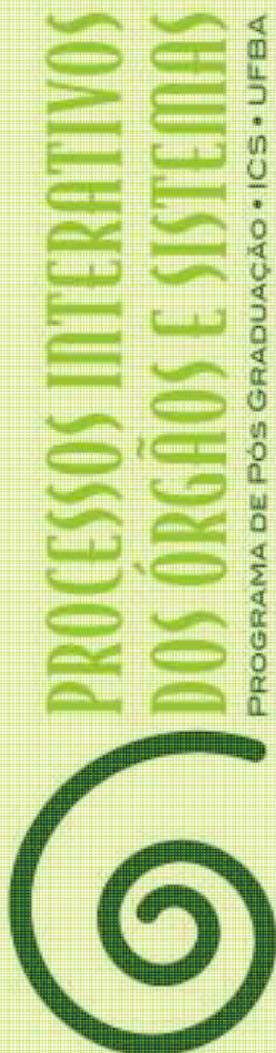


UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

SAMUEL BADARÓ JUNQUEIRA



**INVESTIGAÇÃO SOBRE FATORES DE RISCO DE
ATOPIA E ASMA EM ESCOLARES DE SÃO
FRANCISCO DO CONDE, BAHIA**

Salvador

2013

SAMUEL BADARÓ JUNQUEIRA

INVESTIGAÇÃO SOBRE OS FATORES DE RISCO DE ATOPIA E ASMA EM
ESCOLARES DE SÃO FRANCISCO DO CONDE, BAHIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, ICS-UFBA, como requisito para obtenção do título de Doutor em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas. Área de Concentração: Distúrbios de Órgãos e Sistemas

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Neuza Maria Alcântara Neves

Salvador
Novembro/2013

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

J95 Junqueira, Samuel Badaró
 Investigação sobre fatores de risco para atopia e asma em
 escolares de São Francisco do Conde, Bahia / Samuel Badaró
 Junqueira. – Salvador, 2013.
 98 f.

 Orientadora: Prof^ª Dr^a Neuza Maria Alcântara Neves.

 Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia.
 Instituto de Ciências da Saúde, 2013.

 1. Asma. 2. Fenótipo. 3. Fator de Risco. I. Neves, Neuza
 Maria Alcântara. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.248

INVESTIGAÇÃO SOBRE FATORES DE RISCO DE ATOPIA E ASMA EM ESCOLARES
DE SÃO FRANCISCO DO CONDE, BAHIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e
Sistemas, ICS-UFBA, como requisito para obtenção do título de Doutor em Processos
Interativos de Órgãos e Sistemas

BANCA EXAMINADORA

Neuza Maria Alcântara Neves _____

Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz, Brasil (1998)
Orientadora

Régis de Albuquerque Campos _____

Doutorado em Patologia pela Universidade de São Paulo, Brasil (2002)

Mírian Rocha Vázquez _____

Doutorado em Ciência de La Actividad Física y Del Deporte pela Universidad de León,
Espanha (2002)

Sílvia de Magalhães Simões _____

Doutorado em Alergia e Imunopatologia pela Universidade de São Paulo, Brasil (2005)

Décio Medeiros Peixoto _____

Doutorado em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São
Paulo, Brasil (2009)

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 **Defesa Pública de Tese** do Doutorando **Samuel Badaró Junqueira** através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Neuza Maria Alcântara Neves, Régis de Albuquerque Campos, Mírian Rocha Vásquez, Sílvia de Magalhães Simões e Décio Medeiros Peixoto**. O título da Tese apresentada foi **Investigação sobre fatores de risco de atopia e asma em escolares de São Francisco do Conde, Bahia**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Profa. Dra. Neuza Maria Alcântara Neves APROVADO
Prof. Dr. Régis de Albuquerque Campos APROVADO
Profa. Dra. Mírian Rocha Vásquez APROVADO
Profa. Dra. Sílvia de Magalhães Simões APROVADO
Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto APROVADO

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso dela, 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 [Assinatura]
Prof. Dr. Régis de Albuquerque Campos [Assinatura]
Profa. Dra. Mírian Rocha Vásquez [Assinatura]
Profa. Dra. Sílvia de Magalhães Simões Sílvia de M. Simões
Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto [Assinatura]

Dedico este trabalho a meus saudosos avós,
Guaracy e Lúcia, meus pais, Gilberto e Jane
Hilda, minha esposa, Elena, e meus filhos, Davi,
Ricardo e Miguel.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado a vida, para que eu aprenda a viver melhor.

Agradeço à minha família, fonte de inspiração e força para superar as dificuldades.

Agradeço à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Neuza Maria Alcântara Neves, que me deu uma nova oportunidade de concluir este trabalho e dedicou alguns anos nesta função de orientação.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, na pessoa do coordenador, Prof. Dr. Roberto Paulo, por conseguir me estimular a não desistir e me manter nessa missão, e também aos integrantes do programa.

Agradeço a todos os colegas do Laboratório de Alergia e Acarologia, que colaboraram diretamente ou indiretamente na elaboração deste e de outros trabalhos nestes 7 anos que estou aqui.

Agradeço ao grupo de estudo Recôncavo Saúde, com a colaboração de toda equipe coordenada pela Profa. Dra. Rita Ribeiro (Faculdade de Nutrição da UFBA) e pela Profa. Dra. Marilda Gonçalves (Faculdade de Farmácia da UFBA) que disponibilizaram seus dados para elaboração desta tese.

Agradeço à prefeitura de São Francisco do Conde, principalmente à Secretaria de Saúde, que nos forneceu apoio logístico para a realização dos inquéritos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo suporte financeiro.

“Tem que ter as dificuldades para se vencer”

José Gabriel da Costa

JUNQUEIRA, Samuel Badaró. Investigação sobre fatores de risco para atopia e asma em escolares de São Francisco do Conde, Bahia. **2013. Tese (Doutorado) Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.**

RESUMO

Os fatores de risco para asma parecem diferir de acordo com o seu fenótipo. **Objetivo:** estudar alguns dos fatores de risco identificados na literatura para atopia e asma, assim como seus efeitos em diferentes fenótipos de asma em crianças de seis a 13 anos de idade, moradoras de São Francisco do Conde. **Metodologia:** foi utilizado o questionário ISAAC fase III adaptado, que inclui os fatores de risco para doenças alérgicas. Foram medidos dados antropométricos e atopia foi diagnosticada pela determinação de IgE específica no soro. Para gravidade da asma foi usado um questionário com critérios GINA e medido o Pico de Fluxo Expiratório (PEF). Foi dosada a Leptina por ELISA. **Resultados:** a prevalência de asma ativa foi baixa (11.0%), enquanto que a de atopia foi alta (44.9%). A presença de mofo e umidade foi associado com sensibilização [OR ajustada: 1.53, IC95%: 1.12;2.09], asma ativa [OR ajustada: 2.85, IC95%: 1.46;5.56] e asma grave [OR ajustada: 3.22, IC95%: 1.53;6.79]. A presença de IgE anti-*Blomia tropicalis* se associou com asma ativa [OR ajustada: 1.99, IC95%: 1.12;3.55] e com gravidade de asma [OR ajustada: 2.38, IC95%: 1.21;4.69]. A presença de mofo e umidade foi associada tanto à asma atópica [OR: 2.08, IC95%: 1.05;4.16] quanto à asma não atópica [OR: 4.38, IC95%: 2.22;8.67]. A presença de baratas em casa foi associada somente com asma não atópica [OR: 4.40, IC95%: 2.11;9.31]. A obesidade não se associou com asma ou atopia e a magreza influenciou a chance de sensibilização [OR: 1.9, IC95%: 1.90;3.20]. Os níveis de leptina foram menores nos asmáticos do que nos não asmáticos. **Conclusões:** A sensibilização atópica é um importante fator para o desencadeamento dos sintomas de asma e sua gravidade. Existem diferenças na influência de determinados fatores de risco para diferentes fenótipos de asma.

Palavras-chave: asma; fenótipo; fator de risco.

JUNQUEIRA, Samuel Badaró. Tittle. 2013. Theses (PhD) Instituto de Ciências da Saúde, Federal, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

ABSTRACT

Risk factors for asthma seem to differ according to their phenotype. **Objective:** To study some of the risk factors identified in the literature for atopy and asthma, as well as its effects on different phenotypes of asthma in children from 6 to 13 years old, living in São Francisco do Conde. **Methodology:** the ISAAC questionnaire adapted phase III, which includes the risk factors for allergic diseases was used. Anthropometric data and atopy diagnosed by determination of specific IgE in serum were measured. For asthma severity a questionnaire with GINA criteria and measured peak expiratory flow (PEF) was used. Leptin was measured by ELISA. **Results:** The prevalence of active asthma was low (11.0 %), whereas atopy was high (44.9 %). The presence of mold and moisture was associated with sensitization [adjusted OR: 1.53, 95% CI: 1:12, 2:09], active asthma [adjusted OR : 2.85 , 95% CI : 1.46 ; 5:56] and severe asthma [adjusted OR : 3.22 , 95% CI : 1.53 , 6.79] . The presence of anti - IgE tropicalis *Blomia* associated with active asthma [adjusted OR : 1.99 , 95% CI : 1:12 , 3:55] and the severity of asthma [adjusted OR : 2.38 , 95% CI : 1.21 , 4.69] . The presence of mold and moisture was associated with both atopic asthma [OR: 2.08, 95% CI : 1.05 , 4.16] as the non-atopic asthma [OR : 4.38 , 95% CI : 2.22 , 8.67]. The presence of cockroaches in the home was associated only with non- atopic asthma [OR : 4.40 , 95% CI : 2:11 , 9:31] . Obesity was not associated with asthma or atopy and thinness influenced the chance of sensitization [OR: 1.9 , 95% CI : 1.90 , 3.20] . Leptin levels were lower in asthmatic than in non- asthmatics. **Conclusion:** Atopic sensitization is an important factor in triggering the symptoms of asthma and its severity . There are differences in the influence of certain risk factors for different asthma phenotypes.

Keywords: asthma; phenotype; risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Fenótipos de asma em relação a suas características.....	21
Quadro 2 – Processo imune Th2 de pessoas com asma.....	22
Quadro 3 – Amplitude de fatores de risco teóricos que podem estar envolvidos no desenvolvimento de asma não Th2-dependente.....	23
Quadro 4 – Mucosa brônquica de um paciente com asma fatal.....	26
Quadro 5 – Prevalência de sintomas de asma ativa (sibilo nos últimos 12 meses) em diversas regiões do Brasil – ISAAC fase III.....	29
Quadro 6 – Classificação da gravidade de asma baseada em sintomas, segundo critérios modificados da Global Initiative for Asthma (GINA) (adaptado).....	48
Quadro 7 – Classes de resultados de dosagem de IgE específica pelo Immunocap®.....	51
Figura 1 – Diagrama mostrando o desenho do estudo.....	41
Figura 2 – Localização do Município de São Francisco do Conde – Bahia, Brasil.....	43
Figura 3 – Localização das escolas participantes do estudo em São Francisco do Conde – Bahia, Brasil.....	44
Figura 4 – Histograma da distribuição do Índice de Massa Corpórea (IMC) na população estudada.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas das 1233 crianças estudadas.....	57
Tabela 2 – Características das condições de moradia e do leito em 1233 crianças estudadas.....	58
Tabela 3 – Prevalência dos sintomas de asma, rinite e estado antropométrico em 1233 crianças estudadas.....	59
Tabela 4 – Prevalência de atopia em 783 crianças estudadas.....	61
Tabela 5 – Prevalência de morbidade de asma nas 1233 crianças estudadas.....	62
Tabela 6 – Frequência dos subgrupos definidos por sintomas de asma ou sensibilização em 783 crianças estudadas.....	62
Tabela 7 – Análise da influência dos fatores de risco encontrados na literatura para asma ativa em 1233 crianças utilizando regressão logística bivariada e multivariada.....	63
Tabela 8 – Análise da influência dos fatores de risco para asma grave encontrados na literatura em 1233 crianças utilizando regressão logística bivariada e multivariada.....	65
Tabela 9 – Análise da influência dos fatores de risco para atopia encontrados na literatura em 783 crianças de idade escolar utilizando regressão logística bivariada e multivariada.....	67
Tabela 10 – Influência dos fatores de risco para os fenótipos de asma atópica e não atópica em 783 crianças estudadas utilizando a regressão logística multinomial.....	69
Tabela 11 – Influência dos fatores de risco para sintomas de asma em 1233 crianças utilizando regressão logística bivariada.....	71
Tabela 12 – Comparação dos níveis de Leptina nas 303 amostras estudadas, estratificada pelo estado nutricional e sintomas de asma.....	73
Tabela 13 – Classificação da asma segundo gravidade utilizando os sintomas e PFE segundo critérios da Global Initiative for Asthma (GINA).....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GINA – Iniciativa Global para Asma
ISAAC – Estudo Internacional para Asma e Alergia em Crianças
SCAALA – Mudanças Sociais, Asma e Alergias na América Latina
IgE – Imunoglobulina E
Th2 – Linfócitos T *helper* tipo 2
Th17 – Linfócitos T *helper* produtores de interleucina 17
IL – Interleucina
APC – Célula apresentadora de antígeno
CCL – Ligantes de quimiocina
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
TGF- β – Fator de crescimento e transformação beta
IFN- γ – Interferon gama
MHC – Complexo principal de Histocompatibilidade
GM-CSF – Fator estimulador de colônias – granulócito/macrófago
Fc ϵ RI – Receptor de alta afinidade para IgE
BCR – Receptor de linfócito B
PAF – Fator ativador de plaquetas
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular
CXCL – Ligante de quimiocina
TLRs – Receptores semelhantes a Toll
LPS – Lipopolissacarídeo
Treg – Linfócito T regulatório
CD – Grupo de Diferenciação
kU/L – Quilounidades por litro
ng/L – Nanogramas por litro
OR – Razão de chances
IC – Intervalo de confiança
FAP – Fator atribuível populacional
IMC – Índice de massa corpórea

SFC – São Francisco do Conde

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INMET – Instituto Nacional de Meteorologia

OMS – Organização Mundial de Saúde

ELISA – Imunoensaio enzimático

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	ASMA: DEFINIÇÃO E MECANISMOS ENVOLVIDOS.....	19
2.2	ASMA: EPIDEMIOLOGIA.....	28
2.3	FATORES DE RISCO PARA ASMA.....	30
2.3.1	Atopia/Alergia/Sensibilização.....	30
2.3.2	Infecções.....	31
2.3.3	Obesidade.....	32
2.3.3.1	<i>Adipocinas</i>	34
2.3.4	Alérgenos.....	35
2.3.5	Mofó e umidade.....	36
2.3.6	Poluição atmosférica.....	36
2.4	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	37
3	OBJETIVOS	38
3.1	OBJETIVO GERAL.....	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
4	METODOLOGIA	40
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	41
4.2	ÁREA DE ESTUDO.....	42
4.2.1	Localização das escolas do estudo.....	43
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	45
4.3.1	Fase I – Sintomas de asma, dados antropométricos e sensibilização atópica.....	45
4.3.2	Fase I – Leptina e sintomas de asma.....	46
4.3.3	Fase II – Morbidade de asma.....	46
4.4	DEFINIÇÕES DOS SINTOMAS DE ASMA E FATORES DE RISCO.....	47
4.4.1	Definições de fenótipos de asma.....	47
4.4.2	Definição de asma por gravidade (critério GINA).....	48

4.5	DEFINIÇÃO DO ESTADO ANTROPOMÉTRICO.....	49
4.6	COLETA E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS DO SANGUE.....	49
4.7	DETECÇÃO DE IGE ESPECÍFICA PARA ALÉRGENOS INALANTES.....	50
4.8	DETERMINAÇÃO DE LEPTINA.....	51
4.9	MEDIDA DE PICO DE FLUXO EXPIRATÓRIO (PFE).....	52
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
4.11	ASPECTOS ÉTICOS.....	54
5	RESULTADOS.....	55
5.1	DIFERENÇAS ENTRE A POPULAÇÃO INCLUÍDA E EXCLUÍDA NAS ANÁLISES.....	56
5.2	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	57
5.3	ESTUDO DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO NOS FENÓTIPOS DE ASMA.....	62
5.4	PRODUÇÃO DE LEPTINA E SINTOMAS DE ASMA.....	73
5.5	ESTUDO DA GRAVIDADE DE ASMA.....	74
6	DISCUSSÃO.....	75
7	CONCLUSÕES.....	91
	REFERÊNCIAS.....	93
	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
	Apêndice B – Questionário ISAAC fase III adaptado	
	Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética da Maternidade Climério de Oliveira	

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica inflamatória das vias aéreas inferiores, complexa, multifatorial, com fatores genéticos e ambientais envolvidos, que tem como característica a hiperreatividade brônquica, obstrução variável do fluxo de ar gerando episódios de sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse. Estima-se que 300 milhões de pessoas são afetadas por esta doença, com cerca de 250 mil mortes anuais. Em termos sociais e econômicos, o indivíduo asmático, dependendo da gravidade e controle da doença, pode ter prejuízos, como ausências na escola ou trabalho, e também no nível econômico, pois gera altos custos com cuidados médicos principalmente nos casos mais graves (GINA, 2012).

Têm sido observados grupos de indivíduos que respondem diferentemente à terapia para asma, que apresentam marcadores biológicos com padrão distinto e sintomas clínicos variados, onde a simples definição de asma não remete à compreensão necessária para o entendimento destes padrões. Assim, tem se postulado a existência de fenótipos de asma, que mantêm semelhanças fisiopatológicas e que compreende subgrupos específicos desta doença. Este tipo de definição pode esclarecer dados da literatura ainda confusos, como a influência dos fatores de risco para cada fenótipo observado (WENZEL, 2012).

O componente ambiental é imprescindível para a ocorrência da asma, visto que influencia de diversas maneiras o acometimento desta doença na população. Fatores como poluição, dieta e exposição a alérgenos domiciliares influenciam a incidência e morbidade da asma. Outros fatores como idade, sexo e propensão ao desenvolvimento de atopia também são importantes e inerentes ao indivíduo (GINA, 2012).

A alergia é um fator de risco que ocorre em indivíduos que têm uma predisposição genética (atopia) à sensibilização e produção de imunoglobulina E (IgE) contra antígenos inócuos, uma reação de hipersensibilidade tipo I, sendo este um mecanismo que ocorre na fisiopatologia da asma, denominando, assim, um tipo de fenótipo chamado asma atópica ou

alérgica. A sensibilização se mostra fortemente associada positivamente com sintomas de asma em diversos países do mundo (JOHANSSON *et al.*, 2004; WEINMAYR *et al.*, 2007).

Dentre os fatores de risco observados, tem se postulado nos últimos anos uma possível associação entre asma e obesidade. A obesidade é uma desordem crônica, com causa complexa, multifacetada, composta de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Os mecanismos onde a obesidade pode estar influenciando a asma ainda precisam ser melhor esclarecidos. Alguns autores têm postulado que mudanças na dinâmica da função pulmonar ou ação da imunidade inata podem ser mecanismos fisiológicos que explicariam essa associação. Alguns estudos demonstram que existe uma associação positiva entre ocorrência de maior peso ao nascer e obesidade com sintomas de asma (FLAHERMAN e RUTHERFORD, 2006; KIER e FORDE, 2011).

Os fatores de risco para asma podem diferir para cada população estudada; o que pode ser um importante fator de risco em uma, pode não influenciar no percurso da asma em outra população. Considerando a asma uma importante doença a nível mundial, com milhões de pessoas acometidas com distintos fenótipos, torna-se de fundamental importância a realização de estudos epidemiológicos para esclarecer o impacto desta doença nas populações e também o estudo dos fatores de risco envolvidos mais importantes (GINA, 2012).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASMA: DEFINIÇÃO E MECANISMOS ENVOLVIDOS

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual estão envolvidas muitas células e elementos celulares. A inflamação crônica está associada com hiperresponsividade das vias aéreas que leva a episódios recorrentes de sibilo, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e no início da manhã. Estes episódios estão associados com uma variável obstrução do fluxo de ar dentro do pulmão que é reversível espontaneamente ou com tratamento (GINA, 2012).

Nos últimos anos, o termo “asma” como uma simples doença não consegue explicar todas as manifestações clínicas observadas nesta, sendo que a utilização de definições de subgrupos, denominados fenótipos, leva em consideração as características observáveis da interação entre o gene do indivíduo e o ambiente (Quadro 1). Quando se classifica a asma levando em consideração o mecanismo biológico causal envolvido, se utiliza o termo endofenótipo de asma. Estes diferentes conceitos podem explicar diferenças nos resultados entre diversos estudos (WENZEL, 2012; CAMPO *et al.*, 2013).

A inflamação crônica que ocorre na asma situa-se no sistema respiratório, mais precisamente nas vias aéreas inferiores, e é a principal característica da doença. Sabe-se hoje que existe o envolvimento não só das células inflamatórias (como linfócitos T e B, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos). Outras células como células epiteliais das vias aéreas, células da musculatura brônquica, células endoteliais, fibroblastos e miofibroblastos também contribuem para a inflamação e remodelamento do tecido brônquico. O epitélio das vias aéreas tem uma posição central em orquestrar a resposta inflamatória no remodelamento das vias aéreas e fibroproliferação. O remodelamento envolve fatores como: i) fibroproliferação; ii) influxo de miofibroblastos; iii) depósito de colágeno; iv) hipertrofia do músculo liso; v) espessamento da membrana basal reticular (MURPHY e OÂ,

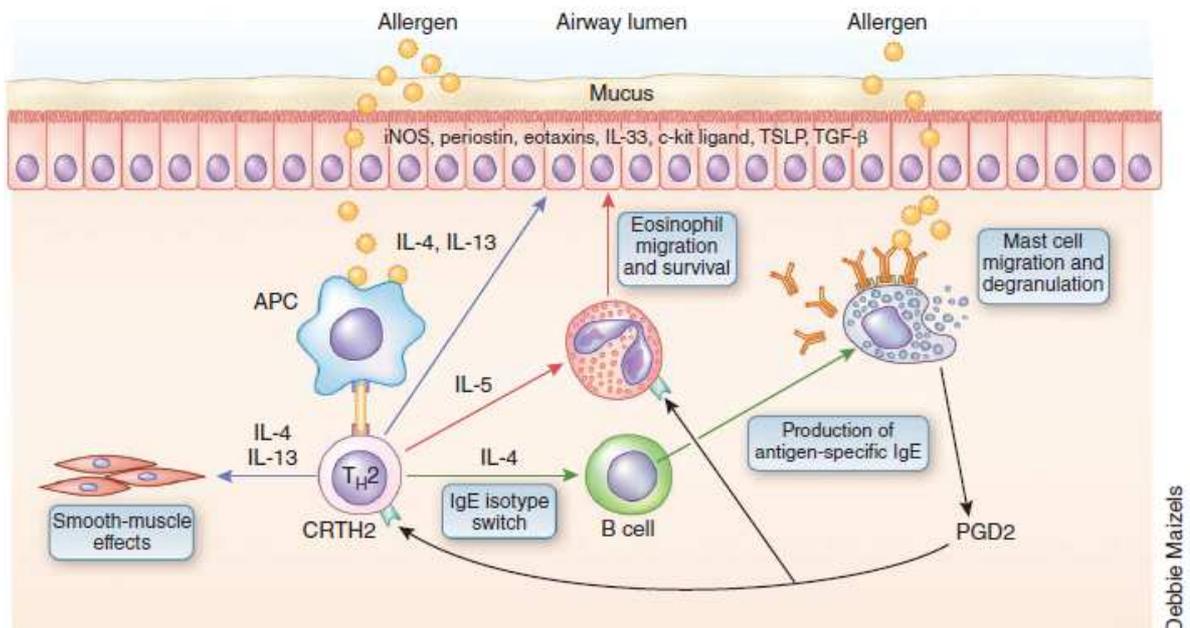
2010). Estudo em murinos tem indicado uma importante função do fator estimulador de colônias e IL-31 para promover o influxo de fibroblastos para os pulmões. A histamina induz a transformação de miofibroblasto para fibroblasto. Células de músculo liso podem ser induzidas a secretar mediadores que promovam a quimiotaxia de mastócitos e proliferação destes, assim como a interação célula-célula pode aumentar a ativação induzida por complemento (MURPHY e OÂ, 2010). O sistema nervoso também atua através de reflexos para a musculatura brônquica e estímulo de secreção de muco (GINA, 2012).

Quadro 1 – Fenótipos de asma em relação a suas características

Fenótipo de Asma	História Natural	Características clínicas e fisiológicas	Patologia e biomarcadores	Genética	Resposta à terapia
Asma alérgica precoce	Precoce Moderada a grave	Sintomas alérgicos e outras doenças	IgE específica Citocinas Th2 Espessamento da membrana subepitelial	17q2 Genes relacionados Th2	Responsivo à corticosteróide alvo Th2
Eosinofílica tardia	Tardia (adultos) Geralmente grave	Sinusite Menos alérgica	Refratária à corticóides Eosinofilia IL-5		Responde a anti-IL5 e modificadores cisteinil leucotrienos
Induzida por exercício		Moderada Intermitente com exercício	Ativação de mastócitos Citocinas Th2 Leucotrienos		Responsivo à modificadores de Leucotrienos Beta-agonistas e Anti-IL9
Relacionada à Obesidade	Tardia (adultos)	Hiperreatividade menos clara Mulheres primariamente afetadas Muito sintomática	Falta de biomarcadores Th2 Stress oxidativo		Responsiva à perda de peso, antioxidantes e possibilidade de terapia hormonal
Neutrofílica		Baixo FEV1 Mais aprisionamento de ar	Neutrofilia no esputo Via Th17 IL-8		Possível resposta a antibióticos macrolídeos

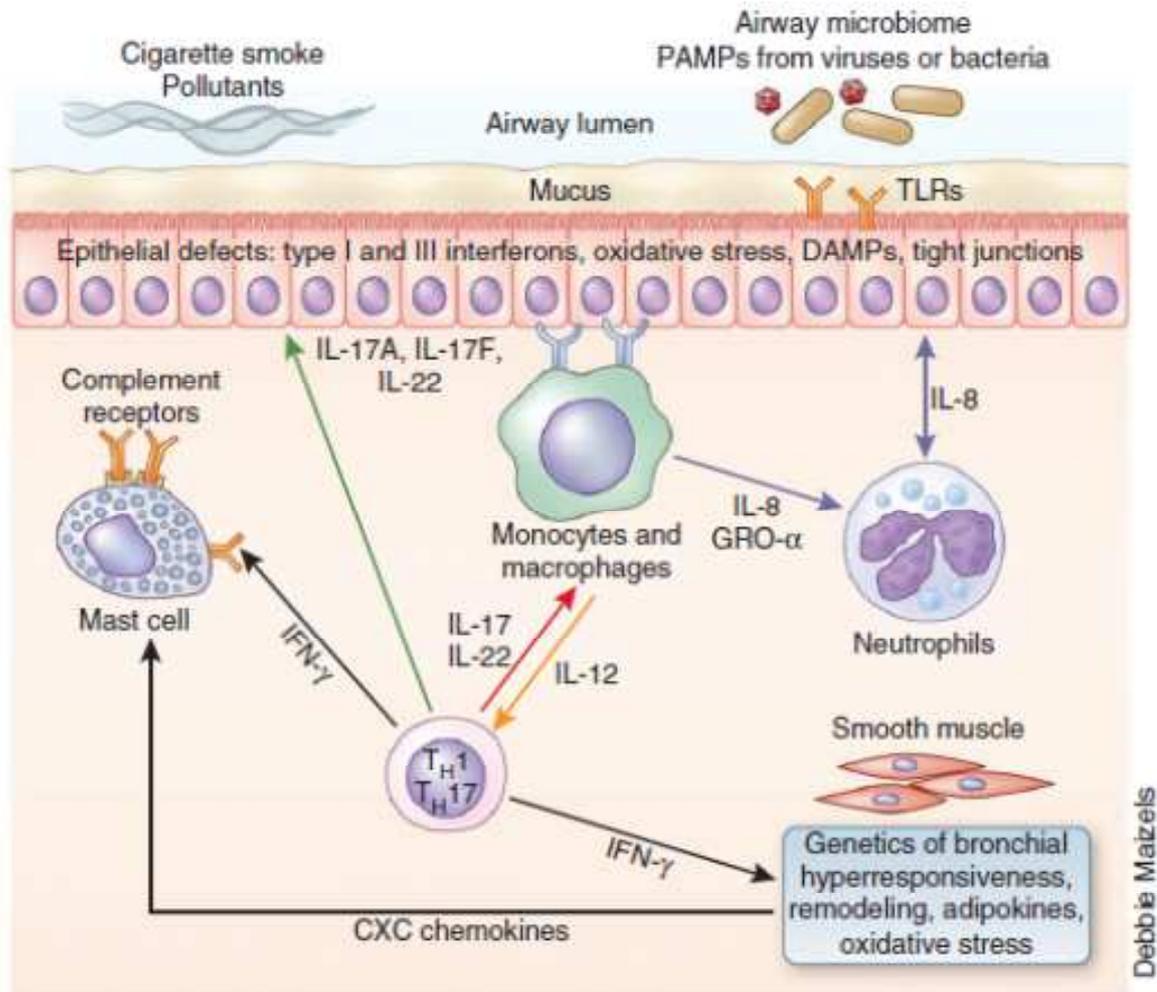
Fonte : Wenzel, 2012.

Dentre os fenótipos de asma, ao menos dois grupos de mecanismos fisiopatológicos distintos podem estar ocorrendo: o mecanismo associado ao perfil de produção de citocinas por linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2), chamado Th2-dependente (Quadro 2), e outro perfil associado a um padrão não dependente de citocinas Th2, chamado de Th2-independente (Quadro 3).



Debbie Maizels

Quadro 2 – Processo imune Th2 de pessoas com asma. O mecanismo começa com desenvolvimento de células Th2 e produção de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas estimulam a inflamação alérgica e eosinofílica, assim como mudanças no epitélio e musculatura lisa. APC, célula apresentadora de antígeno; CRTH2, receptor quimioatraente molecular homólogo expresso em células Th2; iNOS, óxido nítrico sintetase induzível; PGD2, prostaglandina D2; TSLP, linfoproteína estromal tímica. Fonte: WENZEL, 2012.



Quadro 3 – Amplitude de fatores de risco teóricos que podem estar envolvidos no desenvolvimento de asma não Th2-dependente. Estes fatores incluem elementos relacionados à infecção, imunidade Th1 e Th17, mudanças não associadas a Th2 no músculo liso incluindo genética e estresse oxidativo com desenvolvimento de inflamação neutrofílica, IFN- γ , GRO- α , oncogene regulador de crescimento alfa; PAMP (Padrões moleculares associados a patógenos); DAMP (Padrões associados a perigo) e TLRs, (receptores semelhantes a *Toll*).
Fonte: WENZEL, 2012.

Dentre os fenótipos de asma por mecanismo Th2 dependente estão a asma atópica, asma eosinofílica e asma induzida por exercícios. Na asma atópica ou alérgica ocorre o mecanismo de sensibilização frente ao alérgeno, com produção de IgE específica para este, sendo a IgE o principal marcador biológico para determinar este fenótipo de asma.

Durante o primeiro contato com a mucosa brônquica o alérgeno é capturado e processado pelas células dendríticas (células apresentadoras de antígeno). Esta célula ativada vai para o órgão linfóide secundário (linfonodo regional), onde, através de apresentação dos fragmentos peptídicos do alérgeno via complexo principal de histocompatibilidade do tipo II (MHC tipo II) e de sinais coestimuladores (ligação com CD28), faz com que linfócitos virgens sejam ativados (KAPSENBERG *et al.*, 1999).

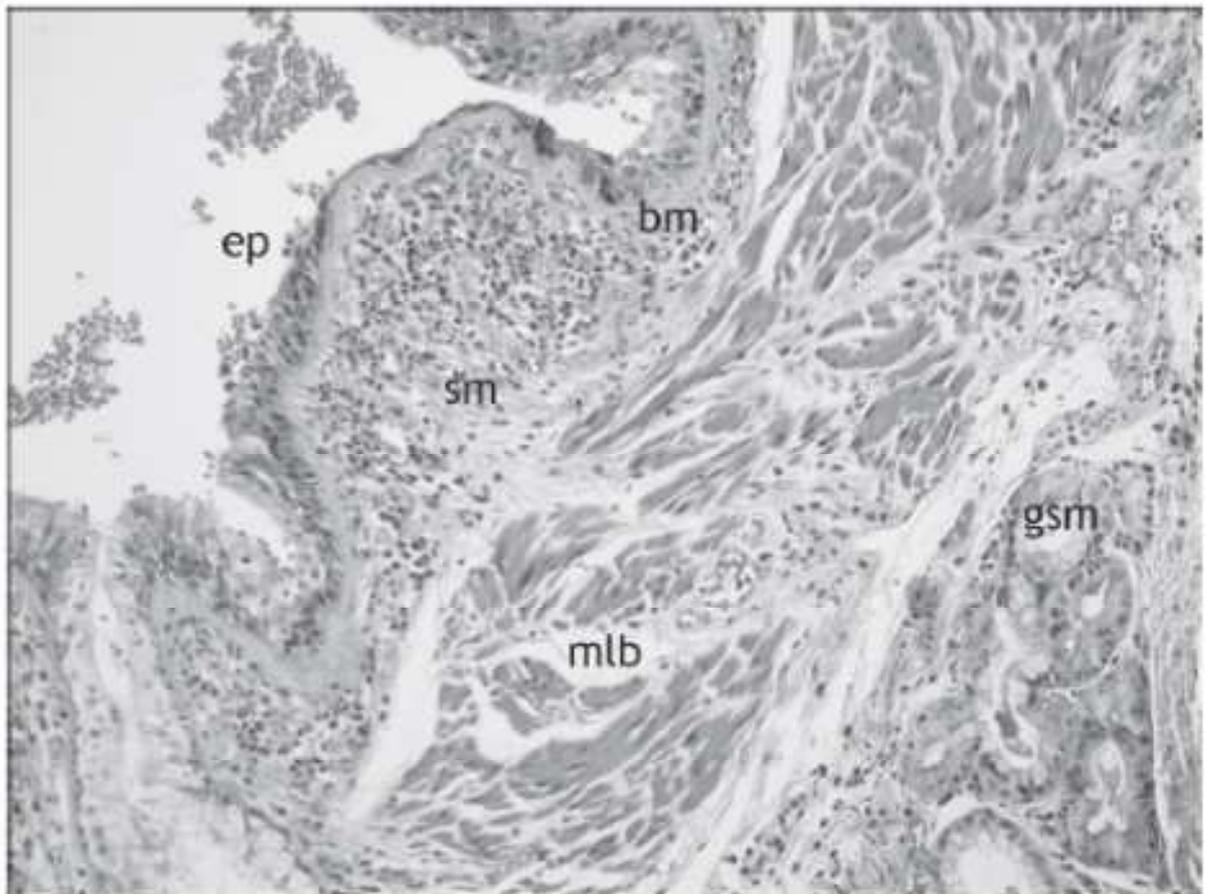
Os linfócitos T virgens, quando estimulados por células apresentadoras de antígenos ativadas por alérgenos, são ativados e chamados de linfócitos Th2 em função da produção do perfil de citocinas como a IL-4 (envolvida na diferenciação dos linfócitos T virgens a Th2, maturação de mastócitos e produção de IgE), IL-5 (envolvida na atração, diferenciação e aumento da sobrevivência de eosinófilos) e IL-13 (necessária para a produção de IgE pelos plasmócitos) e produção de muco. Além das citocinas do perfil Th2, citocinas pró-inflamatórias como IL-3, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator estimulador de colônia granulócito/mastócito (GM-CSF) também são produzidos pelos linfócitos T (PRETE, 1992; MURPHY e O'CONNOR, 2010).

Uma vez estas citocinas sendo produzidas pelos linfócitos Th2, começa a produção de anticorpos IgE contra o alérgeno específico pelos plasmócitos que são linfócito B ativados, após reconhecimento do antígeno (alérgeno) via receptor de linfócito B (BCR), através de mudança de classe de imunoglobulina, passam a produzir IgE. A IgE é o principal anticorpo envolvido nas reações alérgicas, e se ligam a células que tenham seu receptor, o receptor de

alta afinidade para a fração cristalizável da cadeia épsilon (FcεRI). Estes receptores estão presentes principalmente em mastócitos, eosinófilos e basófilos (DULLAERS *et al.*, 2012).

O mastócito é uma célula de fundamental importância no desenvolvimento dos sintomas de asma, sendo os sintomas iniciais da crise asmática atribuídos principalmente aos seus mediadores. Entre estes mediadores inflamatórios estão a histamina (amina biogênica responsável pelo efeito vasodilatador, entre outros), proteases (ligadas ao processo de remodelamento brônquico), leucotrienos e prostaglandinas (promovem constrição da musculatura lisa), citocinas (IL-4, IL-5 e IL-6) entre outros. A IgE específica para o alérgeno se liga ao receptor no mastócito e, quando em contato com o alérgeno, através de uma ligação entre moléculas adjacentes, induz uma sinal de ativação para que ocorra a degranulação dos mediadores inflamatórios pré-formados, como histamina e triptases, e o início de produção de mais moléculas inflamatórias sintetizadas “de novo”, prostaglandinas derivadas do metabolismo do ácido araquidônico pela via da cicloxigenases e os leucotrienos derivados da via das lipoxigenases (AMIN, 2012).

A produção de IL-5 pelos linfócitos Th2 estimula a proliferação de eosinófilos na medula óssea e aumenta a sobrevivência destes nos tecidos. Esta atração dos eosinófilos para o local da inflamação é uma reação mais tardia. Através de quimiocinas liberadas, ocorre uma migração de eosinófilos para o local da inflamação, caracterizando um infiltrado eosinofílico frequentemente observado em asmáticos. A liberação de citocinas, como IL-4, IL-5, IL-13, contribui para a inflamação e a liberação de suas proteases causa dano tecidual, assim como pode influenciar o remodelamento vascular pela liberação de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), com proliferação de células fibroblásticas, assim como de células musculares pela liberação de TGF-β (MAUAD, 2008).



Quadro 4 – Mucosa brônquica de um paciente com asma fatal. Epitélio encontra-se descamado (ep). Na submucosa (sm) há intensa inflamação eosinofílica; a membrana basal (bm) encontra-se espessada e de aspecto hialino. As glândulas submucosas têm conteúdo mucoso no seu interior (gsm). Células musculares lisas (mlb). H&E 100x. Fonte: Mauad, 2008.

Sendo assim, cria-se um microambiente favorável à manutenção do processo inflamatório, assim como ocorre um dano ao epitélio brônquico, um espessamento da membrana basal, contração do músculo liso e hiperprodução de muco (Quadro 4) (MAUAD, 2008; AMIN, 2012).

Tem se atribuído grande parte dos casos de asma ao fenótipo não atópico, ou seja, de asma não mediada por Th2. Dentre os fenótipos de asma estão a asma relacionada à obesidade, com participação de IL-6 e TNF- α auxiliando no processo de estresse oxidativo e que ocorre principalmente em mulheres, e a asma neutrofílica, com um possível mecanismo

de ação através do aumento de IL-1 e TNF- α , e IL-17. Ainda não está claro o papel dos linfócitos Th17 na asma, porém suas concentrações estão associadas com maior gravidade de asma, tendo como hipótese que esta citocina IL-17 faz com que as células epiteliais produzam mais as quimiocinas CXCL1 e CXCL8 (IL-8), fazendo com que haja um influxo de neutrófilos para o local, aumentando a inflamação. Uma característica deste tipo de endofenótipo é a pouca resposta ao tratamento com corticosteróides e ausência de marcadores Th2 (AGACHE *et al.*, 2010; WENZEL, 2012).

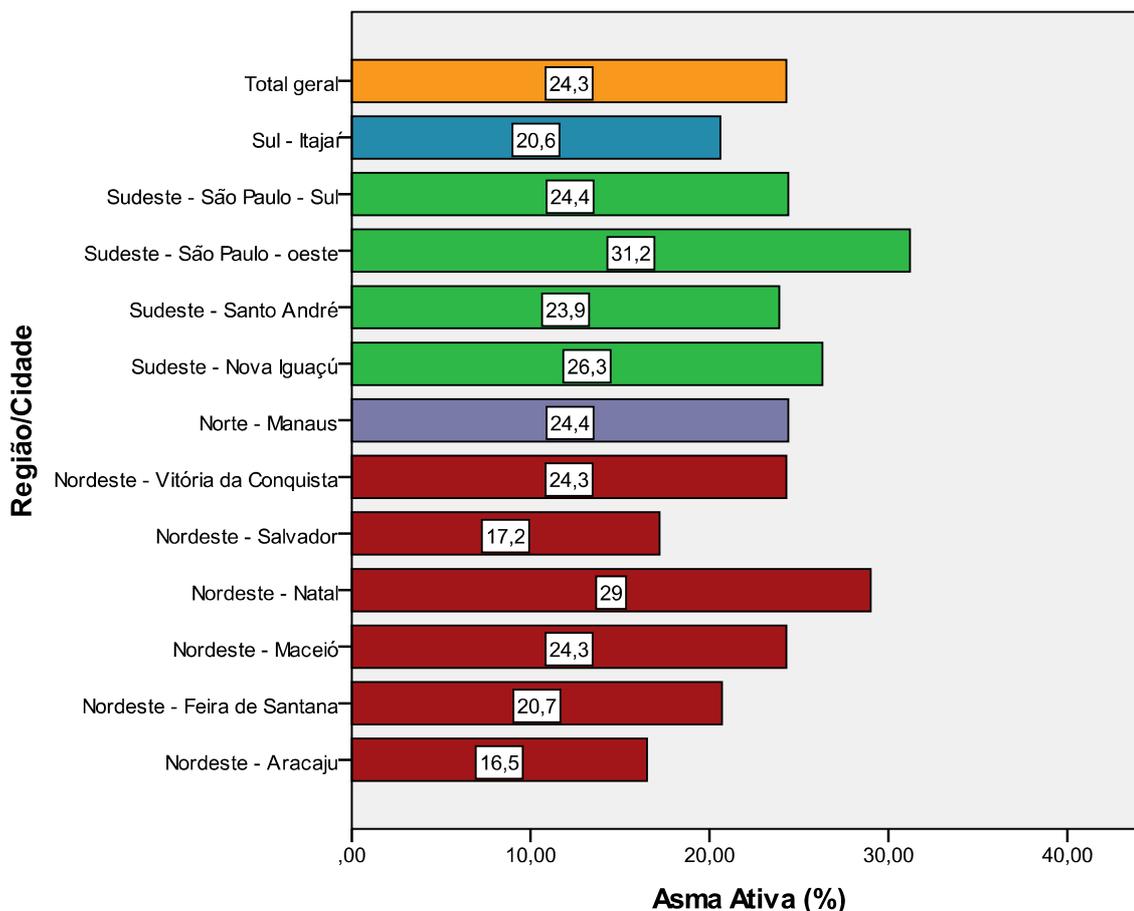
A hiperresponsividade brônquica é uma característica de todo asmático, sendo que nos casos mais graves ocorre uma maior resposta aos estímulos sejam alergênicos ou não. Estudos comprovam uma maior gravidade de asma associada com maior remodelamento das vias aéreas (RUBIN *et al.*, 2002).

2.2 ASMA: EPIDEMIOLOGIA

Segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que 300 milhões de pessoas tenham asma, com uma taxa de mortalidade em torno de 250 mil pessoas por ano. Os casos de morte por asma estão relacionados principalmente com a falta de controle da doença. Atribui-se principalmente à mudança no estilo de vida da população ocidental um aumento da prevalência de asma nos últimos 40 anos. Dentre os principais fatores associados com o desenvolvimento e prevalência de asma estão os fatores inerentes ao indivíduo, como: genéticos, sexo e obesidade; e fatores associados ao ambiente, como: alérgenos (encontrados dentro ou fora da casa), infecções, fumaça de cigarro, poluição e dieta (CRUZ, BOUSQUET e KHALTAEV, 2007; GINA, 2012).

Desde 1998, com a realização do Estudo Internacional para Asma e Alergia em Crianças (*“International Study of Asthma and Allergy in Childhoods – ISAAC”* em inglês), usando como instrumento de coleta de dados um questionário escrito e vídeo-questionário para avaliar os sintomas de doenças alérgicas, pode-se conhecer a nível mundial, que não somente países desenvolvidos apresentavam altas prevalências de asma, mas também países em desenvolvimento como o Brasil possuíam essa característica (BEASLEY, 1998).

Devido às diferenças genéticas e ambientais, a prevalência de asma em diversas regiões do Brasil também obedece a um padrão de variação. Em um estudo realizado em diversas regiões do país a média de prevalência de asma em crianças de idade escolar entre seis e sete anos situou-se em torno de 24.3%, com alta prevalência na região Nordeste do País (Quadro 5). Dentro do mesmo estado da federação, houve diferença entre determinadas regiões com condições ambientais bem distintas (SOLE *et al.*, 2006).



Quadro 5 – Prevalência de sintomas de asma ativa (sibilo nos últimos 12 meses) em diversas regiões do Brasil – ISAAC fase III. Fonte: Solé, 2006.

Em estudo do nosso grupo sobre Mudanças Sociais, Asma e Alergia em crianças da América Latina (*Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America* study group – Programa SCAALA) realizado em 2008, verificou-se na cidade de Salvador, Bahia, uma prevalência de asma de 28.8% em 1445 crianças escolares entre quatro e onze anos, sendo esta uma amostra representativa da população de diferentes microáreas da cidade. O estudo corrobora os achados do grupo ISAAC de alta prevalência de asma nas crianças em idade escolar (SIMÕES *et al.*, 2009).

Sendo a asma uma doença multifatorial, com fatores genéticos e ambientais envolvidos, os fatores de risco em determinada população residente em uma área geográfica específica pode não ter a mesma significância em outras áreas. Em estudo realizado com 4183

crianças e adolescentes no Equador, mostrou que a urbanização foi um fator associado positivamente com aumento da prevalência de asma (RODRIGUEZ *et al.*, 2011). Cardoso *et al.* (2012) demonstraram em população rural endêmica para helmintíase no estado da Bahia, Brasil, que o único fator de risco independente associado com asma foi a presença de fumantes em casa, sendo que sexo, idade, condição socioeconômica e até mesmo história de asma nos pais não estavam associadas com asma, porém, Veiga *et al.* (2011) estudando a coorte do SCAALA em moradores de área urbana mostraram que idade, história de asma nos pais, educação materna, entre outros fatores, estavam associados a sintomas de asma. Torna-se importante, então, esclarecer quais são os principais fatores de risco envolvidos na ocorrência da asma em diversos ambientes e populações.

2.3 FATORES DE RISCO PARA ASMA

2.3.1 Atopia/Alergia/Sensibilização

Em diversos países do mundo, a sensibilização atópica tem se mostrado como um importante fator de risco para asma. Considerando a renda *per capita* dos países, tanto nos países desenvolvidos, com alta renda *per capita*, quanto os países em desenvolvimento, a sensibilização atópica, medida por teste cutâneo ou dosagem de IgE específica sérica para alérgenos, está associada positivamente com sintomas de asma, sendo que países desenvolvidos apresentaram uma fração atribuível populacional (FAP) de asma por atopia de 40.7%, enquanto que os países em desenvolvimento apresentaram 20.3%. Estes resultados mostram que, em países mais desenvolvidos, uma maior proporção da asma se dá devido a atopia (WEINMAYR *et al.*, 2007).

Em outro estudo realizado no Equador em crianças e adolescentes, a sensibilização a ácaros de poeira doméstica se associou positivamente com sintomas de asma ativa, e que o fator atribuível populacional (FAP) de asma foi de 2.4% para atopia (MONCAYO *et al.*, 2010). No Brasil, em crianças de idade escolar em Salvador (SCAALA), Cunha *et al.* (2010) observou que o fator atribuível populacional (FAP) de asma para atopia medida por IgE específica sérica foi de 24.5%. Estes estudos demonstram a importância da sensibilização como um fator de risco significativo para o desenvolvimento de asma e que a magnitude de importância varia entre regiões mais ou menos desenvolvidas.

2.3.2 Infecções

Na década de 1990 foi postulada a hipótese da higiene, buscando explicar o aumento das doenças alérgicas nos últimos anos. Nesta hipótese, fatores como o tamanho da família, principalmente com a presença de irmãos mais velhos, indicariam uma maior incidência de infecções que estariam conferindo proteção adicional contra doenças alérgicas. Sendo assim, a mudança do estilo de vida ocidental, com melhores condições de higiene nas instalações domésticas, conferiu uma menor chance de infecções e conseqüentemente maior aumento de doenças alérgicas.

A partir de uma observação simples, Strachan (1989) conseguiu postular esta hipótese. Entretanto ela se mostra cada dia mais complexa, pois a asma e demais doenças alérgicas envolvem mecanismos complexos. Alguns fatores de risco estão associados com um aumento da prevalência de doenças alérgicas, como o índice socioeconômico, que indiretamente denota mudanças nas condições de moradia (como, por exemplo: a chance de contato com microorganismos infecciosos). Estudos na Europa (RIEDLER *et al.*, 2001) e América Latina

(KAUSEL *et al.*, 2013) têm demonstrado que em condições de ambiente rural, onde o estilo de vida difere dos ambientes urbanizados, há uma maior chance de infecção por vírus, bactérias com seus lipopolissacarídeos (LPS), e observa-se uma menor prevalência de doenças alérgicas.

Atualmente, com o progresso das pesquisas sabe-se com mais detalhes de mecanismos que ocorrem a nível celular e molecular associados a asma e seus fenótipos, tais como: i) desvio do perfil de produção de citocinas por linfócitos Th2 para linfócitos Th1; ii) imunorregulação através de linfócitos T regulatórios (Treg) que modificam a resposta do organismo em função do agente infeccioso e assim modulam também uma resposta alérgica; iii) mecanismos de estimulação do sistema imune inato pelos receptores semelhantes a Toll (*Toll-like receptors* – TLRs), estimulando as células com estes receptores a produzir determinadas citocinas; iv) presença de mecanismos homeostáticos, como citocinas que são necessárias para a proliferação e diferenciação de células com grupo de diferenciação quatro ou oito (*cluster of differentiation 4* – CD4 ou 8 – CD8) que atuam nas respostas alérgicas; v) interações gene-ambiente, ocasionando polimorfismos de genes associados a asma, os quais podem ocasionar diferentes fenótipos devido a diferentes padrões de produção de moléculas ligadas à resposta imune (OKADA *et al.*, 2010).

2.3.3 Obesidade

A obesidade é conhecidamente uma doença, visto que apresenta uma desordem na função corporal acompanhada por um acúmulo excessivo de gordura quando comparada com determinada estatura, idade e gênero previstos. Em sua definição a obesidade é caracterizada como uma desordem crônica, com causa complexa, abrangendo fatores genéticos,

epigenéticos, ambientais e comportamentais. Nos últimos anos, descobriu-se que o tecido adiposo pode secretar substâncias que estão envolvidas em processos metabólicos, fisiológicos e inflamatórios, atuando também como um órgão endócrino (PRADO *et al.*, 2009; KIER e FORDE, 2011).

As substâncias secretadas pelo tecido adiposo são conhecidas como adipocinas, podendo ser ou não citocinas. Estas adipocinas podem exercer diferentes funções fisiológicas, podendo atuar como fator de crescimento, proteínas sistêmicas complementares, proteínas envolvidas na regulação da pressão arterial, homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico e angiogênese. As principais adipocinas relacionadas com processos inflamatórios são a leptina, adiponectina, IL-6 e TNF-alfa (PRADO *et al.*, 2009). A relação entre a obesidade e níveis de adipocinas é bem evidente; em indivíduos obesos os níveis de leptina estão mais altos e os de adiponectina estão mais baixos. O contrário é encontrado em indivíduos não obesos: níveis de leptina menores e de adiponectina maiores (LESSARD *et al.*, 2011).

Flaherman e Rutherford (2006) demonstraram através de uma meta-análise que crianças com obesidade ao nascer ou na infância têm maior risco de desenvolver asma no futuro. Porém, outros autores defendem que a obesidade representa um marcador para a mudança do estilo de vida, que seria responsável pela mudança na prevalência e gravidade destas doenças alérgicas ou que esta associação pode ser decorrente de comorbidades associadas a estas duas doenças (ANDRADE *et al.*, 2013). Portanto, torna-se necessária a realização de mais estudos sobre o efeito da obesidade em diferentes populações, com diferentes *backgrounds* genéticos e vivendo em condições ambientais diferentes para melhor entendimento dos mecanismos da associação da obesidade com asma.

2.3.3.1 Adipocinas

A leptina, dentre outras funções, atua como um hormônio polipeptídico sinalizador entre o tecido adiposo e o tecido nervoso, regulando a ingestão alimentar, o gasto energético e a massa corporal. Porém, ela também tem um papel nas células do sistema imune. Batra *et al.* (2010), estudando o efeito *in vivo* da leptina na diferenciação de linfócitos T virgens em camundongos, verificou que camundongos sem o gene que codifica a leptina (gene Ob) tinham uma menor proporção de células T produtoras de citocinas IFN- γ e também de IL-4. Neste mesmo experimento foi verificado que camundongos sem o gene Ob não desenvolveram colite induzida por oxazolona, enquanto que os camundongos normais ou que tiveram reposição de leptina em sua maioria morreram no curso do experimento, sendo evidenciada uma infiltração na lâmina própria de células inflamatórias, erosões e ulcerações, o que não foi observado nos que não produziam leptina. Adicionalmente, foi significativo o aumento de IL-13, IFN-gama e IL-6 nos camundongos deste grupo. Este estudo comprova a importância da produção de leptina influenciando a resposta inflamatória.

Assim como a leptina está aumentada em obesos, a adiponectina está diminuída. A adiponectina está associada com uma ação anti-inflamatória, além de sua função no metabolismo energético. Medoff *et al.* (2009), em um modelo de inflamação crônica por ovoalbumina em camundongos, verificou que camundongos não produtores de adiponectina tiveram uma maior inflamação das vias aéreas associada com acúmulo de eosinófilos e monócitos/macrófagos nestes tecidos. Kattan *et al.* (2010) verificaram em estudo prospectivo com adolescentes asmáticos que o aumento da medida do índice de massa corporal (IMC) estava positivamente associado com maiores níveis de leptina e menores níveis de adiponectina. Níveis maiores de adiponectina se associaram negativamente com sintomas e exacerbação de asma.

Outras citocinas produzidas pelo tecido adiposo envolvidas na inflamação relacionada à obesidade são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6). O TNF- α é envolvido principalmente na indução da apoptose, porém também funciona como uma citocina pró-inflamatória secretada por adipócitos e macrófagos do tecido adiposo. No tecido adiposo, o TNF- α aumenta a lipólise, diminui a produção da adiponectina e aumenta a produção de IL-6. Atua também no aumento de expressão de moléculas de adesão nas células da parede vascular. A IL-6, produzida principalmente por adipócitos e macrófagos, pode diminuir a sinalização da leptina e da insulina, induzir proteínas de fase aguda (como a proteína C reativa) e também induzir lipólise e oxidação de ácidos graxos (PRADO *et al.*, 2009; BALISTRERI, CARUSO e CANDORE, 2010).

2.3.4 Alérgenos

A exposição a alérgenos está entre os principais fatores de ocorrência de sensibilização e desencadeamento de sintomas de asma, sendo que os ácaros de poeira doméstica, principalmente *Dermathopagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* estão entre os principais agentes sensibilizantes em lugares de clima tropical. Alérgenos como o Der p 1, do ácaro *D. pteronissinus*, podem, além do mecanismo IgE dependente induzindo sensibilização, podem também fazer dano ao epitélio brônquico através de sua atividade enzimática de cisteína protease (WAN *et al.*, 1999; NASPITZ, SOLÉ, JACOB, *et al.*, 2004; ALCANTARA-NEVES *et al.*, 2010).

Alérgenos de baratas também sido associado à sensibilização e ao desenvolvimento de sintomas de asma, seja através do mecanismo Th2-dependente ou mecanismo Th2-independente, com estudos mostrando associação com presença de baratas nos domicílios e

sintomas de asma não atópica (ROSENSTREICH *et al.*, 1997; NASPITZ, SOLÉ, JACOB, *et al.*, 2004; BARRETO *et al.*, 2010; MEDEIROS *et al.*, 2011).

2.3.5 Mofo e umidade

O mofo e a umidade têm sido associados à exacerbação de asma, tosse, sibilância, sintomas do trato respiratório superior, desenvolvimento de asma, diagnóstico de asma. Este fator pode estar associado à asma atópica ou não atópica, através da modulação da resposta imune quanto à exposição à endotoxina de bactérias e presença de fungos, contribuindo com a inflamação nas vias respiratórias e apresentação dos sintomas de asma (MENDELL *et al.*, 2011).

2.3.6 Poluição atmosférica

Diversos estudos mostram associação entre poluente atmosférico e material particulado com o desencadeamento de sintomas de asma. Os poluentes podem agir diretamente nas células do epitélio das vias aéreas causando estresse oxidativo e assim, modificando a resposta imune com liberação de TSLP e IL-25 pelas células dendríticas, facilitando uma resposta Th2-dependente e a ocorrência de sensibilização. Alguns contaminantes como o dióxido de enxofre, ocorrem principalmente em locais próximos a refinarias de petróleo, e o dióxido de nitrogênio, que tem entre outras fontes motores de combustão, são irritantes das mucosas e são associados com piora dos sintomas de asma (KUMAR *et al.*, 2011; ARBEX *et al.*, 2012).

2.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A asma, devido a seu caráter multifatorial, tem diversos fenótipos e endotipos. Tais características, quando não observadas, resultam em diferentes resultados e interpretações. Os fatores de risco envolvidos para cada fenótipo de asma pode influenciar o desenvolvimento e gravidade da asma de forma diferente. A prevalência de asma na faixa de idade escolar é alta e, quando não controlada, pode trazer prejuízos aos indivíduos afetados, assim como são altos os custos do tratamento. A verificação da prevalência de asma e de possíveis fatores de risco associados na população é importante para averiguar o impacto da doença na população e para a elaboração de estratégias de manejo e controle da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a possível influência de alguns fatores de risco identificados na literatura para atopia e asma, assim como seus efeitos em diferentes fenótipos de asma em crianças de seis a 13 anos de idade, moradoras de São Francisco do Conde, Bahia.

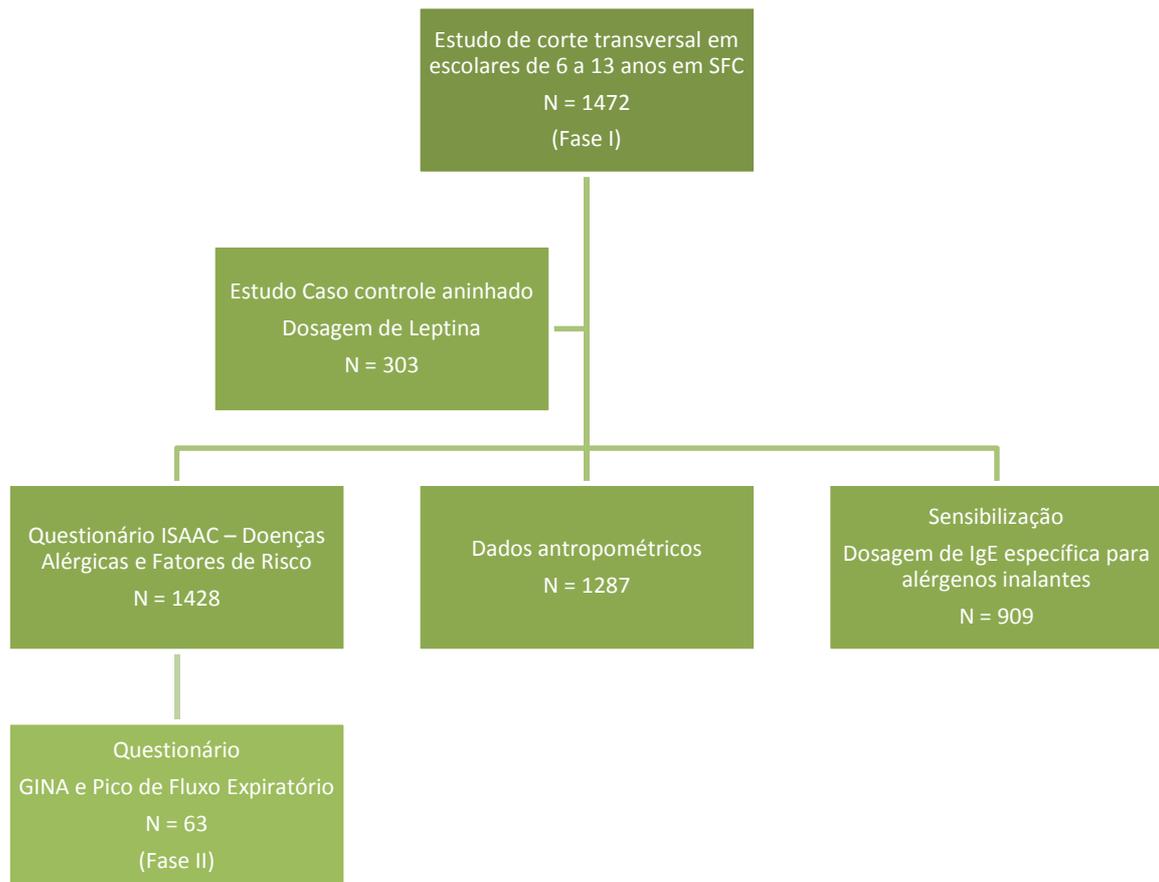
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A) Determinar a prevalência de asma em crianças de idade escolar de São Francisco do Conde;
- B) Determinar a prevalência de sensibilização aos principais alérgenos na população estudada;
- C) Investigar a influência dos principais fatores de risco para asma de acordo com diferentes fenótipos na população estudada;
- D) Investigar a influência dos principais fatores de risco para sensibilização na população estudada;
- E) Investigar possíveis diferenças entre níveis de leptina sérica em asmáticos e não asmáticos;
- F) Determinar a morbidade de asma em uma subamostra da população estudada;

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Figura 1 – Diagrama mostrando o desenho do estudo



4.2 ÁREA DE ESTUDO

O município de 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. Situa-se no Recôncavo Baiano. 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 (Figura 2). A área territorial total é de 262.856 Km², sendo a área continental de 191,6 Km². Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2013, a população estimada de São Francisco do Conde é de 36677 pessoas. O município é um dos mais ricos do país, com produto interno bruto *per capita* de R\$ 296884.69 segundo dados do IBGE de 2010, devido à presença da refinaria de petróleo no município. Segundo dados do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), considerando os dados normais climatológicos do Brasil entre 1961 e 1990, a temperatura média anual é de 24.5 graus Celsius, com média de umidade relativa do ar de 84%. A vegetação característica é a mata atlântica.

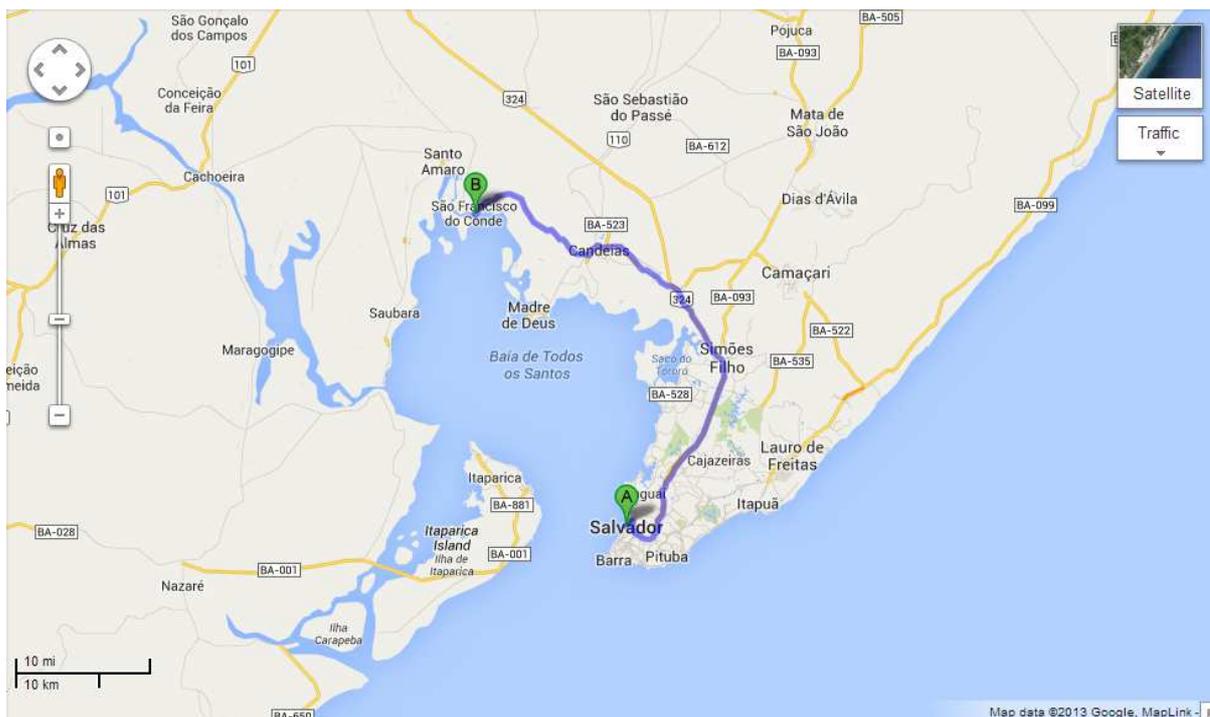


Figura 2 – Localização do Município de São Francisco do Conde – Bahia, Brasil. Fonte: Google Mapas. Disponível em: <<https://maps.google.com/>>. Acesso em 23/11/2013.

4.2.1 Localização das escolas do estudo

As escolas participantes do estudo se situavam no centro administrativo do município ou nos distritos. As escolas localizadas no centro administrativo foram: escola Frei Eliseu, escola Julieta Ribeiro, escola Arlete Magalhães, escola Maria das Dores e escola Artur da Costa e Silva. As escolas localizadas nos distritos foram: escola Duque de Caxias (Monte Recôncavo), escola Navarro de Brito (Socorro), escola João Seabra (Muribeca) e escola Iromar Nogueira (Caípe). As escolas localizadas nos distritos são mais próximas da refinaria de petróleo (Figura 3).

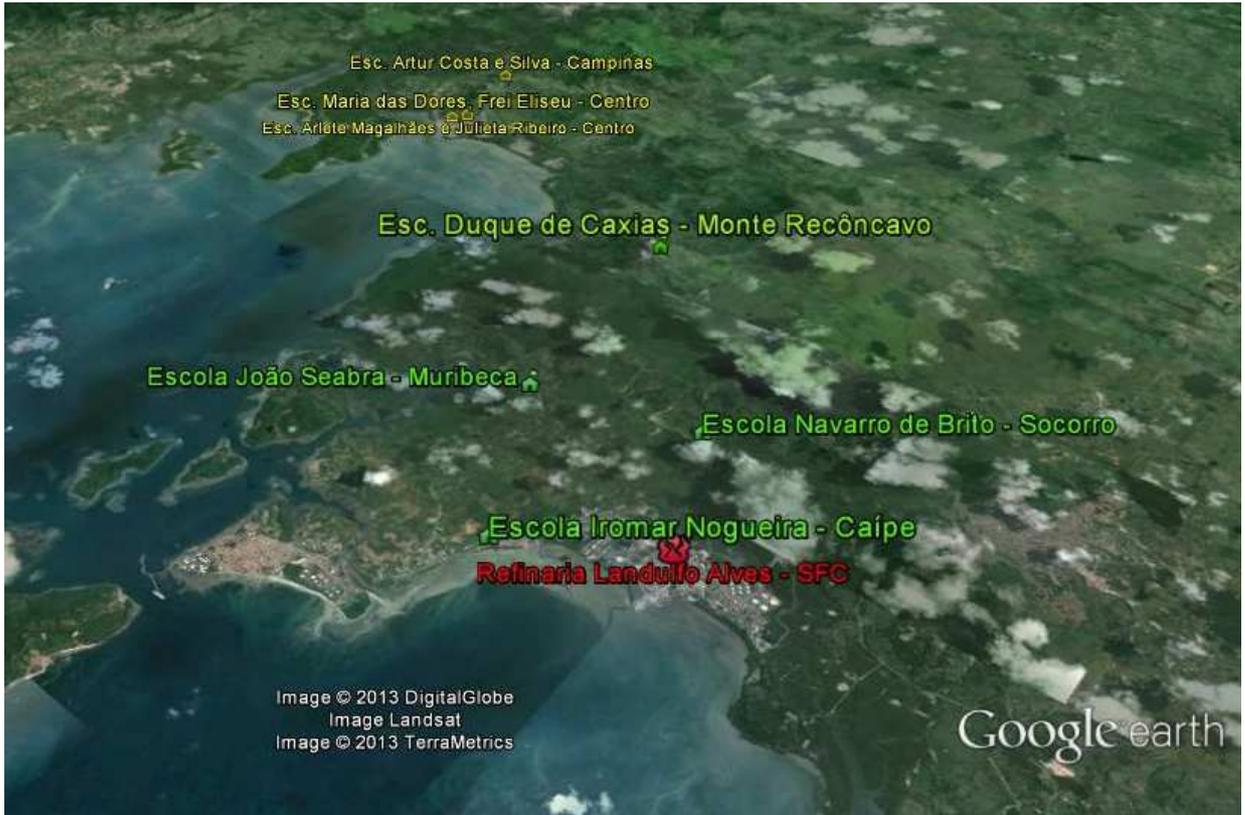


Figura 3 – Localização das escolas participantes do estudo em São Francisco do Conde – Bahia, Brasil. Em amarelo: escolas localizadas no centro administrativo; Em verde: escolas localizadas nos distritos; Em vermelho: refinaria de petróleo. Fonte: Google Earth, 2013.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.3.1 Fase I – Sintomas de asma, dados antropométricos e sensibilização atópica

Foram incluídas no presente estudo crianças com a idade de seis a 13 anos, sendo provenientes de escolas da sede do município e de escolas situadas nos distritos de São Francisco do Conde (podendo ser consideradas áreas semi-urbanas), matriculadas nas escolas municipais de ensino fundamental entre agosto e dezembro de 2010, cujos pais ou responsáveis concordaram com a participação no estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Segundo dados de 2010 da Secretaria da Educação de São Francisco do Conde, existem 3734 alunos matriculados na rede de ensino fundamental. Foi realizado um sorteio entre as 22 escolas municipais elegíveis com mais de 150 alunos, e nove escolas foram escolhidas. Considerando as prevalências de asma e atopia de 20% e 40%, erro de 3% e intervalo de confiança de 95%, e desistência de 10%, foi estimada uma amostra de 1500 crianças. O critério de exclusão do estudo foi a ocorrência de dados faltantes para alguma das variáveis definidoras dos desfechos utilizados nas análises.

Das 1500 crianças estimadas no projeto, 1233 tiveram dados sobre asma e inquérito antropométrico, sendo definida como a população inicial. Dentre as 1233 crianças que foram incluídas na população inicial, 783 crianças tinham dados de sensibilização atópica, sendo incluídas na análise de fatores de risco para sensibilização atópica e fenótipos de asma.

4.3.2 Fase I – Leptina e sintomas de asma

Para a análise de leptina foi realizado um estudo do tipo caso controle aninhado a um estudo de corte transversal de base populacional, composto por crianças e adolescentes entre seis e 13 anos, de ambos os sexos, que preencheram o critério de inclusão (com dados sobre sintomas de asma e dados antropométricos). Os casos foram pareados por sexo e idade com os controles e extraídos da mesma população. Os participantes de cada grupo foram escolhidos aleatoriamente. Obtivemos um total de 303 amostras, das quais 58 crianças foram pertencentes ao grupo caso (asmáticos) e 245 pertencentes ao grupo controle (não asmático).

4.3.3 Fase II – Morbidade de asma

As 137 crianças que responderam positivamente à pergunta: presença de sibilo nos últimos 12 meses no inquérito inicial entre Agosto a Dezembro de 2010 foram procuradas novamente entre Maio e Setembro de 2013 para realização do questionário baseado em critérios de sintomas de asma (GINA) e medida do Pico de Fluxo Expiratório (PFE). Destas 137 crianças, 63 foram entrevistadas novamente.

4.4 DEFINIÇÕES DOS SINTOMAS DE ASMA E FATORES DE RISCO

Foram realizadas entrevistas com os pais ou responsáveis das crianças por pessoal treinado utilizando, para isto, o questionário do ISAAC (*International Study for Asthma and Allergy in Childhood*) adaptado para português e validado no estudo SCAALA (*Social Changes, Asma and Allergy in Latin America*).

4.4.1 Definições de fenótipos de asma

Foram utilizadas as seguintes definições: i) Asma ativa: presença nos últimos doze meses de chiado ou piado no peito; ii) Asma grave: presença nos últimos doze meses de chiado ou piado no peito com pelo menos uma destas respostas positivas: a) dificuldade ao falar durante a crise de chiado, b) número de crises maior que 12 no último ano, c) despertar noturno por causa do chiado ou sibilo maior que 1 noite por semana; iii) Sibilo com Rinite: presença nos últimos doze meses de chiado ou piado no peito e presença de espirros quando não estava resfriado no último ano; iv) Asma alérgica/atópica: presença nos últimos doze meses de chiado ou piado no peito e presença de IgE para aeroalérgenos inalantes em níveis iguais ou maiores que 0.70 quilo-unidade por litro (kU/L) de IgE específica; v) Asma não alérgica/atópica: presença nos últimos doze meses de chiado ou piado no peito e presença de IgE para aeroalérgenos inalantes em níveis menores que 0.70 quilo-unidade por litro (kU/L) de IgE específica.

4.4.2 Definição de asma por gravidade (critério GINA)

Foi usado o critério GINA para mensurar a gravidade da asma, sendo utilizadas as quatro classificações baseadas nos sintomas (Quadro 6). Caso a criança apresentasse um ou mais sintomas de gravidade, ela se classificaria na categoria de maior gravidade.

Quadro 6 – Classificação da gravidade de asma baseada em sintomas, segundo critérios modificados da Global Initiative for Asthma (GINA) (adaptado)

Categoria	Critérios
Asma intermitente	1 a 3 exarcebações de asma em 12 meses Sintomas \leq 1 vez por semana Despertar Noturno $<$ 2 vezes por semana Atividades diárias não prejudicadas \geq 80% do previsto
Asma leve persistente	4 a 12 exarcebações de asma em 12 meses Sintomas várias vezes na semana, máximo 1 crise/dia Despertar noturno \geq 2 vezes no mês Atividades diárias às vezes prejudicadas \geq 80% do previsto
Asma moderada persistente	\geq 12 exarcebações de asma em 12 meses Sintomas todos os dias na semana, com períodos de melhora Despertar noturno 1 a 2 vezes na semana Atividades diárias às vezes prejudicadas 60% a 80% do previsto
Asma grave persistente	Mais que 12 exacerbações de asma nos últimos 12 meses Sintomas todos os dias da semana, sem períodos de melhora Despertar noturno mais do que 2 vezes na semana Atividades diárias sempre estão prejudicadas \leq 60% do previsto

Fonte: Simões e colaboradores, 2010.

4.5 DEFINIÇÃO DO ESTADO ANTROPOMÉTRICO

O estado antropométrico foi avaliado pelos dados de peso e altura coletados. Em cada participante o peso foi medido utilizando uma balança digital portátil Master[®] e a altura foi medida utilizando o medidor de altura Leicester[®] (Seca, Hamburg, Alemanha). As medidas foram realizadas em duplicata seguindo as orientações de padronização para medidas antropométricas de Lohman (LOHMAN, ROCHE e MARTORELL, 1991). O estado antropométrico foi avaliado utilizando as tabelas da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2007 (ONIS *et al.*, 2007) com valores de percentis de índice de massa corpórea (IMC), calculado como o peso em quilos (kg) dividido pela altura (metros) elevada ao quadrado, de acordo com o sexo e idade usados como referência. Os valores para magreza foram menores que o percentil três (P3), eutrofia maior que o percentil três e menor que o percentil 85 (P3 a P85), sobrepeso maior que o percentil 85 e menor que o percentil 97 (P85 a P97) e obesidade maior que o percentil 97 (P97). Para análise por regressão logística, a variável de estado antropométrico foi dicotomizada em dois grupos: magreza/eutrofia menor que o 85º percentil ($P < 85$) e sobrepeso/obesidade maior ou igual o 85º percentil ($P \geq 85$); magreza menor que o percentil 3 (P3) e eutrofia/sobrepeso/obesidade igual ou maior que o percentil 3 (P3).

4.6 COLETA E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS DE SANGUE

Foram realizadas as coletas de sangue venoso. O sangue foi coletado em tubos, adaptador e agulhas da linha BD vacuotainer[®] (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA). Foram utilizados tubos secos e após a coagulação do sangue os tubos foram centrifugados e os soros coletados foram colocados em tubos Eppendorf e armazenados em freezer a -20°C até a

realização dos testes. Nas amostras de soro foram realizadas as dosagens de anticorpos IgE antialérgenos e leptina.

4.7 DETECÇÃO DE IGE ESPECÍFICA PARA ALÉRGENOS INALANTES

A concentração de IgE contra alérgenos inalantes no soro foi determinada usando kits comercialmente disponíveis através de fluorimunoensaio, realizado no equipamento Immucap-100 (ImmunoCap system, Phadia AB, Uppsala, Sweden). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as instruções de uso do fabricante. Os anticorpos presentes no soro foram colocados em contato com o alérgeno recombinante específico presente na fase sólida (CAP) Phadiatop (mistura de *Dermathopagoides pteronyssinus*, *Dermathopagoides farinae*, epitélio de cão e gato, baratas e fungos) e *Blomia tropicalis* em concentrações padronizadas. Um segundo anticorpo anti-IgE conjugado a uma enzima é adicionado, ocorre uma reação a um substrato que gera fluorescência que é captada pelo aparelho, a quantidade da fluorescência é proporcional à quantidade de anticorpos contra o alérgeno do soro ou plasma utilizado. Os resultados foram expressos em quilo-unidade por litro (kU/L) e agrupados de acordo com as classes recomendadas pelo fabricante (Quadro 7). Os resultados foram considerados positivos quando atingiram valores iguais ou maiores a 0.70 kU/L (classe 2) em pelo menos um dos dois testes.

Quadro 7 – Classes de resultados de dosagem de IgE específica pelo Immunocap®

Faixa kU/L	Classe	Nível de IgE específica
≥ 100	6	Muito elevado
50 – 100	5	Muito elevado
17,5 – 50	4	Muito elevado
3,5 – 17,5	3	Elevado
0,7 – 3,5	2	Moderado
0,35 – 0,7	1	Baixo
< 0,35	0	Ausente ou indetectável

Fonte: Immunocap 100® - protocolo IgE específica

4.8 DETERMINAÇÃO DE LEPTINA

Para a dosagem de leptina foi utilizado o kit comercialmente disponível da empresa Diasource Immunoassay, Bélgica (ref.: KAP2281). O ensaio do tipo ELISA sanduíche foi realizado utilizando anticorpos monoclonais contra epítomos da leptina humana, aderidos a uma placa de microtitulação de poliestireno.

Cinquenta microlitros por poço dos soros dos pacientes contendo a leptina humana, curva padrão nas concentrações de 60, 27, 4.8, 1 e 0.5 ng/mL, e controles negativo e positivo foram adicionados na placa contendo os anticorpos monoclonais. Em seguida foi adicionado 100 µL por poço de um segundo anticorpo monoclonal anti-leptina humana, conjugado à peroxidase, juntamente com uma solução de incubação (Tampão Tris-maleato, com albumina bovina, timol e Proclin300 < 0.05%).

Após duas horas à temperatura ambiente, com a placa sob agitação a 200rpm em agitador automático, foi feita a lavagem dos poços quatro vezes com a solução de lavagem para retirada dos anticorpos não ligados. Foi adicionado 100µL por poço do substrato

cromogênico, 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB), com peróxido de hidrogênio (H₂O₂), seguido por incubação por 30 minutos à temperatura ambiente em agitação.

A reação foi parada com 200µL por poço de uma solução contendo ácido clorídrico 2N (HCl). A leitura da absorbância foi realizada em leitor de placas de ELISA (Biotek ELx800, Biotek Instruments Inc., Winnoski, VT, USA) na frequência de onda de 450nm. As concentrações foram expressas em ng/mL. A sensibilidade do ensaio foi de 0.04 ng/mL.

4.9 MEDIDA DE PICO DE FLUXO EXPIRATÓRIO (PFE)

Para a avaliação da gravidade da asma em um grupo de 51 crianças com sibilo nos últimos 12 meses foi realizada a medida do pico de fluxo expiratório (PFE), através de uma manobra expiratória forçada usando um medidor de fluxo expiratório Mini-Wright CE 0120 (Clement Clarke International Ltda. Edinburgh Way, Esses, UK). Os resultados foram expressos em litros por minuto (L/MIN). As medidas foram realizadas em quadruplicata, sendo a menor medida retirada e a maior utilizada para aferição do índice. Os valores de referência adotados foram baseados nas recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (GODFREY, KAMBUROFF e NAIRN, 1970).

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características da população foram descritas usando dados categorizados e dados de variáveis contínuas. Os dados categorizados foram utilizados para o cálculo das prevalências e frequências. As variáveis contínuas foram avaliadas utilizando média geométrica e desvio padrão. A análise de correlação para variáveis contínuas foi realizada utilizando o teste de correlação de Spearman para dados não-paramétricos. Para a comparação das diferenças entre as proporções dos fatores e desfechos na população incluída e excluída da análise foi utilizado o teste do χ -quadrado de Pearson. Foi verificada a associação entre as variáveis independentes e a variável dependente (variáveis categóricas ou nominais) através do cálculo da razão de chances (*odds ratio*) com 95% de intervalo de confiança utilizando o modelo de regressão logística. Para as variáveis de desfecho categóricas foi utilizada a regressão multinomial logística. O nível de significância foi estimado em 5%. Para a definição do modelo final de análise multivariada foi realizado o método *Backward* utilizando como critério de permanência no modelo as variáveis que alteraram o resultado da *odds ratio* em valor menor que 10% e as variáveis sexo e idade, definidas “*a priori*”.

As variáveis independentes utilizadas nas análises foram:

- ✓ Variáveis sociodemográficas: sexo, idade, escolaridade materna, renda familiar mensal;
- ✓ Variáveis da moradia e estilo de vida: estudar próximo à refinaria, quantidade de pessoas que moram na casa, presença de irmãos mais velhos, presença de fumantes em casa atualmente, no primeiro ano de vida ou durante a gravidez, presença de mofo atualmente e no primeiro ano de vida, presença de animais domésticos (cão, gato, galinha) atualmente e no primeiro ano de vida, observação de roedores, observação de baratas em casa;

- ✓ Variáveis das características do leito: colchão plástico ou antialérgico, colocar colchão ao sol, bater a poeira do colchão, passar pano úmido no quarto;
- ✓ Variáveis de condições de saúde: estado nutricional; sensibilização atópica para Phadiatop; sensibilização atópica para *B. tropicalis*;

Para o cálculo da fração atribuível populacional (FAP) foi utilizada a regra: $pd \times [(OR - 1/OR) \times 100]$, onde *pd* é a proporção dos casos de asma decorrentes da exposição ao fator de risco. A análise estatística foi realizada no *software* SPSS versão 16.0.

4.11 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo 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, do parecer N.013/2010. Um termo de consentimento de participação em todas as etapas da pesquisa foi assinado pelos genitores ou responsáveis pelas crianças.

5 RESULTADOS

5.1 DIFERENÇAS ENTRE A POPULAÇÃO INCLUÍDA E EXCLUÍDA NAS ANÁLISES

A população total do estudo foi de 1472. O critério de exclusão inicial foi de não ter dados sobre sintomas de asma ou estado antropométrico. O total de crianças que tinham os dados de sintomas de asma e dados antropométricos foi de 1233, sendo esta definida como a população inicial incluída nas análises. Dentre a população incluída (N=1233) e excluída (N=239), não houve diferenças entre as variáveis de sintomas de asma e estado antropométrico, demográficas ou socioeconômicas. Para as variáveis de condições de moradia e leito, houve na população incluída uma menor proporção de crianças estudando próximo à refinaria (34.3% *versus* 43.4%; $\chi^2 < 0.05$), maior proporção de residências que usam fogão a lenha ou carvão atualmente (39.6% *versus* 27.9%; $\chi^2 < 0.05$) e no primeiro ano de vida (64.5% *versus* 52.9%, $\chi^2 < 0.05$) e maior proporção de observação de roedores (29.0% *versus* 20.0%, $\chi^2 < 0.05$).

A sensibilização atópica foi verificada em 909 crianças. O critério de exclusão para análises envolvendo sensibilização atópica foi não ter dados sobre sintomas de asma ou estado antropométrico. Dentre as crianças estudadas, 783 tinham dados do questionário ISAAC sobre os sintomas de asma e dados antropométricos e foram incluídas nesta análise. Considerando a população inicial do estudo (N=1233) e a incluída nesta análise (N=783), não foram encontradas diferenças entre as variáveis de sintomas de asma, estado antropométrico e variáveis socioeconômicas. Para as variáveis demográficas, houve uma menor prevalência de crianças com 10 anos ou mais na população incluída (46.1% *versus* 53.6%, $\chi^2 < 0.05$). Para as variáveis de condições de moradia e leito, houve na população incluída uma maior proporção de crianças estudando próximo à refinaria (49.0% *versus* 33.6%; $\chi^2 < 0.05$) e maior proporção de residências que usam fogão a lenha ou carvão atualmente (31.1% *versus* 22.2%; $\chi^2 < 0.05$).

5.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Das 1233 crianças do estudo, 666 (54.0%) eram do sexo feminino enquanto 567 (46.0%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 9.7 anos, com desvio padrão de 1.5 anos, a idade mínima foi seis anos e a máxima foi 13 anos. Destes, 631 (51.2%) tinham menos de 10 anos, enquanto 602 (48.8%) tinham mais de 10 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas das 1233 crianças estudadas

Variável	n	%
Demográficas e socioeconômicas		
Gênero		
Feminino	666	54,0
Masculino	567	46,0
Idade		
6 a 9 anos	631	51,2
10 a 13 anos	602	48,8
Renda familiar mensal^{#77}		
< 1 SM	391	33,8
≥ 1 SM	765	66,2
Escolaridade Materna^{#77}		
< 5 anos	356	30,8
≥ 5 anos	800	69,2

Número de dados perdidos para cada variável; SM = salário mínimo;

Dentre as características da moradia e do leito, 43.4% da população estudava próximo à refinaria, 48.4% morava com cinco ou mais pessoas em casa, em 20.0% dos domicílios havia presença de algum fumante, em 47.3% foram encontradas manchas de mofo na parede; a observação de baratas em casa diariamente se deu em 25.0% dos domicílios e o uso de colchão com plástico ou antialérgico foi observado em 13.3% dos leitos das crianças (Tabela 2).

Tabela 2 – Características das condições de moradia e do leito em 1233 crianças estudadas

Variável	n	%
Escola próxima à refinaria	535	43,4
Número de pessoas que vivem na casa ≥ 5 ^{#2}	596	48,4
Presença de irmãos mais velhos ^{#34}	596	49,7
Fumantes na casa ^{#10}	244	20,0
Fumantes no primeiro ano de vida ^{#15}	280	23,0
Fumantes durante a gravidez ^{#16}	270	22,2
Manchas de mofo na parede ^{#2}	582	47,3
Manchas de mofo na parede no primeiro ano de vida ^{#7}	536	43,7
Contato com cães	536	43,5
Contato com cães no primeiro ano de vida	383	31,1
Contato com gato	238	19,3
Contato com gato no primeiro ano de vida	145	11,8
Contato com galinha	168	13,6
Contato com galinha no primeiro ano de vida	117	9,5
Observação de roedores semanalmente ^{#222}	202	20,0
Observação de baratas em casa diariamente ^{#110}	281	25,0
Colchão com plástico ou antialérgico ^{#7}	163	13,3
Colocar colchão no sol diariamente ^{#158}	942	87,6
Bater a poeira do colchão diariamente ^{#170}	894	84,1
Passar pano úmido no quarto diariamente ^{#155}	367	34,0

Número de dados perdidos para cada variável;

Dentre os sintomas de asma observados, a variável que indica asma ativa (sibilo nos últimos 12 meses) estava presente em 11.1% da população estudada. Quando observados juntamente com os sintomas de gravidade (asma grave), a prevalência foi de 5.4%. O sintoma mais sensível para sibilos (sibilo alguma vez na vida) foi encontrado em 32.3% das crianças, enquanto que apenas 3.7% das crianças relataram asma alguma vez na vida.

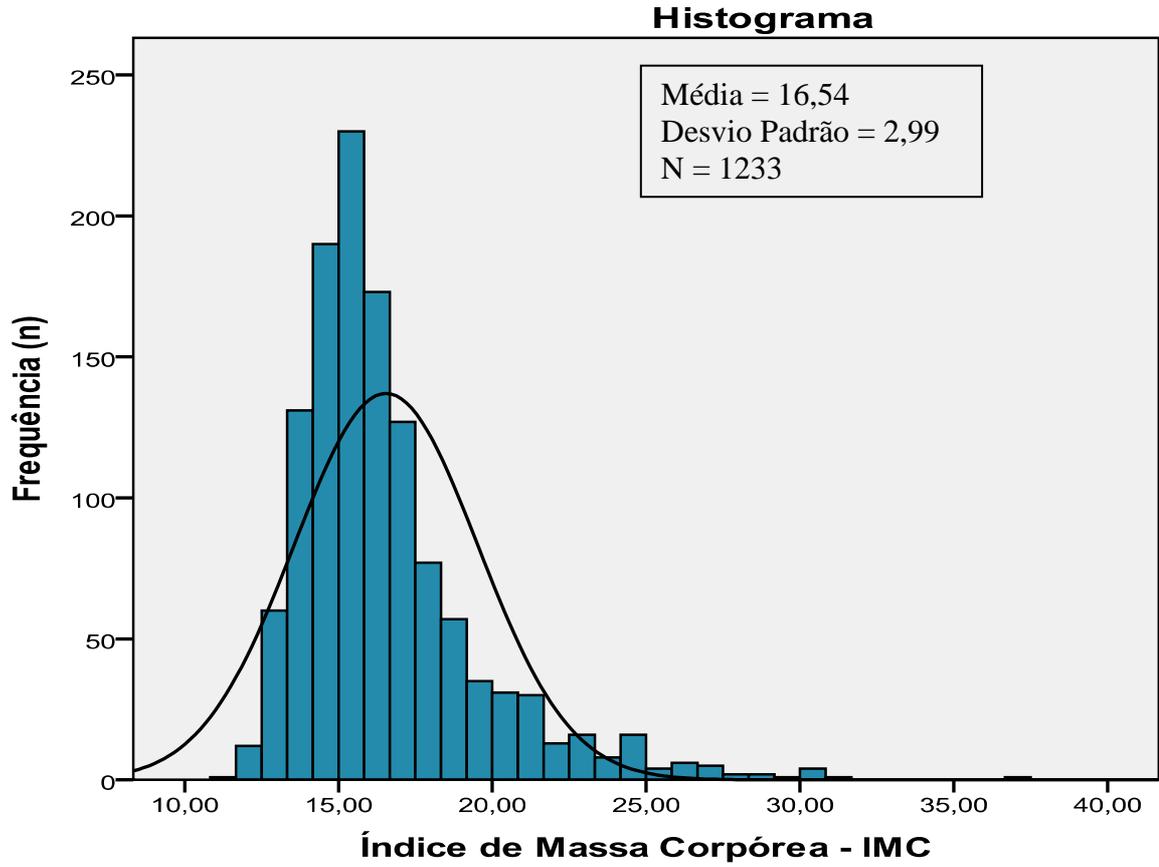
O estado antropométrico indicou que 16.6% das crianças estavam com sobrepeso/obesidade (9.9% e 6.7% respectivamente). O estado de magreza foi encontrado em 9.0% das crianças. A média de peso na população (N=1233) foi de 32,42 quilos (kg), com desvio padrão de 8,98 kg. A média de altura foi 1,38 metros (m), com desvio padrão de 0,10m. O índice IMC teve a média de 16,54 e desvio padrão de 2,99 (Tabela 3 e Figura 5).

Tabela 3 – Prevalência dos sintomas de asma, rinite e estado antropométrico em 1233 crianças estudadas

Variável	n	%
Sintomas de asma e rinite		
Sibilo alguma vez na vida	398	32,3
Sibilos em 12 meses	137	11,1
Dificuldade ao falar durante as crises	29	2,4
Doze ou mais crises em 12 meses	8	0,6
Acordar à noite por causa do sibilo em 12 meses	51	4,1
Asma alguma vez na vida	46	3,7
Sibilo em 12 meses e/ou asma alguma vez na vida	164	13,3
Espirros em 12 meses sem resfriado	306	24,8
Dados antropométricos		
Estado antropométrico (Percentil IMC)		
Magreza (< P3)	111	9,0
Eutrofia (P3 a P85)	917	74,4
Sobrepeso (P85 a P97)	122	9,9
Obesidade (> P97)	83	6,7
Sobrepeso/Obesidade (IMC ≥ P85)	205	16,6
Magreza (IMC < P3)	111	9,0

P = percentil; IMC = Índice de Massa Corpórea;

Figura 4 – Histograma da distribuição do Índice de Massa Corpórea (IMC) na população estudada



Dentre as 783 crianças analisadas quanto à atopia, foi verificada a presença de IgE específica sérica para alérgenos inalantes em 45.2% destas. A sensibilização para Phadiatop foi detectada em 42.5% das crianças, enquanto que a sensibilização para *B. tropicalis* foi de 36.0% (Tabela 4).

A prevalência de asma ativa foi de 11.1% (Tabela 5). Dentre os subgrupos avaliados, a prevalência de asma atópica foi de 6.3%, enquanto que de asma não atópica foi de 4.7% (Tabela 6).

Tabela 4 – Prevalência de atopia em 783 crianças estudadas

Variável	Nível de IgE por classe	n	%
Sensibilização			
Presença de IgE anti alérgenos 0.70 kU/L	2	351	45.2
Presença de IgE Phadiatop 0.70 kU/L	2	335	42.5
Presença de IgE anti- <i>B. tropicalis</i> 0.70 kU/L	2	282	36.0
IgE Phadiatop (kU/L)			
≥ 100	6	11	1.4
50 – 100	5	12	1.5
17,5 – 50	4	25	3.2
3,5 – 17,5	3	95	12.1
0,7 – 3,5	2	192	24.5
0,35 – 0,7	1	112	14.3
< 0,35	0	336	42.9
IgE anti- <i>B. tropicalis</i> (kU/L)			
≥ 100	6	9	1.1
50 – 100	5	19	2.4
17,5 – 50	4	32	4.1
3,5 – 17,5	3	84	10.7
0,7 – 3,5	2	138	17.6
0,35 – 0,7	1	81	10.3
< 0,35	0	420	53.6

kU/L = quilo-unidade por litro

Tabela 5 – Prevalência de morbidade de asma nas 1233 crianças estudadas

Morbidade de asma	População total N	População com asma n	%
Asma ativa	1233	137	11.1
Asma grave	1233	66	5.4
Asma com rinite	1233	42	5.4

Tabela 6 – Frequência dos subgrupos definidos por sintomas de asma ou sensibilização em 783 crianças estudadas

Fenótipos	N	%
Não asmático não atópico	395	50.4
Não asmático atópico	302	38.6
Asmático não atópico	37	4.7
Asmático atópico	49	6.3

5.3 ESTUDO DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO NOS SINTOMAS DE ASMA

Os fatores de risco que mostraram uma possível influência no sintoma de asma ativa foram: renda mensal maior que o salário mínimo (OR ajustada: 0.42; IC95%: 0.23;0.76); presença de manchas de mofo nas paredes atualmente (OR ajustada: 2.44; IC95%: 1.36;4.38), positividade para IgE específica anti-*B. tropicalis* (OR ajustada: 1.99; IC95%: 1.12;3.55) e passar pano úmido no chão do quarto diariamente (OR ajustada: 0.51; IC95%: 0.26;0.99) (Tabela 7). O fator atribuível populacional à sensibilização, medido por *B. tropicalis*, para asma ativa foi de 26.6%. A sensibilização para alérgenos inalantes (Phadiatop e *B. tropicalis*) foi de 16.85%.

Tabela 7 – Análise da influência dos fatores de risco encontrados na literatura para asma ativa em 1233 crianças utilizando regressão logística bivariada e multivariada

Variável	Asma ativa (n=137) Análise Bivariada		Análise Multivariada ¶
	n/N (%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Gênero§	74/666 (11,1)	1.00	1.00
Feminino	63/567 (11,1)	1.00 (0.70;1.42)	0.88 (0.49;1.58)
Masculino			
Idade§	78/631 (12,4)	1.00	1.00
6 a 9 anos	59/602 (9,8)	0.77 (0.53;1.10)	0.74 (0.41;1.33)
10 a 13 anos			
Renda familiar mensal^{#77}	50/393 (12,7)	1.00	1.00
< 1 SM	77/763 (10,1)	0.77 (0.52;1.12)	0.42 (0.23;0.76)*
≥ 1 SM			
Escolaridade Materna^{#77}	41/356 (11,5)	1.00	
< 5 anos	87/800 (10,9)	0.93 (0.63;1.39)	
≥ 5 anos			
IgE anti alérgenos 0.70 kU/L^{*450}			
Não	37/432 (8,6)	1.00	1.00
Sim	49/351 (14,0)	1.73 (1.10;2.72)*	1.42 (0.80;2.51)
IgE Phadiatop 0.70 kU/L^{*445}			
Não	37/453 (8,2)	1.00	1.00
Sim	49/335 (14,6)	1.92 (1.22;3.02)*	1.53 (0.87;2.71)
IgE anti-<i>B. tropicalis</i> 0.70 kU/L^{*450}			
Não	40/501 (8,0)	1.00	1.00
Sim	46/282 (16,3)	2.24 (1.43;3.53)*	1.99 (1.12;3.55)*
Sobrepeso/Obesidade (P≥ 85)			
Não	110/1028 (10,7)	1.00	
Sim	27/205 (13,2)	1.26 (0.80;1.98)	
Magreza (P< 3)			
Não	123/1122 (11,0)	1.00	
Sim	14/111 (12,6)	1.17 (0.64;2.11)	
Escola próxima à refinaria			
Não	82/698 (11,7)	1.00	
Sim	55/535 (10,3)	0.86 (0.59;1.23)	
Número de pessoas que vivem na casa ≥ 5^{#2}			
Não	65/635 (10,2)	1.00	
Sim	72/596 (12,1)	1.20 (0.84;1.72)	
Presença de irmãos mais velhos^{#34}			
Não	62/603 (10,3)	1.00	
Sim	74/12,4 (12,4)	1.23 (0.86;1.77)	
Fumantes na casa^{#10}			
Não	102/979 (10,4)	1.00	
Sim	33/244 (13,5)	1.34 (0.88;2.04)	
Fumantes no primeiro ano de vida^{#15}			
Não	93/938 (9,9)	1.00	1.00
Sim	40/280 (14,3)	1.51 (1.01;2.25)*	1.18 (0.24;5.86)
Fumantes durante a gravidez^{#16}			
Não	93/947 (9,8)	1.00	1.00
Sim	38/270 (14,1)	1.50 (1.00;2.25)*	1.36 (0.27;6.72)
Manchas de mofo na parede^{#2}			
Não	48/649 (7,4)	1.00	1.00
Sim	89/582 (15,3)	2.26 (1.56;3.27)*	2.85 (1.46;5.56)*
Manchas de mofo na parede no primeiro ano de vida^{#7}			
Não	65/690 (9,4)	1.00	1.00
Sim	72/536 (13,4)	1.49 (1.04;2.13)*	1.33 (0.71;2.47)

Continua

Tabela 7 – Continuação

Variável	Asma ativa (n=137) Análise Bivariada		Análise Multivariada ¶
	n/N (%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Contato com cachorro			
Não	75/697 (10,8)	1.00	
Sim	62/536 (11,6)	1.08 (0.75;1.55)	
Contato com cachorro no primeiro ano de vida			
Não	92/850 (10,8)	1.00	
Sim	45/383 (11,7)	1.09 (0.75;1.60)	
Contato com gato			
Não	108/995 (10,9)	1.00	
Sim	29/238 (12,2)	1.14 (0.73;1.76)	
Contato com gato no primeiro ano de vida			
Não	121/1088 (11,1)	1.00	
Sim	16/145 (11,0)	0.99 (0.57;1.72)	
Contato com galinha			
Não	119/1065 (11,2)	1.00	
Sim	18/168 (10,7)	0.95 (0.56;1.61)	
Contato com galinha no primeiro ano de vida			
Não	126/1116 (11,3)	1.00	
Sim	11/117 (9,4)	0.81 (0.42;1.55)	
Observação de roedores semanalmente^{#222}			
Não	81/809 (10,0)	1.00	
Sim	26/202 (12,9)	1.32 (0.82;2.12)	
Observação de baratas em casa diariamente^{#110}			
Não	82/842 (9,7)	1.00	1.00
Sim	42/281 (14,9)	1.62 (1.09;2.42)*	1.60 (0.87;2.94)
Colchão com plástico ou antialérgico^{#7}			
Não	112/1063 (10,5)	1.00	
Sim	24/163 (14,7)	1.46 (0.91;2.35)	
Colocar colchão no sol diariamente^{#158}			
Não	19/133 (14,3)	1.00	
Sim	96/942 (10,2)	0.68 (0.40;1.15)	
Bater a poeira do colchão diariamente^{#170}			
Não	28/169 (16,6)	1.00	1.00
Sim	92/894 (10,3)	0.57 (0.36;0.91)*	0.91 (0.44;1.91)
Passar pano úmido no quarto diariamente^{#155}			
Não	93/711 (13,1)	1.00	1.00
Sim	32/367 (8,7)	0.63 (0.41;0.96)*	0.51 (0.26;0.99)*

* P < 0,05; § Variáveis “a priori”; # Número de dados perdidos por variável;

n = número de casos de asma ativa para cada categoria de exposição ao fator de risco;

N = número de crianças expostas ao fator de risco;

OR = *Odds ratio*; IC = Intervalo de confiança; P = percentil.

¶ Variáveis do modelo: sexo, idade, renda mensal, fumante durante gravidez, fumante no primeiro ano de vida, presença de mofo, observação de baratas diariamente, bater poeira do colchão diariamente, passar pano úmido no quarto diariamente.

Modelos feitos separados para (1) IgE anti-alérgenos 0.70 kU/L, (2) IgE Phadiatop 0.70 kU/L e (3) IgE anti-*B. tropicalis* 0.70 kU/L.

Os fatores de risco que mostraram uma possível influência no sintoma de asma grave foram: renda mensal maior que o salário mínimo (OR ajustada: 0.48; IC95%: 0.25;0.94); presença de manchas de mofo nas paredes atualmente (OR ajustada: 2.38; IC95%: 1.21;4.69) e positividade para IgE específica anti-*B. tropicalis* (OR ajustada: 3.22; IC95%: 1.53;6.79) (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise da influência dos fatores de risco para asma grave encontrados na literatura em 1233 crianças utilizando regressão logística bivariada e multivariada

Variável	Asma grave (n=67) Análise Bivariada		Análise Multivariada ¶
	n/N (%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Gênero§	31/666 (5,5)	1.00	1.00
Feminino	35/567 (5,3)	0.95 (0.58;1.57)	1.14 (0.58;2.25)
Masculino			
Idade§	39/631 (6,2)	1.00	1.00
6 a 9 anos	27/602 (4,5)	0.71 (0.43;1.18)	1.20 (0.62;2.33)
10 a 13 anos			
Renda familiar mensal^{#77}	26/393 (6,6)	1.00	1.00
< 1 SM	34/763 (4,5)	0.65 (0.38;1.11)	0.48 (0.25;0.94)
≥ 1 SM			
Escolaridade Materna^{#77}	18/356 (5,1)	1.00	
< 5 anos	42/800 (5,3)	1.04 (0.59;1.83)	
≥ 5 anos			
IgE anti alérgenos 0.70 kU/L^{*450}			
Não	17/432 (3,9)	1.00	1.00
Sim	26/351 (7,4)	1.95 (1.04;3.66)	1.59 (0.81;3.12)
IgE Phadiatop 0.70 kU/L^{*445}			
Não	17/453 (3,8)	1.00	1.00
Sim	26/335 (7,8)	2.15 (1.15;4.04)	1.76 (0.89;3.45)
IgE anti-<i>B. tropicalis</i> 0.70 kU/L^{*450}			
Não	17/501 (3,4)	1.00	1.00
Sim	26/282 (9,2)	2.89 (1.54;5.42)	2.38 (1.21;4.69)
Sobrepeso/Obesidade (P≥ 85)			
Não	58/1028 (5,6)	1.00	
Sim	8/205 (3,9)	0.67 (0.31;1.44)	
Magreza (P< 3)			
Não	60/1122 (5,3)	1.00	
Sim	6/111 (5,4)	1.01 (0.42;2.39)	
Escola próxima à refinaria			
Não	37/698 (5,3)	1.00	
Sim	29/535 (5,4)	1.02 (0.62;1.68)	
Número de pessoas que vivem na casa ≥ 5^{#2}			
Não	30/635 (4,7)	1.00	
Sim	36/596 (6,0)	1.29 (0.78;2.13)	
Presença de irmãos mais velhos^{#34}			
Não	28/603 (4,6)	1.00	
Sim	38/12,4 (6,4)	1.39 (0.84;2.31)	
Fumantes na casa^{#10}			
Não	53/979 (5,4)	1.00	
Sim	12/244 (4,9)	0.90 (0.47;1.71)	
Fumantes no primeiro ano de vida^{#15}			
Não	44/938 (4,7)	1.00	
Sim	19/280 (6,8)	1.47 (0.84;2.57)	
Fumantes durante a gravidez^{#16}			
Não	44/947 (4,6)	1.00	
Sim	18/270 (6,7)	1.46 (0.83;2.58)	

Continua

Tabela 8 – Continuação

Variável	Asma grave (n=67) Análise Bivariada		Análise Multivariada ¶
	n/N (%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Manchas de mofo na parede^{#2}			
Não	26/649 (4,0)	1.00	1.00
Sim	40/582 (6,9)	1.76 (1.06;2.93)	3.22 (1.53;6.79)
Manchas de mofo na parede no primeiro ano de vida^{#7}			
Não	35/690 (5,1)	1.00	
Sim	31/536 (5,8)	1.14 (0.69;1.88)	
Contato com cachorro			
Não	33/697 (4,7)	1.00	
Sim	33/536 (6,2)	1.32 (0.80;2.16)	
Contato com cachorro no primeiro ano de vida			
Não	44/850 (5,2)	1.00	
Sim	22/383 (5,7)	1.11 (0.65;1.89)	
Contato com gato			
Não	50/995 (5,0)	1.00	
Sim	16/238 (6,7)	1.36 (0.76;2.43)	
Contato com gato no primeiro ano de vida			
Não	57/1088 (5,2)	1.00	
Sim	9/145 (6,2)	1.19 (0.57;2.47)	
Contato com galinha			
Não	53/1065 (5,0)	1.00	
Sim	13/168 (7,7)	1.60 (0.85;3.00)	
Contato com galinha no primeiro ano de vida			
Não	59/1116 (5,3)	1.00	
Sim	6/117 (6,0)	1.14 (0.50;2.55)	
Observação de roedores semanalmente^{#222}			
Não	37/809 (4,6)	1.00	
Sim	12/202 (5,9)	1.31 (0.67;2.57)	
Observação de baratas em casa diariamente^{#110}			
Não	40/842 (4,8)	1.00	
Sim	16/281 (5,7)	1.21 (0.66;2.19)	
Colchão com plástico ou antialérgico^{#7}			
Não	52/1063 (4,9)	1.00	
Sim	16/163 (8,6)	1.82 (0.98;3.37)	
Colocar colchão no sol diariamente^{#158}			
Não	6/133 (4,5)	1.00	
Sim	48/942 (5,1)	1.13 (0.47;2.70)	
Bater a poeira do colchão diariamente^{#170}			
Não	11/169 (6,5)	1.00	
Sim	47/894 (5,3)	0.79 (0.40;1.57)	
Passar pano úmido no quarto diariamente^{#155}			
Não	43/711 (6,0)	1.00	
Sim	16/367 (4,4)	0.70 (0.39;1.27)	

* P < 0,05; § Variáveis “a priori”; # Número de dados perdidos por variável;
n = número de casos de asma ativa para cada categoria de exposição ao fator de risco;
N = número de crianças expostas ao fator de risco;
OR = Odds ratio; IC = Intervalo de confiança; P = percentil.

¶ Modelo final com as variáveis: gênero, idade, renda mensal, presença de mofo nas paredes; e IgE anti-*B. tropicalis* 0.70 kU/L;
Modelos feitos separados para (1) IgE anti-alérgenos 0.70 kU/L, (2) IgE Phadiatop 0.70 kU/L e (3) IgE anti-*B. tropicalis* 0.70 kU/L.

Os fatores de risco que mostraram uma possível influência na atopia foram: sexo masculino (OR ajustada: 1.82; IC95%: 1.34;2.47); escolaridade materna menor que 5 anos de estudo (OR ajustada: 0.67; IC95%: 0.47;0.94); estado antropométrico de magreza (OR ajustada: 1.97; IC95%: 1.15;3.37) e presença de manchas de mofo na parede (OR ajustada: 1.53; IC95%: 1.12;2.09) (Tabela 9).

Tabela 9 – Análise da influência dos fatores de risco para atopia encontrados na literatura em 783 crianças de idade escolar utilizando regressão logística bivariada e multivariada

Variável	Atopia 0.70 kU/L IgE N = 351 Análise Bivariada		Análise Multivariada ¶
	n/N (%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Gênero§			
Feminino	137/363 (37,7)	1.00	1.00
Masculino	214/420 (51,0)	1.71 (1.28;2.28)*	1.82 (1.34;2.47)*
Idade§			
6 a 9 anos	192/422 (45,5)	1.00	1.00
10 a 13 anos	159/361 (44,0)	0.94 (0.71;1.25)	0.85 (0.62;1.16)
Renda familiar mensal^{#48}			
< 1 SM	117/256 (45,7)	1.00	
≥ 1 SM	214/480 (44,6)	0.95 (0.70;1.29)	
Escolaridade Materna^{#47}			
< 5 anos	111/227 (48,9)	1.00	1.00
≥ 5 anos	217/508 (42,7)	0.77 (0.56;1.06)	0.67 (0.47;0.94)*
Sobrepeso/Obesidade (P≥ 85)			
Não	294/655 (44,9)	1.00	
Sim	57/128 (44,5)	0.98 (0.67;1.44)	
Magreza (P< 3)			
Não	310/712 (43,5)	1.00	1.00
Sim	41/71 (57,7)	1.77 (1.08;2.90)*	1.97 (1.15;3.37)*
Escola próxima à refinaria			
Não	190/399 (47,6)	1.00	1.00
Sim	161/384 (41,9)	0.79 (0.59;1.05)	0.81 (0.59;1.11)
Número de pessoas que vivem na casa ≥ 5^{#1}			
Não	192/408 (47,1)	1.00	
Sim	159/374 (42,5)	0.83 (0.62;1.10)	
Presença de irmãos mais velhos^{#17}			
Não	176/388 (45,4)	1.00	
Sim	167/378 (44,2)	0.95 (0.71;1.26)	
Fumantes na casa^{#10}			
Não	275/622 (44,2)	1.00	
Sim	71/151 (47,0)	1.12 (0.78;1.60)	
Fumantes no primeiro ano de vida^{#11}			
Não	262/593 (44,2)	1.00	1.00
Sim	82/179 (45,8)	1.06 (0.76;1.49)	0.99 (0.68;1.43)
Fumantes durante a gravidez^{#16}			
Não	261/598 (43,6)	1.00	
Sim	82/174 (47,1)	1.15 (0.82;1.61)	
Manchas de mofo na parede^{#2}			
Não	164/411 (39,9)	1.00	1.00
Sim	185/370 (50,0)	1.50 (1.13;2.00)*	1.53 (1.12;2.09)*
Manchas de mofo na parede no primeiro ano de vida^{#3}			
Não	187/447 (41,8)	1.00	
Sim	161/333 (48,3)	1.30 (0.97;1.73)	

Continua

Tabela 9 – Continuação

Variável	Atopia 0.70 kU/L IgE N = 351		Análise Multivariada ¶
	n/N (%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Contato com cachorro			
Não	204/442 (46,2)	1.00	
Sim	147/341 (43,1)	0.88 (0.66;1.17)	
Contato com cachorro no primeiro ano de vida			
Não	244/545 (44,8)	1.00	
Sim	107/238 (45,0)	1.00 (0.74;1.36)	
Contato com gato			
Não	288/635 (45,4)	1.00	
Sim	63/148 (42,6)	0.89 (0.62;1.28)	
Contato com gato no primeiro ano de vida			
Não	310/692 (44,8)	1.00	
Sim	41/91 (45,1)	1.01 (0.65;1.56)	
Contato com galinha			
Não	293/669 (43,8)	1.00	
Sim	58/114 (50,9)	1.32 (0.89;1.97)	
Contato com galinha no primeiro ano de vida			
Não	312/704 (44,3)	1.00	
Sim	39/79 (49,4)	1.22 (0.76;1.95)	
Observação de roedores semanalmente^{#144}			
Não	230/512 (44,9)	1.00	
Sim	61/127 (48,0)	1.13 (0.78;1.67)	
Observação de baratas em casa diariamente^{#63}			
Não	239/540 (44,3)	1.00	
Sim	90/180 (50,0)	1.25 (0.89;1.76)	
Colchão com plástico ou antialérgico^{#6}			
Não	301/672 (44,8)	1.00	
Sim	47/105 (44,8)	0.99 (0.66;1.51)	
Colocar colchão no sol diariamente^{#88}			
Não	40/85 (47,1)	1.00	
Sim	268/610 (43,9)	0.88 (0.55;1.38)	
Bater a poeira do colchão diariamente^{#103}			
Não	52/109 (47,7)	1.00	
Sim	247/571 (43,3)	0.83 (0.55;1.26)	
Passar pano úmido no quarto diariamente^{#99}			
Não	194/445 (43,6)	1.00	
Sim	119/239 (49,8)	1.28 (0.93;1.75)	

* P < 0,05; § Variáveis “a priori”; # Número de dados perdidos por variável;

¶ Modelo final com as variáveis: gênero, idade, escolaridade materna, estado antropométrico de magreza, estudar próximo à refinaria, presença de fumante no primeiro ano de vida e presença de mofo nas paredes; kU/L = quilounidade por litro;

OR = Odds ratio; IC = Intervalo de confiança; P = percentil.

Foram observadas diferenças entre os possíveis efeitos dos fatores de risco para asma atópica e não atópica. Para a asma atópica, o único fator de risco que mostrou influência na chance de ocorrência desta foi a presença de manchas de mofo nas paredes (OR: 4.38; IC95%: 2.22;8.67). Para a asma não atópica, além da variável presença de manchas de mofo nas paredes (OR: 2.08; IC95%: 1.05;4.16), a presença de manchas de mofo nas paredes no primeiro ano de vida (OR: 3.51; IC95%: 1.71;7.20), observação de roedores em casa semanalmente (OR: 2.76; IC95%: 1.24;6.14) e observação de baratas em casa diariamente (OR: 4.40; IC95%: 2.11;9.31) também demonstraram um possível associação positiva com esta variável (Tabela 10).

Tabela 10 – Influência dos fatores de risco para os fenótipos de asma atópica e não atópica em 783 crianças estudadas utilizando a regressão logística multinomial

	Atópico Não asmático ^a N=302	Asmático Não atópico ^a N=37	Asmático Atópico ^a N=49
Gênero			
Feminino (363)	1.00	1.00	1.00
Masculino (420)	1.62 (1.20;2.20)*	0.64 (0.32;1.28)	1.82 (0.98;3.36)
Idade			
6 a 9 anos (422)	1.00	1.00	1.00
10 a 13 anos (361)	0.87 (0.65;1.18)	0.67 (0.33;1.34)	1.14 (0.63;2.07)
Renda familiar mensal^{#47}			
< 1 SM (256)	1.00	1.00	1.00
≥ 1 SM (480)	0.97 (0.70;1.35)	0.80 (0.39;1.62)	0.71 (0.37;1.35)
Escolaridade Materna^{#48}			
< 5 anos (227)	1.00	1.00	1.00
≥ 5 anos (508)	0.77 (0.55;1.07)	0.81 (0.39;1.68)	0.73;1.42)
Sobrepeso/Obesidade (P≥ 85)			
Não (655)	1.00	1.00	1.00
Sim (128)	0.94 (0.62;1.41)	0.77 (0.29;2.07)	1.12 (0.51;2.42)
Magreza (P< 3)			
Não (712)	1.00	1.00	1.00
Sim (71)	1.90 (1.13;3.20)*	1.20 (0.34;4.17)	1.21 (0.40;3.62)
Escola próxima à refinaria			
Não (399)	1.00	1.00	1.00
Sim (384)	0.74 (0.55;1.01)	0.54 (0.27;1.08)	0.78 (0.43;1.42)
Número de pessoas que vivem na casa ≥ 5^{#1}			
Não (408)	1.00	1.00	1.00
Sim (374)	0.85 (0.63;1.15)	1.35 (0.68;2.67)	0.84 (0.46;1.52)
Presença de irmãos mais velhos^{#17}			
Não (388)	1.00	1.00	1.00
Sim (378)	0.90 (0.66;1.22)	1.00 (0.50;1.99)	1.34 (0.73;2.44)
Fumantes na casa^{#10}			
Não (622)	1.00	1.00	1.00
Sim (151)	1.01 (0.69;1.49)	0.68 (0.25;1.80)	1.56 (0.78;3.10)
Fumantes no primeiro ano de vida^{#11}			
Não (593)	1.00	1.00	1.00
Sim (179)	1.01 (0.70;1.46)	1.29 (0.60;2.77)	1.63 (0.84;3.16)
Fumantes durante a gravidez^{#11}			
Não (598)	1.00	1.00	1.00
Sim (174)	1.12 (0.78;1.61)	1.40 (0.65;3.10)	1.65 (0.84;3.24)

Continua

Tabela 10 – Continuação

	Atópico Não asmático ^a N=302	Asmático Não atópico ^a N=37	Asmático Atópico ^a N=49
Manchas de mofo na parede^{#2}			
Não (411)	1.00	1.00	1.00
Sim (370)	1.38 (1.02;1.87)*	2.08 (1.05;4.16)*	4.38 (2.22;8.67)*
Manchas de mofo na parede no primeiro ano de vida^{#7}			
Não (447)	1.00	1.00	1.00
Sim (333)	1.44 (1.06;1.96)*	3.51 (1.71;7.20)*	1.49 (0.82;2.71)
Contato com cachorro			
Não (442)	1.00	1.00	1.00
Sim (341)	0.94 (0.69;1.27)	1.90 (0.95;3.77)	0.89 (0.48;1.63)
Contato com cachorro no primeiro ano de vida			
Não (545)	1.00	1.00	1.00
Sim (238)	1.01 (0.73;1.40)	1.27 (0.62;2.58)	1.13 (0.60;2.14)
Contato com gato			
Não (635)	1.00	1.00	1.00
Sim (148)	0.92 (0.62;1.35)	1.13 (0.50;2.59)	0.80 (0.36;1.78)
Contato com gato no primeiro ano de vida			
Não (692)	1.00	1.00	1.00
Sim (91)	0.93 (0.58;1.50)	0.65 (0.19;2.21)	1.23 (0.52;2.90)
Contato com galinha			
Não (669)	1.00	1.00	1.00
Sim (114)	1.40 (0.91;2.13)	1.33 (0.53;3.36)	1.15 (0.49;2.70)
Contato com galinha no primeiro ano de vida			
Não (704)	1.00	1.00	1.00
Sim (79)	1.26 (0.77;2.06)	0.85 (0.25;2.91)	0.86 (0.29;2.52)
Observação de roedores semanalmente^{#144}			
Não (512)	1.00	1.00	1.00
Sim (127)	1.29 (0.85;1.97)	2.76 (1.24;6.14)*	1.08 (0.45;2.57)
Observação de baratas em casa diariamente^{#110}			
Não (540)	1.00	1.00	1.00
Sim (180)	1.43 (0.99;2.06)	4.40 (2.11;9.31)*	1.76 (0.89;3.49)
Colchão com plástico ou antialérgico^{#6}			
Não (672)	1.00	1.00	1.00
Sim (105)	0.94 (0.60;1.48)	1.56 (0.65;3.78)	1.71 (0.80;3.64)
Colocar colchão no sol diariamente^{#88}			
Não (85)	1.00	1.00	1.00
Sim (610)	0.83 (0.51;1.33)	1.29 (0.37;4.44)	1.74 (0.51;5.89)
Bater a poeira do colchão diariamente^{#103}			
Não (109)	1.00	1.00	1.00
Sim (571)	0.76 (0.49;1.18)	0.67 (0.28;1.63)	1.07 (0.43;2.66)
Passar pano úmido no quarto diariamente^{#99}			
Não (445)	1.00	1.00	1.00
Sim (239)	1.47 (1.05;2.05)*	0.90 (0.41;1.95)	0.43 (0.19;0.96)

* P < 0,05; # Número de dados perdidos; N = número de casos do desfecho;

a) grupo referência não atópico não asmático (N=395)

(n) = número de casos de asma ativa para cada categoria de exposição ao fator de risco;

Foram observadas diferenças entre os possíveis efeitos dos fatores de risco de asma entre as variáveis de indicadores sócioeconômicos, estado antropométrico, sensibilização e variáveis que demonstraram uma possível associação com asma ativa. A positividade para IgE anti-*B. tropicalis* e presença de manchas de mofo foram os únicos fatores de risco que influenciaram positivamente tanto a ocorrência de sibilo na vida, sibilo com asma na vida e asma com rinite. Todas as outras variáveis analisadas mostraram diferentes padrões de influência dos fatores em seus respectivos desfechos (Tabela 11).

Tabela 11 – Influência dos fatores de risco para sintomas de asma em 1233 crianças utilizando regressão logística bivariada

Variável	Sibilo na vida	Sibilo+asma na vida	Asma com Rinite 12 meses
Gênero			
Feminino	1.00	1.00	1.00
Masculino	1.02 (0.75;1.38)	1.08 (0.71;1.65)	1.04 (0.56;1.95)
Idade			
6 a 9 anos	1.00	1.00	1.00
10 a 13 anos	1.31 (0.97;1.78)	0.93 (0.61;1.41)	0.78 (0.41;1.47)
Renda familiar mensal^{#77}			
< 1 SM	1.00	1.00	1.00
≥ 1 SM	1.24 (0.89;1.72)	0.98 (0.62;1.54)	0.99 (0.50;1.93)
Escolaridade Materna^{#77}			
< 5 anos	1.00	1.00	1.00
≥ 5 anos	1.22 (0.87;1.71)	1.02 (0.63;1.62)	1.08 (0.54;2.16)
Escola próxima à refinaria			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	0.94 (0.69;1.27)	0.67 (0.44;1.03)	0.85 (0.45;1.58)
IgE anti alérgenos^{#450}			
0.70 kU/L			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.52 (1.12;2.06)*¶	1.87 (1.22;2.86)*¶	1.68 (0.90;3.16)
IgE Phadiatop 0.70 kU/L^{*445}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.50 (1.11;2.03)*¶	1.99 (1.30;3.04)*¶	1.86 (0.99;3.49)
IgE anti-<i>B. tropicalis</i> 0.70 kU/L^{*450}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.85 (1.36;2.53)*¶	2.51 (1.64;3.83)*¶	2.25 (1.20;4.21)*¶
Sobrepeso/Obesidade (P≥ 85)			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.11 (0.74;1.66)	0.87 (0.49;1.57)	0.67 (0.26;1.76)
Magreza (P< 3)			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	0.87 (0.57;1.34)	1.20 (0.69;2.06)	1.42 (0.66;3.06)
Fumantes no primeiro ano de vida^{#15}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.24 (0.94;1.65)	1.27 (0.87;1.85)	1.64 (0.96;2.82)
Fumantes durante a gravidez^{#16}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.16 (0.87;1.54)	1.27 (0.86;1.86)	1.60 (0.93;2.76)

Continua

Tabela 11 – Continuação

Variável	Sibilo na vida	Sibilo+asma na vida	Asma com Rinite 12 meses
Manchas de mofo na parede^{#2}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.59 (1.25;2.03)*¶	2.20 (1.56;3.09)*¶	2.69 (1.57;4.62)*¶
Manchas de mofo na parede no primeiro ano de vida^{#7}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.52 (1.19;1.93)*¶	1.37 (0.99;1.91)	1.39 (0.84;2.28)
Observação de baratas em casa diariamente^{#110}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	1.17 (0.88;1.56)	1.52 (1.05;2.22)*	2.03 (1.19;3.46)*¶
Bater a poeira do colchão diariamente^{#170}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	0.90 (0.63;1.28)	0.67 (0.43;1.04)	0.62 (0.32;1.18)
Passar pano úmido no quarto diariamente^{#155}			
Não	1.00	1.00	1.00
Sim	0.69 (0.52;0.91)*¶	0.63 (0.43;0.93)*¶	0.56 (0.30;1.03)

* P < 0,05; # Número de dados perdidos; ¶ = permaneceram associados após ajuste para sexo, idade e renda mensal utilizando regressão logística multivariada.

P = Percentil; kU/L = quilo-unidade por litro; OR = Odds ratio; IC = Intervalo de confiança;

5.4 PRODUÇÃO DE LEPTINA E SINTOMAS DE ASMA

A dosagem da leptina no soro das crianças estudadas indicou uma diferença estatística significativa ($P < 0.001$) na média das concentrações entre o grupo com sobrepeso/obesidade comparado com o grupo magreza/eutrofia, e entre o grupo com magreza em comparação com o grupo eutrófico/sobrepeso/obesidade. Houve diferença estatisticamente significativa comparando-se o grupo com sibilo ativo com grupo não sibilante ($P < 0.05$) (Tabela 12).

Tabela 12 – Comparação dos níveis de Leptina nas 303 amostras estudadas, estratificada pelo estado nutricional e sintomas de asma

	n	Média	Desvio padrão	P Valor
Sobrepeso/Obesidade				
P \geq 85	97	16.72	\pm 13.66	<0.001
P<85	206	3.77	\pm 5.85	
Magreza				
P<3	27	1.92	\pm 1.80	<0.001
P \geq 3	276	8.50	\pm 11.25	
Asma ativa				
Sim	58	5.54	\pm 8.18	0.025
Não	245	8.48	\pm 11.41	

Teste t de Student;

5.5 ESTUDO DA GRAVIDADE DE ASMA

Das 137 crianças que responderam positivamente a pergunta de sibilo nos últimos 12 meses no inquérito de 2010 (Fase I), 63 crianças, entre nove e 15 anos, realizaram um novo questionário para gravidade de asma utilizando critério GINA em 2013 (Fase II). Destas 63 crianças, 12 (19.0%) crianças não relataram sintomas de asma nos últimos 12 meses. Cinquenta e uma crianças (81.0%) relataram sintomas de asma. Das 51 crianças, 13 (24.5%) apresentaram asma intermitente, 25 (49.1%) apresentaram asma persistente leve, cinco (9.4%) apresentaram asma persistente moderada e 10 (18.9%) apresentaram asma persistente grave (Tabela 13). Utilizando o PFE como parâmetro, nove crianças (17.0%) tinham PFE menor que 60% do previsto para idade e altura.

Tabela 13 – Classificação da asma segundo gravidade utilizando os sintomas e PFE segundo critérios da Global Initiative for Asthma (GINA)

Classificação da asma	N = 51 n (%)
Sintomas por questionário GINA	
Asma intermitente	13 (24,5)
Asma persistente leve	25 (49,1)
Asma persistente moderada	5 (9,4)
Asma persistente grave	10 (18,9)
Pico de Fluxo Expiratório (PFE) previsto	
< 60% (Asma intermitente/persistente leve)	18 (34,0)
60 a 80% (Asma persistente moderada)	26 (49,1)
> 80% (Asma persistente grave)	9 (17,0)

6 DISCUSSÃO

O objeto principal deste estudo é a asma, uma doença multifatorial, com cunho genético e ambiental, ou seja, sua complexidade é grande, visto que cada indivíduo tem uma constituição genética e que existem maiores ou menores probabilidades de ativação de genes relacionados à doença, assim como cada população tem suas condições ambientais, e dentro de uma mesma região podem existir microambientes com situações distintas que proporcionam uma gama de estímulos e desencadeantes tanto para ativação de genes, alterações nos mecanismos biológicos e conseqüentemente o aparecimento da doença.

O local deste estudo é de uma região da Bahia, que abrange todas as cidades que estão nos contornos da Baía de Todos os Santos denominada Recôncavo Baiano, englobando também a capital do estado da Bahia, Salvador. Trata-se de uma região com grande quantidade de afrodescendentes, em função do povoamento da região na época dos primórdios do Brasil. Uma característica do local do estudo é a proximidade da cidade de São Francisco do Conde com uma refinaria de petróleo, que faz com que uma série de contaminantes atmosféricos, principalmente material particulado (MP) e gases, provenientes do refino do petróleo sejam lançados no ambiente, mesmo que em quantidades controladas.

Foi encontrada uma prevalência de asma ativa de 11.1% e de asma grave de 5.4% nesta população de crianças em idade escolar. Este resultado da prevalência de asma ativa foi baixo quando comparado com outros estudos no Brasil. Solé *et al.* (2006) estudando crianças entre seis e sete anos no Brasil, mostraram uma grande variação da prevalência de asma medida por sibilância nos últimos 12 meses em regiões distintas, entre 17.2% e 26.3%. No estado da Bahia três grandes cidades foram estudadas, entre elas a capital do estado, sendo que a prevalência de asma variou entre 17.2% (N=998 crianças) em Salvador, 20.7% (N=440) em Feira de Santana e 24.3% (N = 399 crianças) em Vitória da Conquista. Simões *et al.* (2009), através de um grande estudo denominado Mudanças Sociais, Asma e Alergias na América Latina (*Social Changes and Asthma and Allergy in Latin America – SCAALA*

Salvador), verificaram uma prevalência de asma ativa de 28.8% e 12.1% apresentaram asma com sintomas de gravidade.

Considerando as condições dos distritos e centro da cidade de São Francisco do Conde e da população, o fator urbanização, que pode ser medido pela infraestrutura do local, indicadores do estilo de vida e níveis socioeconômicos, pode estar influenciando esta baixa prevalência de sibilância ativa e gravidade. Corroborando com esta hipótese, Rodriguez *et al.* (2011), estudando crianças e adolescentes entre sete e 15 anos, verificou que o aumento da taxa de urbanização foi correlacionado com aumento de asma ativa. Utilizando a renda familiar mensal e escolaridade materna, observou-se que aproximadamente 30% da população estudada têm baixos rendimentos (< 1SM) e baixo nível de escolaridade das mães (< 4 anos de estudo). O estilo de vida é um fator importante também neste processo; em cidades de menor população, como São Francisco do Conde, as crianças passam menos tempo dentro de casa e, conseqüentemente, têm menor contato com alérgenos que podem iniciar a crise de sibilância. Outro fator a ser considerado é que 13.6% da população estudada tinham criação de galinhas em casa, indicando uma parte da população com hábitos mais rurais, podendo ser um indicador de ambiente semi-urbano. Em estudo realizado com crianças no Chile, foi verificada uma diminuição na prevalência de asma de acordo com o ambiente urbano, semi-urbano e rural (16.0%, 10.1%, 6.0% respectivamente) (KAUSEL *et al.*, 2013). Não podemos afirmar que este é o fator que explica a baixa prevalência de sibilo ativo, porém, são indicadores de possíveis relações causais que possam existir nesta população.

Considerando que praticamente metade das crianças com asma ativa tem pelo menos um indicador de gravidade de asma, podemos inferir que esta é uma proporção alta entre os sibilantes ativos. Considerando o estudo de Simões *et al.* (2009), onde a proporção de asma grave foi em torno de 40% dos sibilantes ativos, o fator menor urbanização não acompanha a mesma proporção de diminuição da prevalência de casos de sibilos com gravidade em São

Francisco do Conde. A presença de indústria de refino de petróleo no território da cidade pode estar causando um agravamento nos casos existentes de asma ativa, através da liberação de material particulado (MP) ou gases poluentes. O MP é um tipo de poluente que produz efeitos em toda a árvore das vias respiratórias, influenciando traquéia, brônquios, bronquíolos e alvéolos, e que pode diminuir a atividade mucociliar e dos macrófagos, produzir irritação das vias aéreas, causar estresse oxidativo e auxiliar na inflamação pulmonar e sistêmica. Gases são liberados pela indústria no processo de refino do petróleo. O dióxido de enxofre (SO₂), característico de refinarias de petróleo, é um agente irritante das vias aéreas, pode causar tosse e aumentar a reatividade brônquica (ARBEX *et al.*, 2012). Este estudo pode servir como indicador de futuros estudos entre morbidade de asma e níveis de poluição atmosférica nesta localidade.

Um fator de risco reconhecidamente importante para o desenvolvimento da asma é a sensibilização atópica. Neste estudo foi realizada a medida da sensibilização atópica pela medida de IgE específica para alérgenos inalantes (Phadiatop e *B. tropicalis*). O teste Phadiatop é um teste de triagem para atopia, visto que é uma mistura de alérgenos de ácaros, pelo de animais, barata e fungos (sendo os principais agentes sensibilizantes locais) e seu resultado apresenta uma boa correlação com a sensibilização para ácaros de poeira doméstica (NASPITZ, SOLÉ, AGUIAR, *et al.*, 2004). Dentre as crianças estudadas, 45.2% apresentaram IgE específica contra alérgenos inalantes. Esta prevalência é considerada alta, tendo como parâmetro o estudo SCAALA-Salvador, onde Cunha *et al.* (2010) observou nas crianças estudadas uma prevalência de sensibilização atópica de 49.3%.

O primeiro fator a se considerar é a constituição genética, visto que a atopia é a predisposição a se desenvolver a sensibilização. Um estudo de associação do genoma em uma coorte desde o nascimento até a idade adulta usando um índice risco genético para asma verificou que os indivíduos com maior índice de risco genético para asma foram mais

propensos a desenvolver atopia, hiper-reatividade das vias aéreas e obstrução reversível incompleta das vias aéreas. Porém, os genes ligados ao desenvolvimento de asma não são idênticos aos que estão associados ao desenvolvimento de produção de IgE, apesar de haver uma sobreposição para os desfechos entre eles (MOFFATT *et al.*, 2010). Portanto, a alta prevalência de sensibilização pode ser em parte atribuída a uma tendência genética nesta população de São Francisco do Conde, somando-se ao fator da poluição ambiental. Existem evidências na literatura de que a ação irritativa de poluentes nas células epiteliais das vias aéreas induz estas a produzir Linfopoetina de Estroma Tímico (TSLP), que pode polarizar as células epiteliais das vias aéreas a induzirem a diferenciação de linfócitos T CD4⁺ virgens em Th2 e assim influenciar na condição de sensibilização (KUMAR *et al.*, 2011).

Existem muitas diferenças entre estudos de fatores de risco para asma com dados divergentes que, em parte, devem-se à mistura de fenótipos de asma não identificados nos trabalhos. Wenzel (2012), em uma revisão sobre o assunto, faz uma classificação dos fenótipos de asma baseada nos sintomas clínicos, marcadores biológicos e resposta à terapia. Explorando esta nova visão, neste estudo utilizamos as definições de asma baseadas somente nos sintomas, e também as definições de fenótipos de asma alérgica/atópica e não alérgica/não atópica para saber como as variáveis utilizadas como fator de risco identificados na literatura poderiam influenciar estes desfechos.

A sensibilização atópica, utilizando os marcadores presença de IgE específica sérica para Phadiatop (alérgenos inalantes) e/ou *B. tropicalis*, indicou que estes fatores estão possivelmente associados com a asma ativa e com a asma grave. Porém, observou-se que utilizando estes marcadores, a detecção de IgE específica anti-*B. tropicalis* foi o único marcador de atopia possivelmente associado de maneira independente ao desfecho. Weinmayr *et al.* (2007) obteve para sensibilização medida por IgE específica sérica uma média de *odds ratio* combinada de 1.9 (IC 95%: 1.0;3.9) associado à asma ativa nos países em

desenvolvimento estudados, incluindo o Brasil. Nossos resultados indicam que, comparada com a dosagem de IgE Phadiatop, que é utilizado como triagem para detecção de sensibilização atópica, a detecção específica de IgE anti-*B. tropicalis* se mostra mais associada com os sintomas de asma ativa e asma grave.

A importância deste ácaro em população desta região já foi comprovada. Em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa, estudando 283 crianças em idade pré-escolar em Salvador, verificamos uma maior sensibilização para o ácaro *B. tropicalis* do que para o ácaro *D. pteronyssinus*, um ácaro de poeira doméstica sensibilizante em todo o mundo (ALCANTARA-NEVES *et al.*, 2010). Fica então evidente que nesta região o ácaro *B. tropicalis* é também um importante agente sensibilizante em crianças de idade escolar.

A sensibilização atópica participa então do processo inflamatório das vias aéreas inferiores; as crises desencadeadas pelo contato com alérgenos fazem com que os mastócitos, liberem seus grânulos contendo os mediadores inflamatórios. São produzidas citocinas como o TNF- α , IL-4, IL-5 que contribuem para a inflamação e outras citocinas como o TGF- β e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) que contribuem para o remodelamento brônquico. Esta reação inicial que ocorre em minutos gera o sintoma de sibilância característico da asma. A fase tardia da reação alérgica se caracteriza principalmente pelo influxo de células inflamatórias (eosinófilos, linfócitos, macrófagos, linfócitos B, células dendríticas) e ocorre entre duas a oito horas após o contato inicial com o alérgeno. O epitélio brônquico do asmático geralmente apresenta descamação e fragilidade epitelial (MAUAD, 2008). Isto pode estar fazendo com que a sensibilidade do epitélio aos agentes irritantes e aos alérgenos esteja maior e que estes agentes tenham mais acesso às células da submucosa, onde estão os mastócitos, eosinófilos e outras células, aumentando ainda mais a inflamação.

Este quadro então sugere que, quanto mais inflamação (alérgica ou não), mais hiperreatividade brônquica, mais remodelamento das vias aéreas e piora dos sintomas de asma,

formando um ciclo. Quando foi considerado que neste estudo a fração de asma atribuível a atopia medida pela presença de IgE anti-*B. tropicalis* foi de 26.6%, outros fatores, possivelmente não mediados por mecanismos Th2 dependentes, podem também estar influenciando a ocorrência dos sintomas e gravidade de asma. Nossos dados foram semelhantes ao estudo SCAALA-Salvador, onde Cunha *et al.* (2010) mostraram que os níveis de IgE alérgeno-específico se associaram positivamente com asma somente quando estavam com níveis ≥ 3.5 kU/L (classe 3) e verificou que apenas 24.5% da população tinham asma atribuída à atopia.

As baratas são uma fonte de alérgenos já reconhecida. Em nosso estudo foi relatada a observação de baratas em casa diariamente em 24.3%, da população, ou seja, praticamente $\frac{1}{4}$ da população está em contato diário com alérgenos de baratas. Foi encontrada uma associação entre presença de baratas e asma ativa, porém esta não se manteve após o ajuste para outras variáveis confundidoras. Entretanto, na análise multinomial, analisando os fenótipos de asma, foi observado que a presença de baratas foi associada à asma não atópica e, considerando somente a presença de sensibilização sem asma, apresentou uma forte tendência à associação ($P=0.056$). A observação de baratas em casa não foi associada com gravidade neste estudo ($P > 0.05$). Corroborando com nosso estudo, Sarinho *et al.* (2004), em Pernambuco, Brasil, verificaram que crianças com infestação de baratas em casa tinham 3.45 vezes mais chances de ter asma do que crianças que não tinham essa exposição a baratas. Um estudo realizado em crianças com asma nos Estados Unidos mostrou que a presença de altos níveis de alérgenos de barata e sensibilização foram associados com maior número de hospitalizações e também mais sintomas de asma (ROSENSTREICH *et al.*, 1997).

Apesar de não termos especificamente o número de crianças sensibilizadas a alérgenos de baratas, nossos dados mostram que este fator de risco está indicando uma possível influência da presença de baratas na ocorrência de sensibilização atópica. Em um estudo de

caso controle em crianças asmáticas, Naspitz, Solé, Jacob *et al.* (2004) verificaram que 34.4% das crianças com doenças alérgicas tinham IgE contra alérgenos de barata, enquanto que no grupo controle, 9.7% tinham sensibilização a baratas.

A presença de baratas pode estar influenciando diretamente a ocorrência de sensibilização atópica, através de seus alérgenos, como pode refletir de alguma maneira as condições higiênico-sanitárias do local. A observação de roedores em casa semanalmente também foi um fator possivelmente associado com a asma não atópica. Nossos dados corroboram com o estudo SCAALA-Salvador, que encontrou uma associação entre presença de roedores e asma não atópica (BARRETO *et al.*, 2010).

Estes dados indicam indiretamente que as condições higiênico-sanitárias em que vivem estas crianças pode ser uma possível explicação para esta influência na asma não atópica. Pereira *et al.* (2007), estudando crianças no Sul do Brasil, encontraram uma associação com a ocorrência de bronquiolite com dois anos ou menos e presença de sibilância não atópica. Barreto *et al.* (2010) encontraram uma associação de sintomas respiratórios e asma não atópica. A infecção por vírus respiratórios pode danificar as células do epitélio resultando no aumento da permeabilidade e aumentar a penetração de irritantes e alérgenos, além de aumentar a exposição a fibras nervosas, além de que estas infecções fazem com que as células epiteliais produzam IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , Eotaxina-1, fator estimulador de colônias granulócito/macrófago (GM-CSF) e que as células do sangue periférico secretem mais IFN- γ e IL-12 (Padrão Th1). A produção de IL-1, IL-6 e IL-8 pode estimular o aparecimento de linfócitos Th17, que parecem estar relacionados com uma inflamação neutrofílica (CONTOLI *et al.*, 2005; WENZEL, 2012).

A presença de manchas de mofo na parede foi um fator de risco independente para asma ativa, com ou sem sintomas de gravidade, asma alérgica/atópica e asma não alérgica/não atópica. Este resultado corrobora estudos que mostram uma associação positiva entre presença

de mofo e sintomas de asma. Em uma meta-análise sobre o assunto, Mendell *et al.* (2011) verificaram que mofo e umidade estavam associados positivamente com sibilos e outros sintomas de asma. O mecanismo biológico ao qual a presença de mofo pode estar atuando no desenvolvimento dos sintomas de asma não é único, podendo estar agindo por mecanismos dependentes de Th2 ou não.

Alguns trabalhos demonstram que a exposição à endotoxina bacteriana pode influenciar o sistema imune e conseqüentemente a inflamação. As bactérias gram-negativas contêm lipopolissacarídeos (LPS) reconhecidos através de receptores semelhantes a Toll (*TLRs*), que fazem parte do sistema imune inato para reconhecimento de microorganismos invasores. A resposta do sistema imune à exposição ao LPS depende, dentre outros fatores, da dose e tempo de duração da exposição. Eisenbarth *et al.* (2002) demonstraram claramente em estudo com murinos que a exposição a altas doses de LPS desviava a resposta imune a um padrão Th1, com altas quantidade de IL-12, neutrofilia, e ausência de produção de muco, resultado que não ocorreu com baixas doses de LPS. Barboza *et al.* (2013) mostraram um padrão diferente de inflamação na sensibilização para *B. tropicalis* utilizando, concomitantemente, baixas doses de LPS, resultando em inflamação com predominância de neutrófilos ao invés do padrão Th2 clássico com acúmulo de eosinófilos, porém, sem diferenças na produção de IgE.

Em um estudo de caso-controle com crianças asmáticas de área rural e urbana, observou-se que a exposição ao mofo utilizando inspeção visual e medição de compostos orgânicos voláteis de microorganismos mostrou que houve uma associação positiva com sintomas de asma, sendo que estratificando para população rural ou urbana, o efeito foi observado nas crianças moradoras de área rural. Além disto, houve uma associação com neutrofilia, assim como uma diminuição da função pulmonar medida por volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) (FLAMANT-HULIN, ANNESI-MAESANO e CAILLAUD,

2013). Existem evidências de liberação de histamina por mastócitos por mecanismos não dependentes de IgE, toxinas liberadas por fungos que podem estar envolvidas no processo inflamatório (MENDELL *et al.*, 2011).

Neste estudo, foi observada uma possível associação negativa entre o hábito de higiene de passar um pano úmido no quarto diariamente e asma ativa. Esta medida pode diminuir a quantidade de alérgenos e outros microorganismos (fungos, bactérias) no ambiente. Sabe-se, porém, que diversos estudos demonstram a inefetividade dos cuidados para diminuição de fonte de alérgenos (ácaros) com asma (GOTZSCHE e JOHANSEN, 2008).

Em uma revisão sobre estratégias de prevenção e controle de exposição a agentes biológicos relacionados à asma, houve evidências, através de alguns estudos, de que a diminuição da umidade e mofo nas residências está associada a uma diminuição de sintomas respiratórios (KRIEGER *et al.*, 2010) sendo, portanto, uma estratégia a se pensar na redução de sintomas de asma nesta população.

O indicador de nível socioeconômico pela renda mensal da família indicou também uma possível associação negativa com asma ativa e asma grave. Possivelmente a população com menor nível socioeconômico está mais influenciada por fatores de risco que aumentam a proporção de asma não atópica neste grupo, visto que maior parte da asma não é devido à atopia, o que pode explicar este achado. Através da análise de atopia sem sibilância, asma não atópica ou atópica, não foi observada esta possível associação, porém, quando analisada em conjunto existe um efeito somatório tornando esta uma variável que pode estar influenciando a sibilância ativa.

A localização da escola em que as crianças estudam foi utilizada no sentido de que, nas escolas mais próximas da refinaria, as crianças estariam com maior contato com poluentes ambientais provenientes da fábrica e isto poderia estar influenciando nos sintomas de asma. O material particulado (MP) é o mais estudado e produz efeitos em toda a árvore das vias

respiratórias, influenciando traquéia, brônquios, bronquíolos e alvéolos. Pode ter diversos tamanhos e já é comprovado que pode diminuir a atividade mucociliar e dos macrófagos, produzir irritação das vias aéreas, causar estresse oxidativo e auxiliar na inflamação pulmonar e sistêmica e sua exposição crônica produz remodelamento brônquico (ARBEX *et al.*, 2012). Portanto, era esperado que, em comparação com as crianças que estudam em escolas do centro ou próximas ao centro da cidade (ou seja, mais distante da fábrica), houvesse uma menor prevalência de sintomas de asma. Neste estudo não foi observado este efeito para asma ativa, asma grave, asma atópica ou asma não atópica. Possivelmente, não existe diferença significativa nos níveis de exposição à poluição no município, com todas as crianças sendo afetadas de maneira igual. Porém, como não foram mensurados os níveis de poluição atmosférica, não podemos afirmar o real efeito da poluição atmosférica nesta população, sugerindo a necessidade de estudos futuros nesta área.

Outro fator que nos últimos anos vem sendo estudado é o estado antropométrico influenciando a ocorrência ou não de asma. Neste estudo utilizamos os dados antropométricos e analisamos o estado de sobrepeso/obesidade e também demos atenção ao estado de magreza. Ambos denotam disfunção no metabolismo energético e alterações de níveis de adipocinas assim como citocinas pró-inflamatórias.

Nesta população, a obesidade não foi associada com ocorrência de asma. Diversos estudos demonstram uma associação positiva entre estas duas doenças, obesidade e asma. Uma meta-análise realizada com estudos em adultos, principalmente dos Estados Unidos e Europa, mostrou que tanto o sobrepeso (OR: 1.38; IC95%: 1.17;1.62) quanto a obesidade (OR: 1.92; 1.43;2.59) estavam associados com asma. A ocorrência da obesidade pode afetar a função pulmonar através da redução dos volumes, restrição da parede pulmonar, aumento do custo do oxigênio da respiração, além de contribuir para refluxo gastroesofágico e apnéia do sono (BEUTHER, WEISS e SUTHERLAND, 2006). Outra meta-análise, desta vez com estudos em

crianças, demonstrou que um aumento do peso durante a infância foi um fator de risco (RR: 1;5; IC95% 1.2;1.8) para desenvolvimento de asma no futuro. Porém, estes resultados são questionáveis na literatura mundial, não havendo ainda um consenso.

Analisando o estado de magreza comparado aos grupos eutrófico/sobrepeso/obeso, foi verificada uma possível associação entre as crianças com magreza e atopia. Este resultado pode ser explicado possivelmente pela falta de alimentos e nutrientes na dieta alimentar que podem estar associados com proteção para atopia. Van Gysel *et al.* (2009) estudando crianças em idade escolar na Bélgica, encontrou uma associação entre magreza e sensibilização atópica em meninas. Em um estudo na Espanha com 412 crianças, Chatzi *et al.* (2007) mostraram que o maior consumo de peixe foi associado com uma proteção para sensibilização atópica, assim como uma associação negativa entre legumes (tomate, berinjela, pepino, feijão-verde e abobrinha) com asma atópica. Outra possibilidade é a insuficiência de vitamina D estar influenciando a sensibilização atópica. Hollams *et al.* (2011) mostraram que níveis insuficientes de vitamina D aos 6 anos foi negativamente associado com sensibilização para ácaros de poeira doméstica aos 14 anos. Porém, estas hipóteses precisam ser esclarecidas em futuros estudos nesta área na população de crianças escolares de São Francisco do Conde.

A partir desta observação, foi verificado no estudo de caso controle aninhado, que níveis menores de leptina foram observados nos indivíduos classificados no estado antropométrico de magreza e que, no grupo com asma ativa ou grave, produziram, em média, menores concentrações de leptina. Este resultado pode indicar uma ligação com o estado nutricional destas crianças.

Em um segundo momento foram selecionadas as crianças que apresentaram sibilos nos últimos 12 meses para aferição da gravidade seguindo a classificação da Iniciativa Global para Asma (Global Initiative for Asma-GINA). Das 51 crianças que foram incluídas nesta subamostra, a maioria apresentou asma persistente leve (49.1%). Asma persistente moderada

e persistente grave foram encontradas em 9.4% e 18.9% das crianças. No estudo SCAALA-Salvador, com 397 crianças, foi observado que a maioria apresentou asma persistente leve (40.3%), enquanto que somente 10.8% apresentaram asma persistente grave (SIMÕES *et al.*, 2010). Este dado em nosso estudo foi obtido em uma amostra pequena (apenas 51 crianças) por dificuldades de localização das crianças na cidade. Foi utilizada a medida do pico de fluxo expiratório (PFE), um método de detecção da função pulmonar, de fácil manejo, utilizado em pessoas asmáticas para medição do nível de controle da asma, porém, sem um significado clínico quando utilizado isoladamente em medição única. Utilizando as definições para gravidade de asma da GINA, considerando apenas o PFE, em 17.0% das crianças, a asma se classificou como persistente grave, com menos de 60% do valor previsto para idade e altura, semelhante ao uso de dados do questionário.

Este pequeno estudo (Fase II) indica uma maior prevalência de casos de asma persistente grave nesta população, comparando-se com a população do SCAALA-Salvador. Talvez por termos utilizado os critérios GINA, que levam em consideração outros sintomas não observados no questionário ISAAC (aperto no peito e falta de ar) este tenha sido mais sensível para detectar a gravidade da asma nestas crianças. Além disso, usamos o PEF como um parâmetro de função pulmonar, pois, apesar da criança asmática muitas vezes não estar apresentando sintomas visíveis, ela tem inflamação presente e o dano tecidual acumulado, característica da doença crônica. As crianças de São Francisco do Conde, apesar de terem uma menor prevalência de asma do que as de grandes centros urbanos estão com uma maior proporção de gravidade de asma. Para conseguir uma medida mais precisa desta morbidade de asma nesta população são necessários estudos com uma amostra maior para obter um poder de estudo que consiga encontrar as diferenças e seja representativo da população de crianças em idade escolar e, além disto, considerar a realização da espirometria para uma melhor detecção da função pulmonar nestas crianças. Mas abre-se uma luz para posteriores estudos e

para a elucidação do comportamento dos fatores de risco para asma em comunidades de cidades menores, com ambiente semi-urbano, e com a peculiaridade de uma indústria de refino de petróleo próxima.

Neste estudo, utilizamos as clássicas definições de asma, baseadas somente nos sintomas, e também as definições de fenótipos de asma para saber como as variáveis utilizadas como fator de risco iriam se comportar, e assim esclarecer um pouco desta complexa doença. Considerando o sibilo alguma vez na vida, marcador de sintomas de asma cumulativos, sibilo ativo com asma alguma vez na vida, marcador mais específico para asma, e sibilo ativo com rinite, indicando comorbidade entre asma e rinite, podemos observar que os padrões de influência dos fatores diferem tanto em presença ou não, quanto em intensidade neste estudo.

A presença de manchas de mofo no primeiro ano de vida tem uma possível influência na ocorrência de sibilo alguma vez na vida, indicando um efeito ocorrido no passado, porém, não foi observado nos casos de sintomas ativos. A observação de baratas foi possivelmente associada com sibilância ativa e rinite, e não somente com sibilância ativa, indicando uma provável sensibilização a baratas nas crianças com rinite e que tenham também asma ativa. Tal observação pode também ser efeito do conceito de via aérea única, onde as vias superiores (rinite) e inferiores (asma) sofrem um processo inflamatório comum. De Luna, De Almeida e Da Silva (2011), estudando adolescentes moradores de Fortaleza, Ceará, demonstraram que a presença de rinite e riniconjuntivite entre adolescentes com asma ativa foi associada a maiores quantidade de sintomas relacionados à morbidade da asma.

Outros estudos já observaram estas diferenças entre fatores de risco para fenótipos de asma. No estudo SCAALA-Salvador, Barreto *et al.* (2010) encontraram diferentes fatores de risco para asma atópica ou não atópica em crianças escolares no Brasil, assim como Moncayo *et al.* (2010) também encontraram diferentes fatores de risco dependendo do fenótipo de asma

em crianças escolares no Equador. Podemos observar neste estudo que a possível influência dos fatores de risco difere de acordo com determinada definição ou fenótipo analisado corroborando, assim, com outros estudos da América Latina.

Dentre as principais limitações deste estudo, sendo este um estudo epidemiológico, está a perda de alguns dados de fatores de risco, principalmente dados indicadores de sensibilização, o que diminuiu o poder do estudo na análise dos fatores de risco para os fenótipos de asma. A infecção por helmintos não foi utilizada na análise, apesar de realizado o exame parasitológico de fezes, devido ao pequeno número de crianças que realizaram este ensaio e que tinham os dados completos de sintomas de asma, estado antropométrico e sensibilização. Além disto, em estudo realizado no SCAALA Salvador, a infecção por helmintos não foi um fator de risco associado significativamente com proteção à atopia quando esta foi determinada pela IgE específica, porém, os helmintos neste estudo associaram-se negativamente com o teste de puntura cutâneo (RODRIGUES *et al.*, 2008; MENDONCA *et al.*, 2012). Como no presente estudo só utilizamos a dosagem de IgE sérica, dado a dificuldade de realizar o teste de puntura cutâneo sem a presença de um médico na área de campo, não pudemos ver o efeito dos helmintos sobre atopia quando medida pelo teste de puntura cutâneo. A razão de não aparecer uma associação negativa entre infecção por helmintos e IgE específica para aeroalérgenos são as reações cruzadas que ocorrem de IgE anti-helmintos e IgE anti-ácaros (PONTE *et al.*, 2011). Outro fator a ser considerado é que o uso de questionário para coleta de dados pode acarretar no viés de memória, que tem como consequência a perda de dados ou apresentação de dados incorretos, podendo influenciar o resultado do estudo.

Quanto à detecção de morbidade de asma, foi utilizado como indicador de gravidade o pico de fluxo expiratório (PFE) que, quando utilizado em medida única, não tem valor clínico, sendo preferível a espirometria usando o indicador de fluxo expiratório forçado no primeiro

segundo (FEV_1) como indicador de gravidade. Além disto, o fato de não ter sido realizado nas 137 crianças identificadas com asma ativa e o período posterior ao questionário ISAAC também prejudicaram esta análise.

Este estudo mostrou-se importante na identificação dos fatores de risco para os diferentes fenótipos de asma, assim como demonstra a quantidade de asma ativa na população de escolares de São Francisco do Conde, no Recôncavo Baiano. Também abriu novas possibilidades de estudos relacionados à asma nesta população que poderão complementar o conhecimento científico e o entendimento nesta região peculiar tanto em termos da população quanto em condições ambientais no estado da Bahia.

7 CONCLUSÕES

De acordo com os dados obtidos nesta pesquisa conclui-se que:

- ✓ A sensibilização atópica, definida pela presença de IgE específica, mostrou influência no desenvolvimento de sintomas e gravidade de asma;
- ✓ A baixa prevalência de asma, com alta prevalência de atopia demonstra que a maior parte dos casos de asma ativa é do fenótipo de asma não atópica,
- ✓ Os fatores de risco para os diferentes fenótipos de asma diferem devido aos seus diferentes mecanismos de ação no desenvolvimento da doença;
- ✓ Houve uma influência no desenvolvimento de sensibilização devido ao estado antropométrico de magreza, possivelmente devido à falta de nutrientes associados à proteção para atopia.

REFERÊNCIAS

AGACHE, I. et al. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. **Respiratory medicine**, v. 104, n. 8, p. 1131-1137, 2010. ISSN 0954-6111.

ALCANTARA-NEVES, N. M. et al. The presence of serum anti-*Ascaris lumbricoides* IgE antibodies and of *Trichuris trichiura* infection are risk factors for wheezing and/or atopy in preschool-aged Brazilian children. **Respir Res**, v. 11, p. 114, 2010. ISSN 1465-993X (Electronic) 1465-9921 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20731833> >.

AMIN, K. The role of mast cells in allergic inflammation. **Respiratory medicine**, v. 106, n. 1, p. 9-14, 2012. ISSN 0954-6111.

ANDRADE, L. S. et al. Obesity and asthma: association or epiphenomenon? **Rev Paul Pediatr**, v. 31, n. 2, p. 138-44, Jun 2013. ISSN 1984-0462 (Electronic) 0103-0582 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828048> >.

ARBEX, M. A. et al. A poluição do ar eo sistema respiratório. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 5, p. 643-655, 2012.

BALISTRERI, C. R.; CARUSO, C.; CANDORE, G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. **Mediators of inflammation**, v. 2010, 2010. ISSN 0962-9351.

BARBOZA, R. et al. Endotoxin Exposure during Sensitization to *Blomia tropicalis* Allergens Shifts TH2 Immunity Towards a TH17-Mediated Airway Neutrophilic Inflammation: Role of TLR4 and TLR2. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e67115, 2013. ISSN 1932-6203.

BARRETO, M. L. et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respir Res**, v. 11, p. 167, 2010. ISSN 1465-9921.

BATRA, A. et al. Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. **Endocrinology**, v. 151, n. 1, p. 56-62, 2010. ISSN 0013-7227.

BEASLEY, R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. **The Lancet**, v. 351, n. 9111, p. 1225-1232, 1998. ISSN 0140-6736.

BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, n. 2, p. 112, 2006.

CAMPO, P. et al. Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 23, n. 2, p. 76-88, 2013.

CARDOSO, L. S. et al. Risk Factors for Asthma in a Helminth Endemic Area in Bahia, Brazil. **Journal of Parasitology Research**, v. 2012, 2012. ISSN 2090-0023.

CHATZI, L. et al. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. **Pediatric allergy and immunology**, v. 18, n. 6, p. 480-485, 2007. ISSN 1399-3038.

CONTOLI, M. et al. Mechanisms of respiratory virus-induced asthma exacerbations. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 35, n. 2, p. 137-145, 2005. ISSN 1365-2222.

CRUZ, A. A.; BOUSQUET, J.; KHALTAEV, N. **Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach**. World Health Organization, 2007. ISBN 924156346X.

CUNHA, S. S. D. et al. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, n. 6, p. 405-411, 2010. ISSN 1020-4989.

DE LUNA, M. D. F. G.; DE ALMEIDA, P. C.; DA SILVA, M. G. C. Prevalência e associação de asma e rinite em adolescentes de 13 e 14 anos de Fortaleza, Ceará, Brasil. Asthma and rhinitis prevalence and co-morbidity in 13-14-year-old schoolchildren in the city of. **Cad. Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p. 103-112, 2011.

DULLAERS, M. et al. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 3, p. 635-645, 2012. ISSN 0091-6749.

EISENBARTH, S. C. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. **The Journal of experimental medicine**, v. 196, n. 12, p. 1645-1651, 2002. ISSN 0022-1007.

FLAHERMAN, V.; RUTHERFORD, G. W. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. **Arch Dis Child**, v. 91, n. 4, p. 334-9, Apr 2006. ISSN 1468-2044 (Electronic) 0003-9888 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16428358> >.

FLAMANT-HULIN, M.; ANNESI-MAESANO, I.; CAILLAUD, D. Relationships between molds and asthma suggesting non-allergic mechanisms. A rural-urban comparison. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 24, n. 4, p. 345-351, 2013. ISSN 1399-3038.

GINA. **From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA)**. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. 2012.

GODFREY, S.; KAMBUROFF, P.; NAIRN, J. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. **British journal of diseases of the chest**, v. 64, n. 1, p. 15-24, 1970. ISSN 0007-0971.

GOTZSCHE, P.; JOHANSEN, H. K. House dust mite control measures for asthma. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, 2008.

HOLLAMS, E. et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 6, p. 1320-1327, 2011. ISSN 0903-1936.

JOHANSSON, S. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 5, p. 832-836, 2004. ISSN 0091-6749.

KAPSENBERG, M. et al. The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 29, n. s2, p. 33-36, 1999. ISSN 1365-2222.

KATTAN, M. et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 3, p. 584-592, 2010. ISSN 0091-6749.

KAUSEL, L. et al. Childhood Asthma and Allergies in Urban, Semiurban, and Rural Residential Sectors in Chile. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.

KIER, C.; FORDE, S. A. Childhood overweight and obesity and their association with asthma. **Journal of Asthma & Allergy Educators**, v. 2, n. 3, p. 119-125, 2011. ISSN 2150-1297.

KRIEGER, J. et al. Housing interventions and control of asthma-related indoor biologic agents: a review of the evidence. **Journal of Public Health Management and Practice**, v. 16, n. 5, p. S11-S20, 2010. ISSN 1078-4659.

KUMAR, R. K. et al. Responses of Airway Epithelium to Environmental Injury: Role in the Induction Phase of Childhood Asthma. **Journal of allergy**, v. 2011, 2011. ISSN 1687-9783.

LESSARD, A. et al. Leptin and adiponectin in obese and non-obese subjects with asthma. **Biomarkers**, v. 16, n. 3, p. 271-273, 2011. ISSN 1354-750X.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Human Kinetics Books Champaign eIllinois Illinois, 1991. ISBN 0873223314.

MAUAD, T. Conseqüências da inflamação na asma: remodelamento brônquico. **Editor Chefe**, p. 8, 2008.

MEDEIROS, D. et al. Prevalence of wheezing and associated risk factors among infants in Recife, Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 8, p. 1551-1559, 2011. ISSN 0102-311X.

MEDOFF, B. D. et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 41, n. 4, p. 397, 2009.

MENDELL, M. J. et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. **Environmental health perspectives**, v. 119, n. 6, p. 748, 2011.

MENDONCA, L. R. et al. Toxocara seropositivity, atopy and wheezing in children living in poor neighbourhoods in urban Latin American. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 11, p. e1886, 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23133689> >.

MOFFATT, M. F. et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 13, p. 1211-1221, 2010. ISSN 0028-4793.

MONCAYO, A. L. et al. Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. **Thorax**, v. 65, n. 5, p. 409-416, 2010. ISSN 1468-3296.

MURPHY, D. M.; O'Â, P. M. Recent advances in the pathophysiology of asthma. **CHEST Journal**, v. 137, n. 6, p. 1417-1426, 2010. ISSN 0012-3692.

NASPITZ, C. K. et al. Phadiatop® in the diagnosis of respiratory allergy in children: Allergy Project-PROAL. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 3, p. 217-222, 2004. ISSN 0021-7557.

NASPITZ, C. K. et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay: Allergy Project-PROAL. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 3, p. 203-210, 2004. ISSN 0021-7557.

OKADA, H. et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. **Clin Exp Immunol**, v. 160, n. 1, p. 1-9, Apr 2010. ISSN 1365-2249 (Electronic) 0009-9104 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415844> >.

ONIS, M. D. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 9, p. 660-667, 2007. ISSN 0042-9686.

PEREIRA, M. U. et al. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. **European Respiratory Journal**, v. 29, n. 6, p. 1154-1160, 2007. ISSN 0903-1936.

PONTE, J. C. et al. A study on the immunological basis of the dissociation between type I-hypersensitivity skin reactions to *Blomia tropicalis* antigens and serum anti-*B. tropicalis* IgE antibodies. **BMC immunology**, v. 12, n. 1, p. 34, 2011. ISSN 1471-2172.

PRADO, W. L. D. et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício:[revisão]; Obesity and inflammatory adipokines: practical implications for exercise prescription:[review]. **Rev. bras. med. esporte**, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009. ISSN 1517-8692.

PRETE, G. D. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. **Allergy**, v. 47, n. 5, p. 450-455, 1992. ISSN 1398-9995.

RIEDLER, J. et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. **The Lancet**, v. 358, n. 9288, p. 1129-1133, 2001. ISSN 0140-6736.

RODRIGUES, L. et al. Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 38, n. 11, p. 1769-1777, 2008. ISSN 1365-2222.

RODRIGUEZ, A. et al. Urbanisation is associated with prevalence of childhood asthma in diverse, small rural communities in Ecuador. **Thorax**, v. 66, n. 12, p. 1043-1050, 2011. ISSN 1468-3296.

ROSENSTREICH, D. L. et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 19, p. 1356-1363, 1997. ISSN 0028-4793.

RUBIN, A. S. et al. Hiperresponsividade brônquica. **J Pneumol**, v. 28, n. Suppl 3, p. S101-S121, 2002.

SARINHO, E. et al. There are more asthmatics in homes with high cockroach infestation. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 4, p. 503-10, Apr 2004. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064813> >.

SIMÕES, S. D. M. et al. Asma entre crianças em Salvador: prevalência de sintomas e indicadores de gravidade. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, n. 2, 2009. ISSN 0016-545X.

SIMÕES, S. D. M. et al. Distribuição da gravidade da asma na infância. 2010. ISSN 1678-4782.

SOLÉ, D. et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase 3. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. 341-346, 2006. ISSN 0021-7557.

STRACHAN, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. **BMJ**, v. 299, n. 6710, p. 1259-60, Nov 18 1989. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2513902> >.

VAN GYSEL, D. et al. Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms. **Pediatric allergy and immunology**, v. 20, n. 3, p. 246-253, 2009. ISSN 1399-3038.

VEIGA, R. et al. Chronic virus infections suppress atopy but not asthma in a set of children from a large latin american city: a cross-section study. **BMC pulmonary medicine**, v. 11, n. 1, p. 24, 2011. ISSN 1471-2466.

WAN, H. et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. **Journal of Clinical Investigation**, v. 104, n. 1, p. 123-133, 1999. ISSN 0021-9738.

WEINMAYR, G. et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 176, n. 6, p. 565-574, 2007. ISSN 1073-449X.

WENZEL, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nat Med**, v. 18, n. 5, p. 716-25, May 2012. ISSN 1546-170X (Electronic) 1078-8956 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561835> >.



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

Toda informação obtido através do questionário ou dos exame 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 entregue. 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 e os medicamentos para o tratamento gratuitamente. Se a criança estiver desnutrida ou com peso acima do normal receberá orientação sobre a dieta apropriada. 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	Assinatura do responsável
Aceita responder o questionário ?	SIM-()	
	NÃO- ()	
Aceita que a criança faça o teste cutâneo ?	SIM-()	
	NÃO- ()	
Aceita que seja coletado uma amostra de sangue da criança para realização dos testes acima especificados?	SIM-()	
	NÃO- ()	
Aceita que seja coletado duas amostras de fezes da criança?	SIM-()	
	NÃO- ()	
Aceita que o soro possa ser guardado , sujeito ao seu consentimento para novos exames além do acima especificado	SIM-()	
	NÃO- ()	
Responsável não aceitou participar da pesquisa	()	

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

Laboratório de Alergia e Acarologia, 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

São Francisco do Conde dede 2010

Assinatura do responsável pela criança: _____

Assinatura da criança: _____

Assinatura do/a Pesquisador/a: _____



COD DA CRIANÇA:

QUESTIONÁRIO SOBRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E ALÉRGICOS

1. Nome completo da criança: _____

2. Endereço completo: _____

3. Referência da residência: _____

4. Nome completo da mãe: _____

Apelido: _____

Notas para preenchimento do questionário.

1. Faça a pergunta como está escrito;
2. Não dizer as respostas “sim” ou “não”, deixar a pessoa responder primeiro;
3. Se a pessoa disser que não entendeu a pergunta, repita a pergunta novamente;
4. Em perguntas sobre 12 meses, se a pessoa não entender pergunte “de mês de maio (exemplo) ano passado até agora, quer dizer, este mês de maio deste ano”;
5. Se após repetir a pessoa continuar não entendendo, não marque a questão, deixe em branco, e dizer “e ´doença de pele´ e vamos pular a pergunta”;
6. Preste atenção nas notas que seguem as perguntas escritas em negrito, itálico e entre parênteses, por exemplo “(as-sinale *apenas uma opção abaixo*)”;
7. A versão final deve ser escrita com **CANETA AZUL**, por isso primeiro ouça atentamente a resposta antes de escrever. Se tiver que mudar algo anotar de forma legível e com **LETRA DE IMPRENSA**;
8. **OCUPAÇÃO** é no que a pessoa trabalha agora. Por exemplo, uma pessoa que é pedreiro como profissão (quer dizer tem algum curso/formação como pedreiro) atualmente pode estar trabalhando como cobrador de ônibus. Cobrador de ônibus é a ocupação e é o que deve ser anotado no questionário.
9. **COMEÇAR DIZENDO**: “algumas perguntas que vou fazer podem ser repetidas...”
10. Nas perguntas que tem “seu filho(a)” pode dizer também “ele(a)” ou citar o nome da criança.

O espaço abaixo é para você anotar observações

Data de preenchimento do questionário: ____/____/ 2010

Nome do(a) entrevistador(a): _____

Perguntas sobre PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS

1. **ALGUMA VEZ NA VIDA SEU FILHO/A TEVE CHIADO (OU PIADO) NO PEITO?**

- Não -0 (*Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 6,7,8*)
- Sim -1

2. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO/A TEVE CHIADO (OU PIADO) NO PEITO?**

- Não -0 (*Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 6,7,8*)
- Sim -1

3. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES QUANTAS CRISES/ATAQUES DE CHIADO (OU PIADO) NO PEITO SEU FILHO(A) TEVE?**

- Nenhum -0
- 1 a 3 -1
- 4 a 12 -2
- Mais de 12 -3

4. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES QUANTAS VEZES SEU FILHO/A ACORDOU À NOITE POR CAUSA DE CHIADO (OU PIADO)?**

- Nunca se acordou com chiado -0
- Menos de uma noite por semana, quer dizer, nem todas as semanas -1
- Uma ou mais de uma noite por semana -2

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?**

- Não -0
- Sim -1

6. **SEU FILHO/A TEVE ASMA ALGUMA VEZ NA VIDA?**

- Não -0
- Sim -1

7. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES VOCÊ NOTOU CHIADO (OU PIADO) NO PEITO DE SEU FILHO/A AO RESPIRAR, DURANTE OU DEPOIS DE FAZER **EXERCÍCIO** (CORRER, JOGAR BOLA, PULAR, ETC) ?**

- Não -0
- Sim -1

8. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO/A TEM APRESENTADO **TOSSE SECA** À NOITE, QUE NÃO TENHA SIDO A TOSSE POR RESFRIADO OU GRIPE?**

- Não -0
- Sim -1

Perguntas sobre PROBLEMAS DE NARIZ

1. ALGUMA VEZ NA VIDA SEU FILHO/A TEVE ESPIRROS, QUANDO **NÃO** ESTAVA RESFRIADO(A) OU COM GRIPE?

- Não -0 (Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 5)
- Sim -1

2. NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO/A TEVE ESPIRROS, NARIZ ENTUPIDO E ESCORRENDO QUANDO **NÃO** ESTAVA RESFRIADO OU COM GRIPE?

- Não -0 (Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 5)
- 1 a 3 -1
- 4 a 12 -2
- Mais de 12 -3
-

3. NOS ÚLTIMOS 12 MESES, SEU FILHO/A TEM APRESENTADO ESTES PROBLEMAS DE NARIZ ACOMPANHADOS DE COCEIRA E LACRIMEJAMENTO NOS OLHOS?

- Não -0
- Sim -1

4. NOS ÚLTIMOS 12 MESES, SEU FILHO/A APRESENTOU ESTES PROBLEMAS DE NARIZ ASSOCIADOS COM DORES DE CABEÇA?

- Não -0
- Sim -1

5. SEU FILHO/A TEVE ALGUMA VEZ NA VIDA ALERGIA NASAL OU RINITE ALÉRGICA?

- Nenhuma -0
- 1 a 3 -1
- 4 a 12 -2
- Mais de 12 -3
- Número de vezes: _____

6. NOS ÚLTIMOS 12 MESES QUANTAS VEZES OS PROBLEMAS DE NARIZ IMPEDIRAM SEU FILHO/A DE FAZER SUAS ATIVIDADES DIÁRIAS?

- Nunca -0
- Poucas vezes -1
- Mais que pouca vezes -2
- Muito freqüentemente -3

Questionário sobre PROBLEMAS DE PELE

1. **ALGUMA VEZ NA VIDA** SEU FILHO/A APRESENTOU IRRITAÇÕES NA PELE QUE IAM E VOLTAVAM E QUE COÇAVAM, DURANDO PELO MENOS SEIS MESES?

- Sim -1
- Não -0 *(Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 7,8)*

2. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES** SEU FILHO/A APRESENTOU ESTAS IRRITAÇÕES NA PELE QUE IAM E VOLTAVAM E QUE COÇAVAM?

- Sim -1
- Não -0 *(Se a resposta foi "NÃO", passe à pergunta 7,8)*

3. **ALGUMA VEZ NA VIDA** ESTAS IRRITAÇÕES NA PELE QUE COÇAVAM APARECERAM EM ALGUM DESTES LUGARES?

Dobras dos cotovelos, ou atrás dos joelhos, ou na frente dos tornozelos, ou na dobra entre coxa e nádega, ou ao redor do pescoço, ou nos olhos ou orelhas? (perguntar sobre esses lugares mesmo que tenha respondido "em todo o corpo")

- Sim -1 *(assinalar se respondeu em pelo menos um dos lugares acima)*
- Não -0

4. **COM QUE IDADE** APARECERAM NO SEU FILHO/A, PELA PRIMEIRA VEZ, ESTAS IRRITAÇÕES NA PELE QUE COÇAVAM?

- Antes dos 2 anos -0
- 2 a 4 anos -1
- 5 anos ou mais -2

5. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES** ESTAS IRRITAÇÕES NA PELE **CHEGARAM A DESAPARECER** COMPLETAMENTE?

- Sim -1
- Não -0

6. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES** QUANTAS VEZES SEU FILHO/A TEVE QUE SE **LEVANTAR DA CAMA À** NOITE PORQUE ESTAS IRRITAÇÕES NA PELE COÇAVAM?

- Nunca nos 12 últimos meses -0
- Menos de uma noite por semana, quer dizer, nem todas as semanas -1
- Uma ou mais vezes por semana -2

7. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES**, SEU FILHO(A) SOFREU DE **PELE SECA** EM TODO O CORPO?

- Sim -1
- Não -0

8. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES** SEU FILHO TEVE ALERGIA A PICADA DE INSETOS

- Sim -1
- Não -0

9. SE RESPONDEU SIM A PERGUNTA 8

QUAL (IS) INSETO (S) ELE TEM ALERGIA _____

10. **NOS ÚLTIMOS 12 MESES** SEU FILHO TEVE A ALGUM MEDICAMENTOS

- Sim -1
- Não -0

11. ALGUMA VEZ LEVOU A CRIANÇA AO MÉDICO POR CAUSA DE DONÇA DE PELE?

- Sim -1
- Não -0

12. SEU FILHO/A TEVE ALGUMA VEZ NA VIDA ECZEMA OU DERMATITE ATÓPICA?

- Sim -1
- Não -0

(se não souber responder repita a pergunta, se continuar não sabendo, deixar em branco e dizer “vamos pular”)

Questionário sobre CHIADO E FALTA DE AR

1. NOS ÚLTIMOS 12 MESES SEU FILHO/A TEVE CANSAÇO?

- Sim -1
- Não -0

2. ALGUMA VEZ NA VIDA SEU FILHO/A ACORDOU COM FALTA DE AR?

- Sim -1
- Não -0

ATENÇÃO: faça as perguntas abaixo APENAS se a pessoa respondeu “sim” a qualquer pergunta do quadro “PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS” (página 2).

Fez as perguntas abaixo? • Sim -1

• Não (quer dizer pulou as perguntas abaixo) -0

3. NOS ÚLTIMOS 12 MESES O QUE TEM PIORADO O CHIADO DE SEU FILHO/A?

(dizer “vou citar alguns itens e você me diz se tem piorado o chiado”; marcar tantas opções quanto necessário)

- -Mudanças no tempo
- -Pólen (explicar dizendo “pozinho da flor”)
- -Estado Nervoso
- -Fumaças
- -Poeira de casa
- -Animais domésticos
- -Resfriados/gripe
- -Fumaça de cigarro
- -Comidas ou bebidas (indicar quais): _____
- -Sabonetes, sprays ou detergentes
- -Materiais de limpeza (desinfetantes, alvejantes)
- - Mal-cheiro vindo do ar (indicar causs do mal cheiro): _____
- -Outras coisas por favor, enumerar): _____
- -Todas opções acima negativas

Questionário sobre ALERGIA ALIMENTAR

1. SEU FILHO/A TEVE ALERGIA A ALGUM TIPO DE ALIMENTO OU PREPARAÇÃO NOS ÚLTIMOS 12 MESES?

() SIM -1 () NÃO -0

SE SIM, QUAIS SÃO OS ALIMENTOS /PREPARAÇÕES QUE SEU FILHO(A) TEM ALERGIA:

1) _____, 2) _____, 3) _____, 4) _____, 5) _____,
7) _____, 8) _____*

***PARA CADA ALIMENTO/PREPARAÇÃO QUE SEU FILHO(A) APRESENTAR ALERGIA ESPECIFICAR COMO ELA SE MANIFESTA:**

Alimento/Preparação	Resposta complementar
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS

Alimento/Preparação	Resposta complementar
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS
_____	1) Quanto tempo depois de comer o alimento seu filho teve a reação? (1) Mais de um dia (2) Algumas horas (3) Alguns minutos 2) A Comida foi feita em casa? (1) Sim (2) Não 3) Quando seu filho teve a reação, foi a primeira vez que ele comeu o alimento? (1) Sim (2) Não 4) Qual reação seu filho teve depois de comer o alimento ou preparação? Respiratório: (1) tosse (2) falta de ar (3) espirros (4) nariz entupido (5) chiado no peito Intestinal: (1) diarreia (2) vômitos (3) cólicas ou dor na barriga (4) enjôo/náusea Pele: (1) Coceira (2) manchas (3) vermelhidão (4) placas (5) inchaço na boca ou olhos 5) Outras pessoas da família comeram o mesmo alimento ou preparação? (1) Sim (2) Não (3) NS 6) Essa (s) pessoa (s) que comeram o alimento teve a mesma reação? (1) Sim (2) Não (3) NS

2) SEU FILHO FOI ALIMENTADO NO PEITO?

(1) Sim (2) Não (3) Não Sabe

EM CASO AFIRMATIVO RESPONDA, DURANTE QUANTO TEMPO?

(1) Menos de 3 meses (2) Menos de 6 meses (3) 6 a 12 meses (4) Mais de um ano

APARTIR DE QUAL IDADE VOCÊ ACRESCENTOU OUTROS ALIMENTOS (LEITE ARTIFICIAL, MINGAU, SUCO, PAPA, SOPA)?

(1) 0-2 meses (2) 2-4 meses (3) 5-6 meses (4) Mais de 6 meses

Questionário sobre SUA CASA

1. SEU FILHO(A) DIVIDE OU DIVIDIA QUARTO COM OUTRAS PESSOAS (CRIANÇAS OU ADULTOS)?
(*pode responder ambas respostas – agora e 1º ano de vida*)
Atualmente/agora - Durante o primeiro ano de vida- Não-

2. SEU FILHO(A) TEM OU TEVE CONTATO COM QUALQUER DOS SEGUINTE ANIMAIS DENTRO DE CASA? (*dizer “perguntar sobre alguns animais e você me diz”. Perguntar sobre animal e se atualmente/agora ou 1º ano de vida*)

Animal (quantos)	<i>(pode responder ambas respostas – agora e 1º ano de vida)</i>			
• Cachorro (...).....	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>
• Gato ()...	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>
• Galinha ()... ..	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>
• Pombos ().....	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>
• Papagaio ().....	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>
• Outros animais?	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>
• Quais? _____	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>
_____	Atualmente/agora - <input type="checkbox"/>	No 1 ano de vida- <input type="checkbox"/>	Outro momento- <input type="checkbox"/>	Não- <input type="checkbox"/>

3. A MÃE, PAI OU RESPONSÁVEL DO(A) MENINO(A) FUMA OU FUMOU? (*repetir pergunta para cada item abaixo*)

- Atualmente..... Sim -1 Não -0
- Durante o primeiro ano de vida do menino(a)... Sim -1 Não -0
- Durante a gravidez desta criança Sim -1 Não -0

4. OUTRA PESSOA, QUE NÃO A MÃE, PAI OU RESPONSÁVEL, FUMA **ATUALMENTE DENTRO** DA CASA ONDE VIVE O(A) MENINO(A)?

- Sim -1
- Não -0

5. NA CASA ONDE VIVE SEU FILHO/A **TEM AGORA** MANCHAS DE UMIDADE OU MOFO NA PAREDE OU NO TETO? (*ver definição de mofo abaixo*)

- Sim -1
- Não -0

6. NA CASA ONDE SEU FILHO/A VIVEU NO PRIMEIRO ANO DE VIDA **TINHA** MANCHAS DE UMIDADE OU MOFO NA PAREDE OU NO TETO? (*ver definição de mofo abaixo*)

- Sim -1
- Não -0

MOFO. Lesões típicas:

Mofo em parede: manchas circulares, negras ou verdes, mancha não homogênea (como tinta salpicada), em geral com halo claro no centro, mancha mais clara em volta, com ou sem relevo, tinta estufada

Mofo em madeira: manchas verdes ou negras ou cinzas, com relevo, esfarela quando tocado, madeira estufada

Lesões típicas

Mofo em parede: manchas circulares, negras ou verdes, mancha não homogênea (como tinta salpicada), em geral com halo claro no centro, mancha mais clara em volta, com ou sem relevo, tinta estufada

Mofo em madeira: manchas verdes ou negras ou cinzas, com relevo, esfarela quando tocado, madeira estufada

8. QUE TIPO DE FOGÃO SE UTILIZA OU UTILIZAVA PARA COZINHAR?

(repetir pergunta para cada momento abaixo, exemplo, “teve durante primeiro ano de vida?”)

	<u>Atualmente/agora</u>		<u>Durante o primeiro ano de vida</u>	
• Elétrico	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0
• Gás	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0
• Carvão ou lenha	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0
• Outros	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0	Sim <input type="checkbox"/> -1	Não <input type="checkbox"/> -0

ATENÇÃO: faça a pergunta 9 abaixo APENAS se a pessoa respondeu “sim” a qualquer pergunta DOS QUADROS “PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS” (página 2), “PROBLEMAS DE NARIZ” (página 3) OU “PROBLEMAS DE PELE” (página 4).

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

9. VOCÊ FEZ ALGUMA MUDANÇA NA CASA POR CAUSA DA ASMA DE SEU FILHO(A) OU PELOS PROBLEMAS ALÉRGICOS?

(Marcar as opções que parecerem corretas)

• Se desfez de animais?..... Sim -1 Não -0 Nunca teve animais -2
Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos (menor de 1 ano escreva o número 0 - zero)

• A pessoa que fuma, parou de fumar ou diminuiu o consumo de cigarro? Sim -1 Não -0 Nunca fumou -2
Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos (menor de 1 ano escreva o número 0 - zero)

• Trocou tipo de travesseiros? Sim -1 Não -0
Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos (menor de 1 ano escreva o número 0 - zero)

• Trocou tipo de roupa de cama? Sim -1 Não -0
Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos (menor de 1 ano escreva o número 0 - zero)

• Trocou o piso da casa? Sim -1 Não -0
Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos (menor de 1 ano escreva o número 0 - zero)

• Outras mudanças? Sim -1 Não -0
Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos (menor de 1 ano escreva o número 0 - zero)

Quais mudanças? _____

Questionário sobre CARACTERÍSTICAS DO LEITO E LOCAL DE DORMIR

1. NA CASA TEM COLCHÃO FORRADO DE PLÁSTICO OU COM CAPA COM MATERIAL ANTI-ALÉRGICO?

- Sim -1
- Não -0

2. NA CASA TEM TRAVESSEIRO FORRADO DE PLÁSTICO OU COM CAPA COM MATERIAL ANTI-ALÉRGICO?
- Sim -1
 - Não -0
3. ONDE A CRIANÇA (DA PESQUISA) DORME?
- Cama com colchão -0
 - Colchão sem cama -1
 - Outro -2: _____
4. COM QUE FREQUÊNCIA TROCA A ROUPA DE CAMA(OU DE ONDE A CRIANÇA DORME) (*criança da pesquisa*)?
- Mais de uma vez por semana.... -0
 - Toda semana..... -1
 - 15 em 15 dias..... -2
 - Mês em mês..... -3
 - Não se aplica/outro/não sabe.... -9
5. COM QUE FREQUÊNCIA REALIZA ESTES CUIDADOS COM O LUGAR ONDE A CRIANÇA DORME (*criança da pesquisa*)?

(*pode marcar mais de uma opção*)

	Frequência					
	Todos os dias	Toda semana	Todo mês	De 6/6 meses	1 vez/ano	Não se Aplica/outro/não sabe
5.1 Põe ao sol	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9
5.2 "Bate" a poeira	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9
5.3 Aspira o pó	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9
5.3 Lava	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9

6. COM QUE FREQUÊNCIA REALIZA ESTES CUIDADOS COM O (OS) TRAVESSEIRO(S) DO LUGAR ONDE A CRIANÇA DORME (*criança da pesquisa*)?

(*pode marcar mais de uma opção*)

	Frequência					
	Todos os dias	Toda semana	Todo mês	De 6/6 meses	1 vez/ano	Não se Aplica/outro/não sabe
6.1 Põe ao sol.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9
6.2 "Bate" a poeira	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9
6.3 Aspira o pó.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9
6.4 Lava.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9

7. COM QUE FREQUÊNCIA REALIZA ESTES CUIDADOS COM O LOCAL (QUARTO) ONDE DORME A CRIANÇA (*da pesquisa*)?

(*pode marcar mais de uma opção*)

CUIDADO COM O LOCAL ONDE DORME	Frequência					
	Todos os dias	Toda semana	Todo mês	De 6/6 meses	Não / Nunca	Não se Aplica/outro/não sabe
7.1 Varre	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9
7.2 Passa pano úmido no chão.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9

- 7.3 Passa pano úmido na parede... 0 1 2 3 4 9
- 7.4 Aspira o pó..... 0 1 2 3 4 9

8. OS CUIDADOS COM O LOCAL (QUARTO) ONDE DORME A CRIANÇA FORAM ADOTADOS PARA (marcar apenas uma opção) (Se respondeu SIM a uma das opções da pergunta 7 acima)

- Limpeza de rotina em todos os quartos..... -0
- Apenas para os leitos de pessoas alérgicas -1
- Outro -2 (especificar) _____
- As respostas 0,1,2 acima foram negativas -9

9. PRESENÇA DE ROEDORES NA CASA

Todos os dias	Toda semana	Todo mês	De 6/6 meses	Não / Nunca	Não se Aplica/outro/não sabe
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9

10. PRESENÇA DE BARATAS NA CASA

Todos os dias	Toda semana	Todo mês	De 6/6 meses	Não / Nunca	Não se Aplica/outro/não sabe
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 9

11. AGLOMERAÇÃO NA CASA

- Quantas pessoas moram na casa: ()
- Quantos irmãos: ()
- Quantos irmãos mais velhos ()



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, Canela – Hospital Universitario Professor Edgard Santos, 1º andar
Cep: 40 110-160 – Salvador-Bahia telefax.: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepimco.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 013/2010

Registro CEP.004/2010. (Este número, bem como o do Parecer acima, devem ser citados nas correspondências referentes 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 aerolérgenos e presença de IgE sérica contra os principais alérgenos detectados nos TPCs. Determinar fatores ambientais de risco (prevalência de parasitose intestinais, de infecção por *Toxocara 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, distancia 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 FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar
Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telefax: (71) 3283-8043 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepemco.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 punção 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 qui² e as associações entre as variáveis estudadas e os desfechos serão analisadas por regressão logística univariada e multivariada. Após descrição de procedimentos “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. Referências Bibliográficas rica em citações consolidadas, consentâneas e atualizadas.

Considerações. Protocolo dentro das disposições vigentes, com respeito aos Princípios Principialistas. “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.**

ABR/2010

Salvador, 14 de Abril de 2010

M-02

Recebido em:
26 / 04 / 2010
Ass.: *E. J. J. J.*

Antônio dos Santos Barata
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 (â) 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).



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
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>