aposentadoria, pensão, pensão alimentícia, aluguel</i>) 3.sim (<i>seguro de desemprego</i>) 4.sim (<i>doação</i>) 5.não	V 26.
27. se 1.SIM, onde a Sra exerce o trabalho? 1.trabalha fora de casa 2.trabalha em casa 6.não trabalha	V 27.
28. Quantos dias a Sra trabalha por semana? 1. trabalha 3 dias ou menos por semana, uma parte do dia	V 28.

2. trabalha 3 dias ou menos por semana, o dia todo 3. trabalha 4 dias ou mais por semana, uma parte do dia 4. trabalha 4 dias ou mais por semana, o dia todo 6. não se aplica	
--	--

D – INFORMAÇÕES SOBRE MORADIA E AMBIENTE

29. Há quanto tempo a Sra mora no atual domicílio? 1. menos de 6 meses 2. de 6 meses até menos de 2 anos 3. de 2 anos até menos de 5 anos 4. 5 anos ou mais	V 29.
30. A habitação é: 1.própria 2.alugada 3.sublocada/cedida	V 30.
31. Quantas pessoas moram no seu domicílio (incluindo a pessoa entrevistada)?	V 31.
32. Quantas crianças tem de até 5 anos de idade (inclusive)?	V 32.
33. Quantas crianças tem de 6 a 15 anos?	V 33.
A Sra mantém em casa algum desses animais? (indicar o número; 0 se não)	
34. cão	V 34.
35. indicar a idade, em MESES, do cão (se mais de 1, do cão mais novo; 66 não se aplica)	V 35.
36. gato	V 36.
37. galinha	V 37.
38. pássaro	V 38.
39. outro(s) (especificar tipo e número) _____	V 39.
40. Quantos cômodos tem a habitação? (excluir banheiro e varanda)	V 40.
41. Quantos cômodos são usados para dormitório?	V 41.
42. A cozinha é usada em comum com alguma outra família? 1.sim 2 não	V 42.
43. Verificar se o local da cozinha é independente (observar) 1.sim 2 não	V 43.
44. Largura máxima do local da cozinha (em m; observar)	V 44.
45. Comprimento da superfície que a Sra usa para a preparação dos alimentos (em cm; observar)	V 45.
46. Material e o acabamento predominante (mais de 50%) das paredes internas do cômodo em que acontece a entrevista (observar) 1.blocos, ou parede pré-moldada em concreto, com revestimento 2.blocos, ou parede pré-moldada em concreto, sem revestimento 3.reaproveitamento de madeira, lata ou papelão 4.taipa	V 46.
47. Tipo predominante (mais de 50%) de piso do cômodo em que acontece a entrevista (observar) 1.cerâmica ou mármore ou linóleo 2.cimentado 3.madeira (taco ou tabuado) 4.carpete 5.madeira sobre palafitas 6.terra batida	V 47.
48. De onde vem a água usada na sua habitação? 1.água da Embasa (incluindo 'gato') com canalização interna 2.água da Embasa (incluindo 'gato') <u>exclusivamente</u> com ponto de água externo 3.água de chafariz	V 48.

outro (<i>especificar</i>) _____		
49. Quantas torneiras <u>internas</u> em funcionamento há na habitação?	V 49.	
50. Quantas vezes a habitação ficou sem água nos últimos 15 dias? 1. nunca faltou 2. chega uma vez no dia e depois vai embora 3. faltou menos de 8 dias 4. faltou 8 dias ou mais	V 50.	
51. Como a Sra reserva a água de beber na habitação? 1. em recipiente com tampa 2. em recipiente sem tampa 3. não guarda	V 51.	
52. As pessoas da família, para fazerem suas necessidades, usam: (<i>ler as opções</i>) 1. um banheiro, dentro da casa 2. mais de um banheiro, dentro da casa 3. banheiro fora de casa 4. banheiro de parentes ou vizinhos 5. banheiro coletivo outro (<i>especificar</i>) _____	V 52.	
53. Características do sanitário ou latrina que sua família usa: (<i>ler as opções</i>) 1. vaso sanitário com a descarga de água (funcionando) 2. vaso sanitário sem a descarga de água (ou com a descarga de água não funcionando) 3. casinha com buraco ou vaso sanitário sem uso de água	V 53.	
54. Para onde vão os dejetos sanitários (fezes e urina) da habitação? (<i>perguntar e comprovar</i>) 1. rede de esgoto 2. rede de drenagem 3. escadaria drenante 4. fossa séptica fechada 5. fossa séptica com lançamento na rede de esgoto 6. fossa séptica com lançamento na rede de drenagem ou escadaria drenante 7. fossa séptica com lançamento em canal ou vala a céu aberto, rua, riacho 8. buraco escavado 9. diretamente em canal ou vala a céu aberto, rua, riacho, mar	V 54.	
55. Se a resposta for '9. canal, vala, etc', indicar a distância aproximativa da habitação, em metros, do canal, vala, riacho, mar	V 55.	m
56. Para onde vão as águas servidas (pias, chuveiro) da habitação? (<i>perguntar e comprovar</i>) 1. rede de esgoto 2. rede de drenagem 3. escadaria drenante 4. fossa séptica fechada 5. fossa séptica com lançamento na rede de esgoto 6. fossa séptica com lançamento na rede de drenagem ou escadaria drenante 7. fossa séptica com lançamento em canal ou vala a céu aberto, rua, riacho 8. buraco escavado 9. diretamente em canal ou vala a céu aberto, rua, riacho, mar	V 56.	
57. Se a resposta for '9. canal, vala, etc', indicar a distância aproximativa da habitação, em metros, do canal, vala, riacho, mar	V 57.	m
58. Onde a Sra guarda o lixo gerado no banheiro, antes dele ser jogado fora? 1. vasilha com tampa (com ou sem saco) 2. vasilha sem tampa (com ou sem saco), ou saco sem vasilha 3. joga direto na privada ou latrina	V 58.	
59. (<i>se a prática de eliminação dos dejetos é o 'balão'</i>) Destino do 'balão' (<i>especificar</i>)	V 59.	
60. Onde a Sra guarda o lixo produzido na sua habitação, antes dele ser jogado fora? 1. vasilha com tampa (com ou sem saco) 2. vasilha sem tampa (com ou sem saco), ou saco sem vasilha	V 60.	

61. Quando a Sra tira o lixo da casa, aonde a Sra o leva? 1.coloca na frente da casa/prédio para o caminhão coletor 2.coloca em ponto de lixo ou em áreas abertas na sua rua 3.coloca em ponto de lixo ou em áreas abertas em outra rua do seu bairro 4.enterra ou queima 4.joga no quintal 6.joga no rio ou esgoto	V 61.
62. O lixo é coletado na sua rua? 1.sim 2 não	V 62.
63. Com que frequência ocorre a coleta do lixo? 1.diária 2.dia sim dia não 3.uma vez por semana 4.menos que uma vez por semana 5.de vez em quando 6.não é feita	V 63.
64. Quando chove muito, o que acontece na habitação? 1.alaga a casa toda ou parte da casa 2.alaga a rua em frente à casa 3.não ocorre alagamento	V 64.
65. Presença de fezes, no quintal ou outras áreas da habitação (<i>observar</i>) 1.sim 2.não	V 65.
66. se SIM, as fezes são aparentemente humanas? (<i>observar</i>) 1.sim 2 não	V 66.

E2 – INFORMAÇÕES SOBRE AS CONDIÇÕES DE SAÚDE DA CRIANÇA E OUTRAS CIRCUNSTÂNCIAS

67. (NOME) tem algum convênio de saúde? 1.sim 2.não	V 67.
68. Nos últimos 12 meses, (NOME) foi internado/a? 1.sim 2.não 7-NS 8-NR	V 68.
69. Se SIM, Quantas vezes? _____	V 69.
70. se SIM, por qual (quais) motivo(s)? _____	70.

F – INFORMAÇÕES SOBRE O SUSTENTO ECONÔMICO DA FAMÍLIA

De onde provem o sustento econômico da sua família? (*preencher o quadro abaixo*)

- Em caso de fontes múltiplas de renda para a mesma pessoa, registrar na col.4 as fontes e na col.5 a renda global;
- em caso de doação, registrar na col.3 o membro da família que a recebe, escrever 'doação' na col.4, indicando entre parênteses a origem da doação (entidade filantrópica, ex-marido ou ex-companheiro, etc) e registrar na col.5 o valor aproximativo da doação;
- em caso de pensão alimentícia, registrar na col.3 o membro da família que a recebe e, na col.4, escrever 'pensão alimentícia';
- em caso de bolsa alimentação, bolsa trabalho infantil e vale gás, registrar na col.3 o membro da família que a recebe e, na col.4, escrever 'bolsa alimentação', 'bolsa trabalho infantil' ou 'vale gás';
- em caso de bolsa escolar, registrar na col.3 o membro da família que a recebe e, na col.4, escrever 'bolsa escolar'.

Relação com a ENTREVISTADA: 1 marido/companheiro, 2 mãe/pai, 3 filho/a, 4 irmão/irmã, 5 sogro/a, 6 genro/nora, 7 cunhado/a, 8 neto/a, 9 enteado/a, 10 a entrevistada.

1.Idade (anos)	2.Sexo (M,F)	3.Relção (com a ENTREVISTADA) (especificar) (código)	4.Tipo de trabalho ou outra condição (especificar) (código)	5.R\$ por mês (último mês)
V 71.	V 72.	V 73.	V 74.	V 75.
V 76.	V 77.	V 78.	V 79.	V 80.
V 81.	V 82.	V 83.	V 84.	V 85.
V 86.	V 87.	V 88.	V 89.	V 90.

137. Do que?

ESPECIFICAR QUAIS	VALOR DA PRESTAÇÃO MENSAL (R\$)

CLASSIFICAÇÃO ECONOMICA DE ACORDO COM A ABEP - 2008 (pergunte qual a quantidade de itens tem no domicílio)

POSSE DE ITENS	QUANTIDADE DE ITENS				
	0	1	2	3	4 ou +
138. Televisão a cores	0	1	2	3	4
139. Rádio	0	1	2	3	4
140. Banheiro	0	1	2	3	4
141. Automóvel	0	1	2	3	4
142. Empregada mensalista	0	1	2	3	4
143. Máquina de lavar	0	1	2	3	4
144. Videocassete e/ou DVD	0	1	2	3	4
145. Geladeira	0	1	2	3	4
146. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira)	0	1	2	3	4

PROGRAMAS SOCIAIS / POLÍTICAS PÚBLICAS						
147. Os moradores desta casa participam de algum dos programas abaixo:						
Programa	Sim	Não	NS/NR	O que recebe?	Frequência	Desde quando
Nossa Sopa	(1)	(2)	(3)			
Prato Amigo	(1)	(2)	(3)			
Prato do Povo	(1)	(2)	(3)			
Bolsa Família	(1)	(2)	(3)			
Outro programa de transferência de renda – nome:	(1)	(2)	(3)			
Pastoral da Criança	(1)	(2)	(3)			
Restaurante Popular	(1)	(2)	(3)			
Banco de alimentos	(1)	(2)	(3)			
Outros Especifique:						
Outros Especifique:						

148. As crianças ou adultos moradores deste domicílio e que frequentam a escola consomem refeições na mesma? NÃO ENTENDEI						
(1) Sim (2) Não (Pular para 110) (3) NS/NR						
149. Se sim, quais? (RESPONDA O QUADRO ABAIXO)						
Nome	Café da manhã	Merenda manhã	Almoço	Merenda tarde	Jantar	Merenda noite
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

150. A família recebe ajuda de alguém quando precisa? (1) Sim (2) Não (Pular para a 27) (3) NS/NR
151. Se sim, de quem? _____
152. Se sim, que tipo de ajuda? _____

Horário do término do questionário: _____ Assinatura do entrevistador: _____



Instituto de Ciências da Saúde

Programa de Pós Graduação

Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas

Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100