

Patrícia Borchardt Bolson

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A RISCOS AMBIENTAIS E
DERMATITE ATÓPICA EM CRIANÇAS**

Dissertação apresentada à Universidade de
Caxias do Sul, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2019

Patrícia Borchardt Bolson

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A RISCOS AMBIENTAIS E
DERMATITE ATÓPICA EM CRIANÇAS**

Dissertação apresentada à Universidade de
Caxias do Sul, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Emerson Rodrigues da Silva

Caxias do Sul

2019

Borchardt Bolson, Patrícia

Associação entre exposição a fatores de risco ambientais e dermatite atópica./ Patrícia Borchardt Bolson – Caxias do Sul, 2019.

vi, 24f

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Caxias do Sul. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Association between exposure to environmental risk factors and atopic dermatitis:

1. dermatite atópica
2. eczema
3. poluição ambiental
4. exposição ambiental

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A RISCOS AMBIENTAIS E DERMATITE ATÓPICA

Patrícia Borchardt Bolson

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Saúde Materno-infantil

Caxias do Sul, 22 de agosto de 2019.

Banca Examinadora:

Dra. Juliana Catucci Bozza
UFRGS

Dr. Nilva Lúcia Rech Stédile
UCS

Dr. Vandrea Carla de Souza
UCS

Dr. Emerson Rodrigues da Silva
UCS
Orientador

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. DR. ASDRUBAL FALAVIGNA

Patrícia Borchardt Bolson

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A RISCOS AMBIENTAIS E
DERMATITE ATÓPICA EM CRIANÇAS**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Emerson Rodrigues da Silva

Banca examinadora:

Prof. Dra. Juliana Catucci Boza

Prof. Dra. Nilva Lúcia Rech Stedile

Prof. Dra. Vandrea Carla de Souza

Dedicatória

À minha avó Vilma Antonioli Borchardt (*in memoriam*) pelos ensinamentos de coragem e determinação. Por sempre acreditar nas minhas capacidades e sempre vibrar com as minhas conquistas. Admiração e amor eternos.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Emerson por partilhar seus conhecimentos com dedicação e paciência e me guiar com excelência durante todo o processo.

À Universidade de Caxias do Sul, por me proporcionar a incrível vivência de ser professora e ao mesmo tempo aluna, facilitando o acesso ao conhecimento.

Aos professores do Mestrado em Ciências da Saúde pelos ensinamentos e exemplos inspiradores.

Aos alunos Maria Paula Sandri Facchin, Marina Dufloth Santin, Fernanda Romani e Eduardo Caberlon e a residente de pediatria Gabriela Balbinot por toda a ajuda na coleta de dados e montagem do banco de dados, além da participação nos atendimentos do ambulatório.

Ao coordenador do CECLIN (Centro Clínico da UCS) José Teixeira Henrique por tornar possível a abertura do ambulatório de dermatite atópica e por conseguir realizar todas as demandas necessárias para que essa pesquisa se tornasse realidade.

Aos colegas do mestrado, por tornarem esta jornada mais leve e divertida, especialmente a Paula, Sandie, Priscila e Mariana por se tornarem amigas dividindo angústias e alegrias.

Aos pacientes e familiares que colaboraram com a pesquisa e que me ensinam tanto diante do sofrimento que a rotina com dermatite atópica impõe.

Aos meus pais e meu irmão por sempre me incentivarem e me apoiarem em todos os meus desafios. Por serem meus exemplos de dedicação e de honestidade.

Ao meu esposo Diogo, pelo apoio e incentivo e por me mostrar uma maneira diferente de encarar as dificuldades.

Ao meu filho Pedro, por me transformar em uma pessoa melhor, por tornar os momentos difíceis muito mais leves, por tornar minha vida muito mais alegre. No seu olhar ingênuo e feliz é onde eu encontro a paz e o amor que me dão forças para encarar os desafios.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERÊNCIAS	6
3. ARTIGO	11
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	26
5. ANEXOS	27

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica, recidivante, caracterizada por lesões eczematosas, pruriginosas que podem acometer todo o corpo. Histórias pessoal e familiar de outras doenças atópicas como asma e rinite estão comumente associadas.(1) Por se tratar de condição crônica, a DA pode causar uma série de limitações que impactam negativamente na qualidade de vida das crianças, como a piora na qualidade do sono, a redução da capacidade de concentração e, conseqüentemente, a piora do desempenho escolar além de gerar situações de sofrimento psíquico em função de estigmatização e *bullying*.(2, 3)

A DA afeta cerca de 20% das crianças e 3% dos adultos.(4) A patogenia desta doença crônica é heterogênea, complexa e multifatorial, influenciada por fatores genéticos, imunológicos e ambientais.(5) Mutações hereditárias ou adquiridas nas proteínas da barreira cutânea (como a filagrina) são consideradas os fatores primordiais para o desenvolvimento da doença.(5-7)

Um dos aspectos mais obscuros em relação à DA é o aumento de sua incidência nas últimas décadas, que vem acompanhando o aumento de praticamente todas as doenças atópicas.(8) O International Study of Asthma e Allergy in Childhood (ISAAC) coletou dados de 2 milhões de crianças em 106 países e demonstrou aumento de DA em países em desenvolvimento, principalmente em crianças entre 6-7 anos.(9) Uma recente revisão sistemática de 69 estudos confirmou que a DA é um "fenômeno mundial", e que há um aumento significativo da doença em países subdesenvolvidos da África e Leste da Ásia.(4)

Além do aumento da incidência da DA, estudos indicam uma redução na prevalência de DA em populações rurais quando comparadas a populações urbanas, o que parece reforçar a chamada "teoria da higiene" que postula que uma menor exposição a antígenos (pelo uso de vacinas, antibióticos, antiparasitários, e melhora das condições gerais de higiene e saneamento) causa desregulação e hiperativação do sistema imune com predomínio da resposta linfocitária do tipo Th2, exacerbando a resposta alérgica.(10) Uma revisão sistemática de 2010 concluiu que há risco maior de eczema em áreas urbanas em comparação com áreas rurais.(11) A análise desses dados sugere haver um papel importante de fatores ambientais no mecanismo patogênico da DA, juntamente com fatores genéticos e imunológicos.(12)

Outra possibilidade plausível para esse aumento verificado na prevalência da doença é a crescente exposição a poluentes ambientais nos cenários urbanos, como a exposição à poluição do ar, resíduos químicos e sólidos.(13) Há crescente evidência de que a poluição do ar pode agir como importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento da dermatite atópica. Entretanto, várias questões permanecem sem resposta, como, por exemplo, a identificação dos principais agentes que desencadeiam DA, a intensidade da exposição necessária para induzir alterações patofisiológicas, os fatores que determinam a suscetibilidade individual e o mecanismo exato pelo qual os poluentes afetam a barreira cutânea e o *status* imunológico.(14)

Recentes evidências mostram que a interação dos poluentes na pele é muito mais intensa do que se pensava.(15) Estudos sugerem que moléculas como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, PM (matéria particulada) e ftalatos podem penetrar a barreira cutânea, causando inflamação, demonstrando efeitos prejudiciais na pele e em outros órgãos por absorção sistêmica.(15, 16)

Vários estudos têm revelado a relação entre alguns fatores de risco ambientais e dermatite atópica, focando em poluentes ou fatores de risco específicos. Quanto aos fatores de risco *indoor* há evidências de que morar em casa de construção recente, casas que tenham papéis de parede de PVC (polivinil cloreto) ou exposição a tabagismo passivo tem correlação com sintomas de dermatite atópica.(17-19) (Optou-se aqui pelo uso do original em inglês "*indoor*" pois o termo "domiciliar" não abrange adequadamente as exposições em ambientes como a escola, que pode ter efeito cumulativo com aquelas intradomiciliares.) Quanto aos fatores externos, há vários estudos, mas os resultados ainda são controversos. Um dos poluentes mais estudado é a PM que consiste em uma mistura heterogênea de partículas sólidas e líquidas suspensas no ar, provenientes principalmente de poeiras de construções e queima de combustíveis.(20) A associação da PM com dermatite atópica ainda é incerta. Um estudo sul-coreano com 41 crianças de 8 a 12 anos encontrou associação entre prurido intenso e concentração diária de PM no ambiente.(21) Dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂) e óxido sulfúrico (SO₃) foram associados com altas taxas de eczema, enquanto nitrato (NO₃), monóxido de carbono (CO), PM_{2,5} (2,5 micra) e PM₁₀ (10 micra) foram inversamente associados com prevalência de eczema.(22) Altos níveis de arsênio, níquel, vanádio e PM_{2,5} foram associados com aumento de eczema,

enquanto cádmio, cobre e potássio foram inversamente associados com eczema.(22) Outro estudo sul-coreano apontou associação entre DA e poluição relacionada a tráfego. As crianças que moram em áreas próximas a rodovias grandes e com tráfego intenso tem maior risco de desenvolver eczema atópico e este efeito é aumentado em áreas de baixo nível socioeconômico.(23) Em contrapartida, uma revisão sistemática de 2017 não encontrou significância estatística entre aumento dos níveis de PM e doenças cutâneas.(24)

Sabe-se que os componentes dos combustíveis como gasolina e diesel podem provocar dermatoses ocupacionais em trabalhadores de postos de gasolina.(25) Porém, não existem dados sobre a relação entre proximidade a estes produtos e efeito na pele de crianças. Há diversos estudos sugerindo a possível relação de compostos derivados da queima de combustíveis com desenvolvimento de atopia(26), porém, aparentemente, nenhum estudo avaliou a exposição a estes combustíveis antes da queima, como a proximidade a postos de gasolina, por exemplo, e a relação com dermatite atópica.

Quanto ao uso de inseticidas, há somente um estudo que apresentou relação entre uso de inseticidas e aumento da prevalência de doenças alérgicas.(27) Um estudo japonês não encontrou relação entre concentração de organoclorados no leite materno e prevalência de doenças atópicas em mulheres adultas.(28) Não foram identificados estudos específicos sobre a relação de inseticidas e dermatite atópica.

Há evidência de que exposição à umidade e mofo está associada com eczema.(17) Reações cutâneas tem sido descritas após exposição a mofo, como por exemplo xerose, prurido e dermatite, mas não está claro se estas reações podem ser interpretadas como reações imunológicas ao mofo intra domiciliar.(29) Um estudo japonês encontrou relação entre dermatite atópica e mofo visível em casa.(30) Outro estudo realizado em crianças de Porto Rico encontrou associação entre mofo dentro de casa com aumento do risco de dermatite atópica com testes cutâneos reativos a aeroalérgenos.(31)

As relações descritas na literatura até agora são conflitantes, possivelmente devido à difícil caracterização das múltiplas exposições ao longo do tempo.(7) Os modelos que estudam saúde ambiental apresentam limitações, não havendo um único método sensível e específico que possa ser usado para caracterizar exposição ambiental de modo geral. Vários poluentes concorrem para causar desfechos de

saúde e na maioria das vezes essas exposições não são percebidas pelos pacientes ou seus responsáveis. Tradicionalmente, os estudos de saúde ambiental procuram avaliar a exposição a um determinado poluente procurando desfechos de saúde. Existem biomarcadores que podem ser usados a fim de detectar a exposição a poluentes específicos, mas esses precisam ser identificados localmente como relevantes antes de serem medidos. Outra abordagem utilizada é avaliar a exposição não a um poluente, mas a uma circunstância de risco, como habitar próximo a sítios de resíduos, por exemplo.(32) No entanto, ambas abordagens (poluente-específica ou risco-específico) falham ao considerar toda a gama de exposições a que um indivíduo possa estar exposto.

Os profissionais de saúde em muitos países, especialmente os países em desenvolvimento, carecem de treinamento do reconhecimento clínico, gestão e prevenção de doenças ligadas ao meio ambiente. Poucos médicos obtêm rotineiramente informações sobre a casa, a escola ou o playground como parte da história demográfica e social.(33) Realizar uma anamnese que avalie exposições ambientais é uma maneira na qual os profissionais de saúde podem reconhecer, avaliar, controlar e prevenir as doenças relacionadas com o meio ambiente em crianças.(33) Vários estudos sugerem a relação DA e fatores de risco ambientais mas desconhece-se estudo brasileiro que tenha avaliado quais exposições específicas estão associadas à DA em crianças.

A Anamnese Ambiental Pediátrica é uma ferramenta preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que avalia os possíveis fatores de risco ambientais a que a criança está exposta. Ela não tem papel de confirmar ou determinar inequivocamente exposições ambientais, mas proporcionar uma ideia de quais exposições são relevantes em um determinado meio e que devem ser focadas através de métodos confirmatórios em estudos subsequentes.(34)

Este trabalho pretende investigar a associação entre dermatite atópica e fatores de risco ambientais em uma cidade industrializada do sul do Brasil, através de uma anamnese ambiental, adaptada para tentar identificar poluentes no meio em que a criança está exposta. Desta forma pretende-se entender se há relação entre desenvolvimento de dermatite atópica com a exposição a poluentes, além da caracterização dessa exposição. Os resultados obtidos também fornecerão importantes informações para os profissionais de saúde e gestores tomarem decisões baseadas em dados concretos.

2 REFERÊNCIAS

1. Mancini ASPaAJ. Hurwitz - Dermatologia Pediátrica - Tratado de Doenças da Pele na Infância e Adolescência. Terceira Edição ed2009.
2. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm.* 2002 Sep-Oct;8(5):333-42. PubMed PMID: 14613399.
3. Manzoni AP, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi AR, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *An Bras Dermatol.* 2012 May-Jun;87(3):361-8. PubMed PMID: 22714749.
4. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One.* 2012;7(7):e39803. PubMed PMID: 22808063. Pubmed Central PMCID: 3394782.
5. Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerlov P. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open.* 2018 Nov 2;1(7):e184145. PubMed PMID: 30646341. Pubmed Central PMCID: 6324394.
6. Cestari SdCP. Dermatologia Pediátrica. 1st ed. São Paulo2012. 698 p.
7. Antunes AA. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2017.

8. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of A, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Apr;121(4):947-54 e15. PubMed PMID: 18155278.
9. ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 2011. Available: <http://isaac.auckland.ac.nz> [accessed Maio 2019].
10. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017 Sep 19;18(10):1076-83. PubMed PMID: 28926539.
11. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):964-73. PubMed PMID: 20331459.
12. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:2450605. PubMed PMID: 31119157. Pubmed Central PMCID: 6500695.
13. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan;13(1):15-26. PubMed PMID: 27417220. Pubmed Central PMCID: 5216178.
14. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Nov;134(5):993-9; discussion 1000. PubMed PMID: 25439225.
15. Svoboda E. When skin's defence against pollution fails. *Nature*. 2018 Nov;563(7732):S89-S90. PubMed PMID: 30464281.
16. Jin SP, Li Z, Choi EK, Lee S, Kim YK, Seo EY, et al. Urban particulate matter in air pollution penetrates into the barrier-disrupted skin and produces ROS-

dependent cutaneous inflammatory response in vivo. *J Dermatol Sci*. 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29731195.

17. Xu F, Yan S, Zheng Q, Li F, Chai W, Wu M, et al. Residential Risk Factors for Atopic Dermatitis in 3- to 6-Year Old Children: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 May 27;13(6). PubMed PMID: 27240388. Pubmed Central PMCID: 4923994.

18. Kim J, Kim H, Lim D, Lee YK, Kim JH. Effects of Indoor Air Pollutants on Atopic Dermatitis. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Dec 9;13(12). PubMed PMID: 27941696. Pubmed Central PMCID: 5201361.

19. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1119-25 e1. PubMed PMID: 27542586. Pubmed Central PMCID: 5216172.

20. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment international*. 2015 Jan;74:136-43. PubMed PMID: 25454230.

21. Song S, Lee K, Lee YM, Lee JH, Lee SI, Yu SD, et al. Acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis. *Environ Res*. 2011 Apr;111(3):394-9. PubMed PMID: 21367405.

22. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Aug;27(5):478-85. PubMed PMID: 26842875.

23. Yi SJ, Shon C, Min KD, Kim HC, Leem JH, Kwon HJ, et al. Association between Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Prevalence of Allergic Diseases in Children, Seoul, Korea. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4216107. PubMed PMID: 29057259. Pubmed Central PMCID: 5615949.

24. Ngoc LTN, Park D, Lee Y, Lee YC. Systematic Review and Meta-Analysis of Human Skin Diseases Due to Particulate Matter. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 25;14(12). PubMed PMID: 29186837. Pubmed Central PMCID: 5750877.
25. Al-Ayyadhi N, Akhtar S. Prevalence and Risk Factors Associated with Self-Rated Morbidities Among South Asian Migrant Gas Station Workers in Kuwait. *J Immigr Minor Health*. 2018 Dec;20(6):1324-31. PubMed PMID: 29362946.
26. Kim K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis. *Toxicol Res*. 2015 Jun;31(2):89-96. PubMed PMID: 26191377. Pubmed Central PMCID: 4505354.
27. Mehanna N, Mohamed N, Wordofa M, Abera D, Mesfin A, Wolde M, et al. Allergy-related disorders (ARDs) among Ethiopian primary school-aged children: Prevalence and associated risk factors. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204521. PubMed PMID: 30252916. Pubmed Central PMCID: 6155548.
28. Miyake Y, Tanaka K, Masuzaki Y, Sato N, Ikeda Y, Chisaki Y, et al. Organochlorine concentrations in breast milk and prevalence of allergic disorders in Japanese women. *Chemosphere*. 2011 Oct;85(3):374-8. PubMed PMID: 21802112.
29. Hurrass J, Heinzow B, Aurbach U, Bergmann KC, Bufe A, Buzina W, et al. Medical diagnostics for indoor mold exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Apr;220(2 Pt B):305-28. PubMed PMID: 27986496.
30. Ukawa S, Araki A, Kanazawa A, Yuasa M, Kishi R. The relationship between atopic dermatitis and indoor environmental factors: a cross-sectional study among Japanese elementary school children. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013 Oct;86(7):777-87. PubMed PMID: 22955908.
31. Yang G, Han YY, Forno E, Acosta-Perez E, Colon-Semidey A, Alvarez M, et al. Under-diagnosis of atopic dermatitis in Puerto Rican children. *World Allergy Organ J*. 2019;12(1):100003. PubMed PMID: 30937128. Pubmed Central PMCID: 6439410.

32. Dumcke TS, Benedetti A, Selistre LDS, Camardelo AMP, Silva ERD. Association between exposure to urban waste and emotional and behavioral difficulties in schoolchildren. *Jornal de pediatria*. 2019 Feb 26. PubMed PMID: 30817895. Epub 2019/03/01. eng.

33. Sunyach C, Antonelli B, Tardieu S, Marcot M, Perrin J, Bretelle F. Environmental Health in Perinatal and Early Childhood: Awareness, Representation, Knowledge and Practice of Southern France Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Oct 15;15(10). PubMed PMID: 30326668. Pubmed Central PMCID: PMC6211056. Epub 2018/10/18. eng.

34. Saúde OMD. WHO; 2008 [cited 2019 11/7/2019]. Anamnese Ambiental Pediátrica]. Available from: http://www.who.int/ceh/capacity/v1_anamnese_ambiental_pediatria.pdf?ua=1.

3 ARTIGO

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A RISCOS AMBIENTAIS E DERMATITE ATÓPICA EM CRIANÇAS

RESUMO

Introdução e justificativa: A dermatite atópica é uma doença que afeta até 20% das crianças e se caracteriza por lesões eczematosas, pruriginosas e é influenciada por fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Esta dermatose pode ser exacerbada por exposições ambientais, embora ainda não se saiba qual a extensão do impacto do ambiente sobre esta doença, o tipo de exposição local a qual as crianças estão mais próximas e nem quais desses fatores induzem ou pioram a doença.

Objetivos: avaliar as exposições ambientais mais frequentes associadas à dermatite atópica em crianças afetadas pela doença em um ambulatório de referência.

Metodologia: estudo de caso-controle, avaliando dois grupos de crianças pareadas por idade, de 1 aos 12 anos, através de anamnese focada em aspectos ambientais, baseada em documento proposto pela Organização Mundial da Saúde. O diagnóstico de dermatite atópica foi feito por uma especialista em dermatologia através de critérios preconizados pela Academia Americana de Dermatologia. As principais exposições ambientais foram comparadas nos dois grupos buscando associação entre esses riscos ambientais e dermatite atópica.

Resultados: Foram avaliadas 93 crianças, 44 do grupo com dermatite atópica e 49 do grupo controle. Os 2 grupos foram semelhantes nas principais variáveis demográficas. Crianças que habitavam próximas a postos de combustível apresentaram um *Odds Ratio* ajustado de 9,7 (IC95% 2,3-39,6; $p=0,02$) para dermatite atópica. Para presença de mofo visível na casa o OR ajustado foi de 7,2 (IC95% 2,2-22,9; $p<0,01$.) Já crianças que tiveram a casa dedetizada nos últimos 12 meses apresentaram menos dermatite atópica (OR 0,12 - IC95% 0,02-0,58; $p<0,01$). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a fábricas, oficinas, tráfego intenso, plantação com agrotóxico, esgoto a céu aberto e reciclagem de resíduos próximo a casa.

Conclusão: os resultados deste estudo mostraram que os pacientes com dermatite atópica apresentaram mais proximidade a postos de gasolina, mais mofo dentro de casa e menor frequência de dedetização em casa.

Palavras-chaves: dermatite atópica, eczema, poluição ambiental, exposição ambiental

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica, recidivante, caracterizada por lesões eczematosas, pruriginosas e é comumente associada a outras doenças atópicas, como asma e rinite alérgica. A DA afeta 20% das crianças e cerca de 3% dos adultos e é influenciada por fatores genéticos, imunológicos e ambientais. É decorrente de defeito da barreira cutânea com inflamação secundária.(1) Por se tratar de condição crônica, a DA causa uma série de limitações que impactam negativamente na qualidade de vida das crianças, como piora na qualidade do sono, redução da capacidade de concentração e, conseqüentemente, piora do desempenho escolar além de gerar situações de sofrimento psíquico em função de estigmatização e bullying.(2,3) Um dos aspectos mais obscuros em relação à DA é o aumento de sua incidência nas últimas décadas, que vem acompanhando o aumento de praticamente todas as doenças atópicas.(4) Além desse aumento, estudos mostram uma redução na prevalência de DA em populações rurais quando comparadas à populações urbanas, o que parece reforçar a chamada "teoria da higiene" que postula que uma menor exposição a antígenos (pelo uso de vacinas, antibióticos, antiparasitários, e melhora das condições gerais de higiene e saneamento) leva o sistema imune à desregulação e à hiperativação, com um predomínio da resposta linfocitária do tipo Th2, levando à resposta alérgica.(5) A outra possibilidade plausível para esse aumento verificado na prevalência da doença é a crescente exposição a poluentes ambientais nos cenários urbanos, como a exposição à poluição do ar, produtos industrializados, resíduos químicos e sólidos.(6) Os profissionais de saúde em muitos países, especialmente os países em desenvolvimento, carecem de treinamento do reconhecimento clínico, gestão e prevenção de doenças ligadas ao meio ambiente. Poucos médicos obtêm rotineiramente informações sobre a casa, a escola ou o playground como parte da

história demográfica e social.(7) Realizar uma anamnese que avalie exposições ambientais é uma maneira na qual os profissionais de saúde podem reconhecer, avaliar, controlar e prevenir as doenças relacionadas com o meio ambiente em crianças.(7, 8) Vários estudos sugerem a relação DA e fatores de risco ambientais mas de nosso conhecimento nenhum estudo brasileiro avaliou quais exposições específicas estão associadas à DA em crianças.

As relações descritas na literatura até agora são conflitantes, possivelmente devido à difícil caracterização das múltiplas exposições ao longo do tempo.(1) Vários poluentes concorrem para causar desfechos de saúde e na maioria das vezes essas exposições não são percebidas pelos pacientes ou seus responsáveis. No estudo da saúde ambiental existem biomarcadores que podem ser usados a fim de detectar a exposição a poluentes específicos, mas esses precisam ser identificados localmente como relevantes antes de serem medidos, sob pena de apresentarem falsos negativos o que por sua vez, pode gerar uma segurança ambiental imprópria. Não existe um instrumento padronizado que contemple todas as exposições ambientais pois isso é impossível, pela complexidade de exposições, sua continuidade e interações. Não há um escore de exposição ambiental e por isso, não há um instrumento específico que avalie de modo completo e inequívoco o grau de exposição a risco à saúde oriundo do ambiente. A Anamnese Ambiental Pediátrica é uma ferramenta preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que avalia os possíveis fatores de risco ambientais que a criança está exposta.(7) Ela não tem papel de confirmar ou determinar inequivocamente exposições ambientais, mas proporcionar uma ideia de quais exposições são relevantes em um determinado meio e que devem ser focadas através de métodos confirmatórios em estudos subsequentes. Até o momento, na literatura não se conhece estudo que tenha utilizado essa proposta de anamnese para avaliar, especificamente, crianças com dermatite atópica.

Este trabalho pretende investigar a associação entre dermatite atópica e fatores de risco ambientais em uma cidade industrializada do sul do Brasil, através de uma anamnese ambiental, adaptada para tentar identificar poluentes no meio em que a criança está exposta. Desta forma pretende-se entender se há relação entre desenvolvimento de dermatite atópica com a exposição a poluentes, além da caracterização dessa exposição.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO: Estudo de caso-controle.

POPULAÇÃO ESTUDADA: A amostra teve como critérios de inclusão crianças entre 1 a 12 anos de idade, com diagnóstico de dermatite atópica avaliadas por médica dermatologista pelos critérios da Academia Americana de Dermatologia (9). O critério de alocação das crianças foi ordem de chegada ao serviço, uma vez observado o diagnóstico. O grupo controle foi formado por crianças sem alterações dermatológicas que fazem acompanhamento pediátrico rotineiro no mesmo serviço ou em Unidades Básicas de Saúde de onde as crianças são referenciadas. Foi feito pareamento entre os grupos por gênero e idade. Na seleção dos pacientes do grupo controle considerou-se, para pareamento de idade, um intervalo de um ano a menos até um ano a mais em relação ao paciente caso correspondente. O critério de exclusão para todos os grupos foi crianças trazidas por responsáveis que não tinham condições de informar acerca dos últimos meses de vida da criança.

CÁLCULO DA AMOSTRA: Baseado em um pequeno estudo piloto, estimou-se uma proporção de 70% das crianças com dermatite atópica apresentando alguma exposição ambiental e cerca de 40% das crianças do grupo controle apresentando exposição ambiental positiva, com um poder estatístico de 80% e um erro alfa de 5%, o tamanho da amostra encontrado foi de 33 crianças em cada grupo. Dado o ineditismo do estudo e as estimativas serem baseadas em uma amostra piloto pequena, além de prever-se 10% de perdas por eventuais inconsistências de dados, foram adicionados 20% a mais de participantes em cada grupo, com um total de 40 em cada grupo.

PROCEDIMENTOS: As crianças com dermatite atópica foram atendidas em consulta médica no ambulatório de dermatologia do Centro Clínico da UCS. As crianças e os pais foram submetidos a uma anamnese ambiental sobre fatores de risco ambiental a que a criança está ou esteve exposta. As crianças do grupo controle foram submetidas a 3 perguntas para exclusão de eczema (ISAAC).(10) O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul. Foi obtido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos pais ou responsáveis após esclarecimento sobre o estudo. As crianças avaliadas como tendo compreensão suficiente também foram convidadas a preencher um termo de assentimento.

VARIÁVEIS: A anamnese ambiental avaliou possíveis fatores de riscos ambientais que a criança possa estar exposta. Foi questionado sobre presença próximo à casa e escola de fábricas/indústrias, postos de gasolina, tráfego intenso, reciclagem de lixo, plantações com agrotóxico, oficina mecânica entre outros. Além disso, foi questionado sobre problemas no pré-natal, renda familiar, exposição a tabagismo, escolaridade da mãe. Por não haver um escore de exposição ambiental descrito na literatura, a exposição ambiental foi caracterizada como a resposta positiva do responsável a pelo menos uma das perguntas sobre os fatores de risco no questionário.

DEFINIÇÃO DE DERMATITE ATÓPICA: O diagnóstico de DA é essencialmente clínico através da anamnese e exame clínico. Foram utilizados os critérios da Academia Americana de Dermatologia. (9) A DA foi definida pela presença de 2 critérios essenciais obrigatórios que puderam ser reforçados por um ou mais dos critérios relevantes. Sinais associados foram usados pela profissional especialista que fez o diagnóstico e sinais de exclusão eliminaram o diagnóstico. Os sinais estão demonstrados na tabela 1:

Tabela 1: Critério diagnósticos de dermatite atópica*

<i>Critérios diagnósticos de Dermatite Atópica (AAD)</i>	
Sinais essenciais (<i>devem estar presentes</i>)	
<ul style="list-style-type: none"> • Prurido • Eczema (agudo, subagudo ou crônico) com morfologia e distribuição típicas; crônico ou recidivante 	
Sinais relevantes	
<ul style="list-style-type: none"> • Início precoce • Atopia (história pessoal ou familiar) • Xerose (pele seca) 	
Sinais associados	
<ul style="list-style-type: none"> • Resposta vascular atípica (palidez, dermografismo branco) • Ceratose pilar, pitíriase alba, hiperlinearidade palmar, ictiose • Alterações oculares e perioculares • Outras alterações regionais (alterações periorais, periauriculares) • Liquenificação, acentuação folicular, lesões pruriginosas 	
Condições de exclusão	
Escabiose	Psoríase
Dermatite Seborréica	Dermatoses por fotossensibilidade
Dermatite de contato (alérgica, irritativa)	Doenças por deficiência imunológica
Ictiose	Eritrodermia por outras causas
Linfoma cutâneo de células T	

*Academia Americana de Dermatologia

ANÁLISE ESTATÍSTICA: foram utilizados os testes qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, o teste t de Student para comparação dos grupos das variáveis contínuas com distribuição normal e o Teste de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Para avaliar a relação entre as variáveis preditoras (exposição ambiental) e o desfecho (dermatite atópica), foi usado modelo de regressão logística, aplicando-se o método *Stepwise Forward* não condicional para seleção daquelas com significância estatística, e removendo as menos relevantes em função da razão de verossimilhança. Para as variáveis independentes com forte associação entre si, utilizou-se no modelo apenas uma delas, ou seja, aquela com início do fator de risco mais precoce, e maior Odds Ratio não ajustado em relação à variável dependente. Adotou-se o nível de significância de 0,05. Para análise estatística foi utilizado o software “R” versão 3.5.2.

RESULTADOS

Foram avaliadas 93 crianças, 44 do grupo com dermatite atópica e 49 do grupo controle. A tabela 1 mostra as características gerais dos grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas principais variáveis demográficas. De um modo geral, a dermatite atópica mostrou afetar predominantemente crianças pequenas o que demonstra a precocidade do início da DA em nossa população.

O grupo de crianças com DA apresentou também mais relatos de asma ou chiado no peito, reforçando a característica atópica do grupo de casos, sendo que houve mais do que o dobro de crianças com chiado e asma no grupo de DA do que no grupo controle.

Na avaliação global, todas as crianças estudadas apresentaram pelo menos um fator de risco ambiental dentre aqueles investigados, caracterizando uma alta carga ambiental sobre as comunidades avaliadas.

Tabela 1: Características das crianças dos dois grupos (com dermatite atópica e controles).

Variáveis	Dermatite (n=44)	Controles (N=49)	p
Idade (em meses)*	68 (36)	72 (43)	0,60
Sexo masculino (%)	22 (50)	23 (47)	0,70
Peso nascimento (em gramas)*	2967 (577)	3081 (660)	0,40
Semanas de Gestação**	39 (38-40)	39 (38-40)	0,09
Número de irmãos	1 (1)	1 (1)	0,50
Chiado ou asma alguma vez na vida n(%)	29 (78)	15 (33)	<0,01
Renda familiar (em R\$/mensais)**	2250 (1425 – 3000)	1600 (990 – 2000)	0,20
Escolaridade materna < 9 anos n(%)	32 (86)	34 (74)	0,20
Tempo morando no local (em meses)**	28 (12 – 57)	48 (12-72)	0,50

*média (\pm DP); **mediana(IQ₂₅₋₇₅)

Na análise univariada, os pacientes com dermatite atópica tiveram mais postos de gasolina próximo à casa ($p<0,01$), mais mofo ou fungos visíveis na casa ($p<0,01$) e menos dedetização em casa dos últimos 12 meses ($p=0,02$) em comparação ao grupo controle.(tabela 2) As crianças com DA frequentaram mais creche do que os controles ($p=0,01$). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a fábricas, oficinas, tráfego intenso, plantação com agrotóxicos, esgoto a céu aberto e reciclagem de resíduos próximo a casa. Não foi possível analisar a relação com pesticidas por se tratar de população urbana sem exposição direta a agrotóxicos. Também não houve diferença quanto a reforma na casa nos últimos 12 meses e uso de repelentes. Aleitamento materno por 6 meses foi semelhante entre os grupos e tabagismo materno na gestação foi mais frequente no grupo controle, apesar de não ser estatisticamente significativo ($p=0,06$). Os pacientes do grupo controle relataram mais odor frequente de fumaça em casa ($p=0,02$).

Tabela 2: Fatores de risco ambiental para dermatite atópica

Variáveis n(%)	Dermatite n=44(%)	Controles n=49(%)	p
Frequentou creche alguma vez	29(65)	24(49)	0,01
Aleitamento materno por 6 meses	24(54)	22(45)	0,10
Tabagismo materno na gestação	1 (2)	7 (14)	0,06
Animais atualmente na casa	27 (61)	31 (63)	0,60
Tabagismo atual na casa	13 (30)	19 (39)	0,60
Fábricas próximo à casa	15 (34)	17 (35)	0,70
Oficina próximo à casa	18 (41)	13 (27)	0,06
Posto de combustíveis próximo à casa	16 (36)	3 (6)	<0,01
Horta, plantação ou pomar próximo à casa	7 (16)	6 (12)	0,40
Reforma na casa nos últimos 12 meses	8 (18)	16 (33)	0,20
Dedetização nas casa nos últimos 12 meses	3 (7)	13 (27)	0,02
Uso de repelentes / veneno em casa ao menos 2x por semana	12 (27)	18 (37)	0,50
Tráfego intenso próximo de casa	28 (64)	29 (59)	0,20
Esgoto a céu aberto próximos de casa	5 (11)	7 (14)	0,80
Reciclagem de resíduos próximo à casa	4 (9)	9 (18)	0,20
Odor frequente de fumaça em casa	10 (23)	24 (49)	0,02
Mofo ou fungos visíveis na casa	22 (50)	13 (27)	<0,01

A presença das crianças na escola também foi avaliada, mas os efeitos de todas as variáveis investigadas (as mesmas em relação ao domicílio) não foram tão relevantes quanto os da exposição domiciliar.

Tabela 3: Regressão logística simples e ajustada dos principais fatores ambientais associados à dermatite atópica.

Variáveis	OR não ajustado (IC95%)	OR ajustado (IC95%)	P (teste de Wald)
Gênero masculino	0,89 (0,38-2,08)	1,28 (0,4-3,8)	0,60
Esgoto próximo à casa	0,86 (0,25-2,96)	0,98 (0,21-4,51)	0,90
Fumo atual no domicílio	0,76 (0,32-1,8)	0,53 (0,17-1,64)	0,20
Mofo visível na casa	3,87 (1,57-9,53)	7,23 (2,2-22,9)	<0,01
Animais domésticos	1,27 (0,51-3,19)	1,14 (0,38-3,4)	0,80
Dedetização na casa há menos de 12 meses	0,22 (0,06-0,8)	0,12 (0,02-0,58)	<0,01
Posto de combustíveis próximo à casa	7,65(2,29-25,56)	9,71 (2,38-39,69)	0,02

Após o controle das variáveis, verificou-se que apenas a residência próxima a postos de combustível, a dedetização recente da casa e a presença de mofo visível no domicílio mantinham-se como variáveis preditoras de dermatite atópica.(tabela 3) De acordo com este estudo, pacientes que tem DA tem 9,7 vezes mais chances de morarem perto de um posto de gasolina do que os controles e probabilidade 7,23 vezes maior de terem mofo em casa. Não houve associação de dermatite atópica com tabagismo atual no domicílio e com animais domésticos.

Algumas variáveis embora não tenham apresentado significância estatística, também sugerem efeito relevante como, por exemplo, o relato de oficinas próximos ao domicílio. A limitação do número de casos parece ter sido o principal limitador dessa análise.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho que usou anamnese ambiental em crianças com dermatite atópica. Neste estudo de caso-controle, as crianças com dermatite atópica apresentaram mais postos de gasolina próximos a sua moradia, apresentaram mais mofo dentro de casa e relataram mais dedetização em casa nos últimos 12 meses.

As características basais foram semelhantes entre os 2 grupos, o que reforça a importância dos resultados obtidos. Ressalta-se o tempo de residência das famílias nos locais atuais. Ambos grupos apresentaram tempo significativo residindo no mesmo local, com médias superiores a dois anos de moradia, o que é importante para garantir que as exposições ocorram por tempo bastante para induzir um efeito percebível. Sabe-se que muitos poluentes podem levar até décadas para apresentarem um efeito clínico identificável, mas a maior parte dos poluentes em poucos meses já leva a prejuízo clínico.(11) O grupo controle permanece residindo no mesmo local por um tempo médio até maior que o grupo de casos, embora esse dado não tenha sido estatisticamente significativo. Isso mostra que não houve escassez de exposição no caso dos controles que justificasse efeitos maiores nos expostos.

Este estudo encontrou uma forte associação entre morar próximo a postos de gasolina e desenvolver dermatite atópica. De nosso conhecimento, não há nenhum estudo na literatura que já tenha estudado esta relação. Sabe-se que há doenças ocupacionais relacionadas a trabalho em postos de gasolina (12), porém não há nenhuma referência de efeitos em crianças. Sabe-se que o benzeno, um dos principais componentes da gasolina, penetra na barreira cutânea através de contato direto em sua forma líquida ou sua forma gasosa (volátil). (13, 14) Porém, não existem dados sobre a relação entre proximidade a estes produtos e efeito na pele de crianças. Há diversos estudos sugerindo a possível relação de compostos derivados da queima de combustíveis com desenvolvimento de atopia (15), porém aparentemente nenhum estudo avaliou a exposição a estes combustíveis antes da queima, como a proximidade a postos de gasolina, por exemplo, e a relação com dermatite atópica.

Nosso estudo encontrou relação entre relato de mofo visível em casa e dermatite atópica, o que já foi mostrado em outros estudos. Reações cutâneas tem sido descritas após exposição a mofo, como por exemplo xerose, prurido e dermatite, mas não está claro se estas reações podem ser interpretadas como reações imunológicas ao mofo indoor.(16) Um estudo japonês encontrou relação entre dermatite atópica e mofo visível em casa.(17) Outro estudo, realizado em crianças de Porto Rico, encontrou associação de mofo dentro de casa com aumento do risco de dermatite atópica com testes cutâneos reativos a aeroalérgenos.(18)

Em nosso estudo, as crianças com DA relataram menos dedetização em casa nos últimos 12 meses do que as crianças do grupo controle. Há poucos dados na literatura sobre relação de uso de inseticidas e atopias. Há somente um estudo africano que encontrou relação entre uso de inseticidas e aumento da prevalência de doenças alérgicas.(19) Miyake et al. não encontrou relação entre concentração de organoclorados no leite materno e prevalência de doenças atópicas em mulheres adultas japonesas.(20) Não há estudos específicos sobre a relação de inseticidas e dermatite atópica. Em contrapartida, há evidências de que alérgenos de alguns insetos como a barata podem induzir eczema em testes de contato em pacientes com dermatite atópica.(21) Além disso, há evidências de que crianças com dermatite atópica apresentam mais IgE específicas a antígenos de baratas.(22) Talvez isso possa explicar a menor prevalência de DA em crianças cujas casas tenham sido dedetizadas no ano precedente. Embora o uso de repelentes e inseticidas não tenha atingido significância estatística, os percentuais de uso foram diferentes nos dois grupos, tendo havido provavelmente insuficiência de dados para confirmação. Este padrão, se melhor estudado, poderia confirmar a hipótese acima.

Crianças que frequentaram atividades de pré-escola apresentaram mais dermatite atópica do que as demais. Embora não seja consenso entre estudos anteriores, algumas evidências dessa relação já foram levantadas anteriormente. Um dos principais estudos sobre essa associação, realizado na Alemanha, que avaliou mais de 3 mil crianças de forma prospectiva, identificou que frequentar creche nos 2 primeiros anos de vida foi o único fator de risco para explicar as diferenças regionais de prevalência e incidência de eczema. Isso poderia ser explicado por uma maior exposição a alérgenos e microorganismos em crianças com barreira cutânea comprometida. Além disso, é possível que co-fatores como o estresse possam ter mediado essa relação. Vários estudos relatam associação entre estresse e creche e entre estresse e desenvolvimento de eczema.(23)

Este estudo não consegue avaliar a temporalidade e relação causa-efeito entre fator de risco e o desfecho de dermatite atópica. Serve para encontrar ou não alguma associação entre estas variáveis. Além disso, muitas variáveis são avaliadas ao mesmo tempo, devido ao grande número de exposições simultâneas a que se está suscetível. Outra limitação é a não comprovação da exposição ambiental através de biomarcadores. Optou-se por definir a exposição ambiental como a resposta positiva a pelo menos um dos questionamentos feitos pela equipe na

anamnese. Isso por si só pode não ser suficiente para caracterizar inequivocamente a exposição a um poluente. No entanto, essa é uma limitação inerente ao campo de estudo da saúde ambiental, onde as exposições muitas vezes não deixam biomarcadores persistentes e mensuráveis, além de muitas vezes participarem de um “pool” de poluentes sinérgicos e concomitantes que potencialmente podem causar dano. Assim, em saúde ambiental se assume muitas vezes as associações, mais do que se determina causalidades. Nosso estudo faz o mesmo ao levantar hipótese e possíveis associações, mas não tem poder de determinar causalidade.

Este pode ser o primeiro trabalho que aplicou a Anamnese Ambiental Pediátrica na consulta dermatológica de crianças com dermatite atópica e primeiro estudo a mostrar correlação geral de fatores de risco ambientais e a dermatite. Um dos propósitos secundários era explorar essas variáveis e dimensionar suas prevalências nas comunidades de DAs e controles, para poder calcular tamanhos de amostra mais robustos nos próximos estudos e conseqüentemente a determinação de causalidade. Além disso, este estudo encontrou um fator de risco que até então havia sido pouco estudado. A forte associação encontrada entre morar próximo a posto de gasolina e presença de dermatite atópica, mais do que a própria poluição da queima dos combustíveis, traz um alerta para que mais estudos sejam feitos para elucidar esta associação. Servirá como alerta para os familiares e para os gestores de saúde pública e para o avanço nas descobertas sobre esta doença tão incapacitante.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro trabalho que usou anamnese ambiental em crianças com dermatite atópica. Neste estudo de caso-controle, encontramos forte associação entre dermatite atópica com fatores pouco reconhecidos: morar próximo a postos de gasolina, presença de mofo dentro de casa e menor frequência de dedetização em casa nos últimos 12 meses. Mais estudos são necessários para elucidar o efeito causal destes fatores de risco e os mecanismos pelos quais esses efeitos são produzidos. É possível também que este estudo sirva como estímulo para que profissionais da área intensifiquem a busca de evidências científicas que induzam a pesquisa de aspectos ambientais nas anamneses dermatológicas, visando a identificação de causas de indução e piora da dermatite, além da orientação sobre o assunto ao país. Além disso, poderá servir de informação adicional para realização

de políticas públicas em um contexto global em ações de prevenção de exposição a fatores de risco ambientais.

REFERÊNCIAS

1. Antunes AA. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia. 2017.
2. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2002 Sep-Oct;8(5):333-42. PubMed PMID: 14613399.
3. Manzoni AP, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi AR, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *An Bras Dermatol*. 2012 May-Jun;87(3):361-8. PubMed PMID: 22714749.
4. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of A, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Apr;121(4):947-54 e15. PubMed PMID: 18155278.
5. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017 Sep 19;18(10):1076-83. PubMed PMID: 28926539.
6. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan;13(1):15-26. PubMed PMID: 27417220. Pubmed Central PMCID: 5216178.
7. Saúde OMD. WHO; 2008 [cited 2019 11/7/2019]. Anamnese Ambiental Pediátrica]. Available from: http://www.who.int/ceh/capacity/v1_anamnese_ambiental_pediatria.pdf?ua=1.
8. Sunyach C, Antonelli B, Tardieu S, Marcot M, Perrin J, Bretelle F. Environmental Health in Perinatal and Early Childhood: Awareness, Representation, Knowledge and Practice of Southern France Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Oct 15;15(10). PubMed PMID: 30326668. Pubmed Central PMCID: PMC6211056. Epub 2018/10/18. eng.
9. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338-51. PubMed PMID: 24290431. Pubmed Central PMCID: 4410183.

10. ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 2011. Available: <http://isaac.auckland.ac.nz> [accessed Maio 2019].
11. Behrendt H, Alessandrini F, Buters J, Kramer U, Koren H, Ring J. Environmental pollution and allergy: historical aspects. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:268-77. PubMed PMID: 24925407.
12. Al-Ayyadhi N, Akhtar S. Prevalence and Risk Factors Associated with Self-Rated Morbidities Among South Asian Migrant Gas Station Workers in Kuwait. *J Immigr Minor Health*. 2018 Dec;20(6):1324-31. PubMed PMID: 29362946.
13. Svoboda E. When skin's defence against pollution fails. *Nature*. 2018 Nov;563(7732):S89-S90. PubMed PMID: 30464281.
14. Frasch HF, Barbero AM. In vitro human skin permeation of benzene in gasoline: Effects of concentration, multiple dosing and skin preparation. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2018 Mar;28(2):193-201. PubMed PMID: 28792002. Pubmed Central PMCID: 6531855.
15. Kim K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis. *Toxicol Res*. 2015 Jun;31(2):89-96. PubMed PMID: 26191377. Pubmed Central PMCID: 4505354.
16. Hurrass J, Heinzow B, Aurbach U, Bergmann KC, Bufe A, Buzina W, et al. Medical diagnostics for indoor mold exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Apr;220(2 Pt B):305-28. PubMed PMID: 27986496.
17. Ukawa S, Araki A, Kanazawa A, Yuasa M, Kishi R. The relationship between atopic dermatitis and indoor environmental factors: a cross-sectional study among Japanese elementary school children. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013 Oct;86(7):777-87. PubMed PMID: 22955908.
18. Yang G, Han YY, Forno E, Acosta-Perez E, Colon-Semidey A, Alvarez M, et al. Under-diagnosis of atopic dermatitis in Puerto Rican children. *World Allergy Organ J*. 2019;12(1):100003. PubMed PMID: 30937128. Pubmed Central PMCID: 6439410.
19. Mehanna N, Mohamed N, Wordofa M, Abera D, Mesfin A, Wolde M, et al. Allergy-related disorders (ARDs) among Ethiopian primary school-aged children: Prevalence and associated risk factors. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204521. PubMed PMID: 30252916. Pubmed Central PMCID: 6155548.
20. Miyake Y, Tanaka K, Masuzaki Y, Sato N, Ikeda Y, Chisaki Y, et al. Organochlorine concentrations in breast milk and prevalence of allergic disorders in Japanese women. *Chemosphere*. 2011 Oct;85(3):374-8. PubMed PMID: 21802112.
21. Michel S, Yawalkar N, Schnyder B, Fischer B, Helbling A. Eczematous skin reaction to atopy patch testing with cockroach in patients with atopic dermatitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2009;19(3):173-9. PubMed PMID: 19610259.

22. Donohue KM, Al-alem U, Perzanowski MS, Chew GL, Johnson A, Divjan A, et al. Anti-cockroach and anti-mouse IgE are associated with early wheeze and atopy in an inner-city birth cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Nov;122(5):914-20. PubMed PMID: 19000580. Pubmed Central PMCID: 2590748.

23. Cramer C, Link E, Bauer CP, Hoffmann U, von Berg A, Lehmann I, et al. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISAplus. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):68-75. PubMed PMID: 20716321.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A dermatite atópica pode ser doença grave e incapacitante. A vivência mais próxima e mais frequente com os pacientes com a criação do Ambulatório de Dermatite Atópica trouxe uma realidade que estava escondida. Apresentou-se uma demanda que estava reprimida, de casos graves, bebês e crianças pequenas com estágio grave da doença. Por se tratar de ambulatório do SUS, as dificuldades financeiras dos pacientes são muito frequentes o que tornou o desafio do tratamento ainda maior. Inicialmente o ambulatório foi criado para a coleta de dados para este mestrado, mas diante da intensa demanda decidiu-se mantê-lo por tempo indeterminado. Além disso, criamos um cenário diferente para acadêmicos do internato de medicina e para os residentes de pediatria. Assim, os frutos deste mestrado tornaram-se ainda maiores, tendo em vista o benefício para os pacientes e para a comunidade acadêmica. Diante disso, poderemos avançar nas pesquisas, continuando a linha de pesquisa sobre fatores de risco ambientais, com estudos de seguimento, com georreferenciamento e com dosagem de biomarcadores. Além disso, com um ambulatório específico, poderemos avaliar também resultados em terapêuticas, colaborando para o avanço nas descobertas sobre esta doença tão incapacitante.

5 ANEXOS

ANEXO 1



PROTOCOLO DE PESQUISA: Associação entre exposição a riscos ambientais e dermatite atópica.

Data da coleta: ___/___/201__ Número de protocolo: _____

A) Identificação:

1. Nome do paciente: _____
2. Nome da mãe: _____
3. Data de nascimento: ___/___/20___
4. Telefones de contato: _____ - _____
5. Gênero: () masc () fem
6. Endereço: _____

B) Dados da Criança:

7. Frequenta qual etapa escolar? 1. () Pré-escola / creche
 2. () Ens. Fundamental. Série: _____^a
 3. () Ens. Médio Ano: _____^o
 4. () Não frequenta a escola
8. Algum dia frequentou creche ou pré-escola?
 1. () sim
 2. () não
 3. () Não sabe
9. Se frequentou pré-escola, por quantos anos? _____ anos.
 9. () Não frequenta
10. Peso do nascimento: _____ gramas () não sabe / não tem carteirinha
11. Apgar no 5^o minuto: _____ () não sabe / não tem carteirinha
12. Semanas de gestação: _____ semanas () não sabe / não tem carteirinha
13. Mamou no seio materno:
 1. () menos de 1 mês
 2. () de 1 a 3 meses
 3. () de 4 a 6 meses
 4. () 7 meses ou mais/ainda mama
 999. () não sabe

14. Mãe fumou na gestação? 1. () sim 2. () não 999. () não sabe

15. Algum problema na gestação? 1. () sim 2. () não
999. () não sabe

16. Caso sim na pergunta 15, qual foi o problema? _____

17. Havia animais de estimação na casa onde a mãe passava maior parte do tempo durante a gravidez? 1. () sim, dentro da casa 2. () sim, fora de casa, no pátio
3. () não. 9. () não sabe.

Se sim, quais animais? _____ quantos? _____
_____ quantos? _____

18. Atualmente há animais de estimação em casa?

1. () sim, dentro da casa 2. () sim, fora de casa, no pátio
3. () não. 9. () não sabe.

Se sim, quais animais? _____ quantos? _____
_____ quantos? _____

19. Atualmente a criança faz uso de alguma medicação de uso contínuo ou frequente? 1. () sim. Qual? _____
2. () não. 999. () não sabe.

20. A criança alguma vez na vida teve chiado no peito ou asma?

1. () sim. 2. () não. 999. () não sabe.

21. Alguma vez na vida seu filho teve manchas com coceira na pele (eczema) que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

1. () sim. 2. () não. 999. () não sabe.

22. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou dos olhos?

1. () sim. 2. () não. 999. () não sabe.

23. Alguma vez na vida seu filho teve algum tipo de eczema, "grosseira" ou mancha alérgica na pele?

1. () sim. 2. () não. 999. () não sabe.

24. Quantas pessoas moram na casa? _____ pessoas.

25. Quantos irmãos tem a criança? _____ irmãos.

26. Qual a renda média familiar em um mês típico, normal? R\$ _____,00

27. Há quanto tempo a criança mora no local atual? ____ anos e _____ meses

28. Tanto o pai quanto a mãe moram juntos com a criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

29. Quais as profissões dos adultos que moram na casa com a criança?

Nome do Familiar	Grau de parentesco com a criança	Profissão	Há quanto tempo exerce

			essa atividade

30. Atualmente há algum fumante na casa? 1. () sim 2. () não
999. () não sabe

31. Qual a escolaridade da mãe?

1. () ensino fundamental incompleto
2. () fundamental completo
3. () médio incompleto
4. () médio completo
5. () superior incompleto
6. () superior completo
7. () pós graduação
999. () não sabe.

32. Há alguma fábrica ou indústria próxima à casa da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Caso sim, fabrica ou produz o que? _____
Qual o nome de empresa ou fábrica? _____

33. Há alguma fábrica ou indústria próxima à escola ou creche da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Caso sim, fabrica ou produz o que? _____
Qual o nome de empresa ou fábrica? _____

34. Há algum posto de gasolina ou distribuidora de gás próximo à casa da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Sabe a "bandeira" do posto? _____

35. Há algum posto de gasolina ou distribuidora de gás próximo à escola da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Sabe a "bandeira" do posto? _____

36. Há alguma oficina mecânica ou chapeação próximo à casa da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Caso sim, trabalham com o que? _____
Sabe o nome da oficina ou chapeação? _____

37. Há alguma oficina mecânica ou chapeação próximo à escola da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Caso sim, trabalham com o que? _____
Sabe o nome da oficina ou chapeação? _____

38. Há alguma plantação, horta ou pomar com uso de inseticidas, pesticidas ou agrotóxicos próximo à casa onde a criança mora?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

39. Há alguma plantação, horta ou pomar com uso de inseticidas, pesticidas ou

agrotóxicos próximo à escola da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

40. Nos últimos 12 meses houve alguma reforma ou pintura na casa onde a criança mora?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

41. Nos últimos 12 meses houve alguma reforma ou pintura na sala de aula da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

42. Nos últimos 12 meses houve alguma dedetização na casa onde a criança mora?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

43. Nos últimos 12 meses houve alguma dedetização na escola da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

44. Na casa da criança há uso frequente (duas ou mais vezes por semana) de algum tipo de veneno ou repelente de insetos?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Caso sim, que tipo? _____

45. Qual o produto usado mais frequentemente para a limpeza da casa da criança?

_____ 999. () não sabe.

Com que frequência é usado? () diário () semanalmente

() a cada 15 dias () 1x por mês ou menos frequente

46. Há tráfego pesado de veículos próximo à casa da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Caso sim, em qual rua o tráfego é pior? _____

47. Há tráfego pesado de veículos próximo à escola da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe.

Caso sim, em qual rua o tráfego é pior? _____

48. Há esgoto a céu aberto próximo à casa da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe

49. E próximo à escola, há esgoto a céu aberto?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe

50. Há reciclagem de lixo ou resíduos próximo à casa da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe

51. Há reciclagem de lixo ou resíduos próximo à escola?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe

52. Há cheiro de fumaça frequente na casa onde a criança mora?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe

53. Há cheiro de fumaça frequente na escola da criança?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe

54. Há mofo ou fungos visíveis em algum local da casa onde a criança vive?

1. () sim 2. () não 999. () Não sabe

55. Há alguma outra preocupação sua com o local onde você mora em relação ao ambiente? Alguma outra situação ou local de risco que lhe preocupe e que não tenha sido perguntado? Caracterize.

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) N° _____

TÍTULO DO ESTUDO:

Associação de fatores de risco ambientais e dermatite atópica

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Emerson Rodrigues da Silva e Patrícia Borchardt Bolson

Prezado(a) Senhor(a):

- Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa de forma totalmente voluntária.
- **Antes de concordar em participar, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento.**
- Os pesquisadores deverão responder todas as suas dúvidas antes que você decida participar.
- Você tem o direito de desistir de participar a qualquer momento, sem nenhuma penalidade. Serão realizadas perguntas simples para avaliar os fatores de risco ambientais em que a criança vive (poluição, proximidade a rodovias...). Como responsável legal da mesma, por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o(a) senhor(a) não consiga entender, converse com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste documento é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para a utilização dos dados obtidos no teste.

Objetivo do Estudo: verificar a possível relação entre a exposição ambiental e dermatite atópica

Procedimentos: A participação da criança nesta pesquisa consistirá em ela ser submetida a consulta médica por dermatologista. Os pais ou responsáveis terão que responder a algumas perguntas sobre o ambiente em que a criança vive.

O que será feito com o resultado? O trabalho deve ser encaminhado para a publicação em revista médica sob forma de artigo científico e pode vir a ser apresentado em congresso, mantendo-se sigilo completo em relação à identidade da criança, o endereço, ou qualquer outro dado que possa eventualmente identificar você ou seu filho(a).

Riscos e Benefícios para o participante Os riscos em participar do estudo são basicamente o desconforto de passar cerca de 10 minutos respondendo às questões. O risco quanto ao sigilo dos dados será resguardado pelos pesquisadores.

Como benefício, as crianças com dermatite atópica terão consulta dermatológica e acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do Centro Clínico da UCS. Além disso, haverá um benefício indireto, pois as informações coletadas fornecerão informações para a construção de conhecimento em pediatria e dermatologia, bem como para novas pesquisas a serem desenvolvidas sobre essa temática. Do mesmo modo, os resultados da pesquisa servirão como informação para os órgãos públicos competentes para que estes possam atuar na prevenção de danos à saúde das crianças, pensando num plano de manejo ambiental.

Com Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Para qualquer pergunta sobre os seus direitos, ou se pensa que foi prejudicado por esta autorização, podes contactar a secretaria do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, no número 54-3218-2335 ou podes também contactar diretamente o pesquisador, o Dr. Emerson Rodrigues da Silva no telefone 54-99631-1163. Se houver dúvidas sobre os direitos dos participantes, entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul, situado na Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130, Bloco M, sala 106, ou através do telefone: 3218-2829 ou então pelo e-mail: jbaguiar1@ucs.br.

Declaração de Consentimento

Eu, _____(responsável), carteira de identidade número _____, li e entendi o documento de consentimento livre e esclarecido, assim como a importância e objetivos deste estudo, seus possíveis benefícios e riscos. Tive a oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa, se assim o preferir.

Autorizo a utilização dos dados do menor que está sob minha responsabilidade legal obtidos via realização de perguntas pelos pesquisadores para os fins descritos nesse termo, desde que garantido o sigilo a respeito de sua identificação e desde que o pesquisador se mantenha comprometido com a guarda dos dados. Receberei uma via assinada e datada deste documento com a assinatura do pesquisador.

Sei que a qualquer momento posso solicitar novas explicações e que até o momento da publicação em periódico poderei modificar minha decisão se assim eu o desejar. A equipe de pesquisa responsável pelo trabalho certificou-me de que todos os dados serão confidenciais. Estou ciente também de que isso não implica em qualquer tipo de remuneração ou compensação financeira, nem para mim nem para o pesquisador, sendo voluntária e tendo apenas o objetivo de dar ciência de um possível problema à comunidade científica.

Declaro que recebi uma via do presente Termo de Consentimento.

Nome da responsável
Assinatura da responsável pelo menor
Data ___/___/____

Nome do Pesquisador
Assinatura do Pesquisador
Data ___/___/____

ANEXO 3**TERMO DE ASSENTIMENTO**

TÍTULO DO ESTUDO: Associação de fatores de risco ambientais e dermatite atópica

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Emerson Rodrigues da Silva e Patrícia Borchardt Bolson

Nós queremos estudar o ambiente onde as crianças vivem. Queremos saber se as crianças que vivem perto de locais com poluição podem ter mais alergias na pele. Para fazer esta pesquisa, os pais ou responsáveis precisam responder algumas perguntas sobre o que existe próximo às casas onde moram as crianças.

Queremos escrever os resultados desta pesquisa para publicar numa revista para os médicos lerem ou apresentar numa reunião (congresso). Mas isso vai ser feito sem que apareça (ou seja dito) nem seu nome, nem as primeiras letras do seu nome, nem o lugar onde você mora ou onde você morou; nem qualquer outra informação que alguém possa saber que estão falando de você.

Sua mãe/pai também está assinando um documento que dá essa autorização e que cuida do segredo por você. Seus pai/mãe vai responder algumas perguntas sobre onde você mora e estuda.

Se você acha que está tudo bem, que podemos usar as respostas das perguntas sem dizer quem você é, escreva seu nome como você está acostumado abaixo.

Se você não quiser, pode deixar em branco. Sem qualquer problema.



Sim, pode usar meus dados



Não, não quero que use meus os dados.

Nome do participante

____/____/____

Data