



UNIVERSIDADE CEUMA
REITORIA
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO
MESTRADO EM MEIO AMBIENTE

IÊDA MARIA SILVA ARAÚJO

**PERFIL CLÍNICO E SOCIOAMBIENTAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SENSIBILIZADOS PELOS ÁCAROS DOMÉSTICOS NO NORDESTE DO
BRASIL**

Orientadora: Profa. Dra. Angela Falcai

São Luís
2018

IÊDA MARIA SILVA ARAÚJO

**PERFIL CLÍNICO E SOCIOAMBIENTAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SENSIBILIZADOS PELOS ÁCAROS DOMÉSTICOS NO NORDESTE DO
BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente da Universidade CEUMA, como requisito para obtenção do grau de Mestre (a) em Meio Ambiente.

Orientadora: Dra. Ângela Falcai

São Luís
2018

UNIVERSIDADE CEUMA
REITORIA
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA E EXTENSÃO
MESTRADO EM MEIO AMBIENTE

**Folha de aprovação da Dissertação de IÊDA MARIA SILVA
ARAÚJO defendida e aprovada pela Comissão Julgadora em
31/08/2018.**

Iêda Maria Silva Araújo

Lídio Gonçalves Lima Neto
1º Titular

Sílvio Gomes Monteiro
2º Titular

Rita de Cássia Mendonça de Miranda
3º Titular

Profa. Dra. Angela Falcai
Presidente da Comissão

Prof. Dr. Valério Monteiro Neto
Pró-Reitor de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Resumo

Introdução: O conhecimento sobre a associação entre a sensibilização atópica por aeroalérgenos do ácaro e as características socioambientais das populações ainda é pouco expressivo. **Objetivos:** Analisar o papel dos fatores socioeconômicos e ambientais na prevalência da sensibilização aos alérgenos de ácaros do pó doméstico (HDM). **Pacientes e Métodos:** Este é um estudo de caso-controle realizado com 108 pacientes, com idade entre 1-17 anos. O questionário International Study of Asthma and Allergies in Childhood foi aplicado para identificar a prevalência de doenças alérgicas e seus sintomas. Além deste, foi aplicado um questionário complementar sobre hábitos familiares, aspectos socioeconômicos e ambientais. **Resultados:** Os dados mostram pacientes sensibilizados para todos os HDM testados, Derp (42%), Derf (37%) e Blot (33%). Renda familiar média (OR: 2,74; IC95%: 1,127-6,684), exposição ao cão (OR: 3.758, CI95%: 1.127-6.684) e climatização artificial (OR: 4.319, CI95%: 1.398-13.348) foram associados à sensibilização elevada à Derp. Um aumento do risco de sensibilização a Derf foi associado à sensibilização de Blot (OR: 3.172, CI95%: 1,083-9,292) e presença de fungos nas paredes (OR: 3,095, CI95%: 1,063-9,008). Para sensibilização ao Blot, observamos um aumento no risco associado à sensibilização de Derp (OR: 3,462, CI95%: 1.191-10.061) e exposição ao cão (OR: 3.255, CI95%: 0.987-10.736). Além disso, foi constatado que a sensibilização ao Blot aumenta o risco de desenvolvimento de sintomas de asma (OR: 2.732, CI95%: 0.981-7.606). **Conclusão:** O conjunto de dados mostra a cadeia de fatores socioambientais e econômicos que levam à sensibilização ao ácaro e ao desenvolvimento de condições atópicas, indicando alvos para ações de intervenção e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Asma. Alérgenos. *Blomia tropicalis*. Ambiente. Alergia.

Abstract

Introduction: The knowledge about the association between atopic sensitization by aeroallergens of the mite and the socioenvironmental characteristics of the populations is still not very expressive.. **Objectives:** We analyzed the role played by socioeconomic and environmental factors in the prevalence of sensitization to house dust mite (HDM) allergens. **Patients and Methods:** This is a case-control study conducted with 108 patients, aged 1-17. We inquired about family habits, socioeconomic and environmental features. In order to identify the prevalence of allergic diseases and their symptoms, we applied International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire. **Results:** We observed patients sensitized to all HDM tested, Derp (42%0, Derf (37%) and Blot (33%). Middle family income (OR: 2.74; CI95%: 1.127-6.684) and exposure to dog (OR: 3.758, CI95%: 1.127-6.684) and artificial climatization (OR: 4.319, CI95%: 1.398-13.348) were associated with elevated sensitization to Derp. An increased risk of sensitization to Derf was associated with Blot sensitization (OR: 3.172, CI95%: 1.083-9.292) and presence of mold (fungi) on the walls (OR: 3.095, CI95%: 1.063-9.008). For sensitization to Blot, we observed an increase in the risk associated with Derp sensitization (OR: 3.462, CI95%: 1.191-10.061) and exposure to dog (OR: 3.255, CI95%: 0.987-10.736). In addition, sensitization to Blot increases the risk of developing asthma symptoms (OR: 2.732, CI95%: 0.981-7.606). **Conclusion:** Together, our data show the chain of socio-environmental and economic factors that lead to house dust mite sensitization and development of atopic conditions, indicating targets for intervention actions and improvement of patients' quality of life.

Keywords: Asthma. Allergens. *Blomia tropicalis*. Environment. Allergy.

“É triste pensar que a natureza fala e
que o gênero humano não a ouve.”

Victor Hugo

Agradecimentos

A Deus, o Filho. A Deus, o Pai. A Deus, Espírito Santo.

A Professora Doutora Angela Falcai por permitir que eu me alimentasse de seu saber, generosamente.

A minha mãe, minha fortaleza espiritual, meu porto seguro.

A minha cúmplice Maryângela que, como um catalisador, mediou minhas respostas emocionais, não permitindo arrefecer o meu ânimo.

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Prevalência de sensibilização aos HDM em crianças e adolescentes	29
Tabela 2.	Sensibilização HDM e outros alérgenos.....	30
Tabela 3.	Perfil Clínico das crianças e adolescentes	32
Tabela 4.	Perfil Socioambiental de crianças e adolescentes	35
Tabela 5.	Regressão Logística Binária.....	37
Table 1.	Prevalence sensitization to HDM in children and adolescents	48
Table 2.	Sensitization HDM and other allergens	50
Table 3.	Clinical profile of patients.....	52
Table 4.	Socio-environmental profile of children and adolescents	55
Table 5.	Regression Binary Logistics of Variables	58

Lista de Figuras

Quadro 1.	Classificação da asma	14
Figura 1.	Classificação taxonômica dos ácaros mais relevantes em patologia humana.....	17
Quadro 2.	Alérgenos descritos do <i>Dermatophagoídes pteronyssinus</i>	18
Quadro 3.	Alérgenos identificados <i>Blomia Tropicallis</i>	20

Lista de Siglas

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
anti-IgE	Anticorpo Imunoglobulina E
DMES	distúrbios musculoesqueléticos
DOMA	Desconforto Osteomioarticular
EUA	Estados Unidos da América
IES	Instituição de Ensino Superior
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
NBR	Norma Brasileira Regulamentadora
PMV	Predicted Mean Vote
PPD	<i>Predicted Percentage of Dissatisfied</i>
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
SM	Sintomas Musculoesqueléticos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 Asma.....	13
2.2 Os ácaros	16
2.2.1 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	18
2.2.2 <i>Dermatophagoides farinae</i>	19
2.2.3 <i>Blomia tropicalis</i>	20
2.3 A asma alérgica e a exposição a ácaros	21
2.4 A hipótese da higiene	22
2.5 A imunoterapia	23
3 CAPÍTULO I: Artigo em português Submetido na Revista Allergologia et Immunopathologia.....	25
4 CAPÍTULO II: Artigo em inglês Submetido na Revista Allergologia et Immunopathologia.....	45
5 REFERÊNCIAS.....	65
Atividades Desenvolvidas no Período	69
ANEXO A: Questionário ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)	69
ANEXO B: Questionário complementar	75
ANEXO C: Parecer do Comitê de Ética (CEP).....	81
ANEXO D: Termo de Assentimento	82
ANEXO E: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	83
ANEXO F: Normas para submissão na Revista Allergologia et Immunopathologia – B1 – Ciências Ambientais	85

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que 335 milhões de pessoas, em todo o mundo, sejam portadoras de asma e a prevalência desta doença vem aumentando nas últimas décadas entre crianças que vivem em países industrializados e, mais recentemente, nos países em desenvolvimento, onde esse aumento pode estar ligado a mudanças ambientais associadas à urbanização e a aquisição de um estilo de vida “moderno” (TO et al., 2012). É crescente o reconhecimento da importância da interação gene-ambiente na determinação da asma (SHEMESH; KLEINMAN, 2017). A existência deste tipo de interação pode resultar no aparecimento de associações genéticas apenas em ambientes específicos (KOPPELMAN; GEHRING, 2017). Dessa forma, fatores ambientais tais como exposição a infecções, poluentes e alérgenos domiciliares podem determinar a ocorrência ou não de respostas anômalas de acordo com o background genético do indivíduo em questão (LAU et al., 2017).

Clinicamente a asma pode apresentar-se com diferentes configurações, variando entre a forma leve, com sintomas respiratórios ocasionais, de pouca gravidade, na maior parte das vezes associados a condições climáticas, infecções virais do trato respiratório ou a exposição alérgica e uma forma grave, progressiva, pontuada por episódios de piora respiratória, sendo quase indistinguível da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) avançada (JUST; BOURGOIN-HECK; AMAT, 2017).

Os alérgenos inalantes têm sido apontados como os maiores responsáveis pelas alergias respiratórias, mais especificamente aqueles provenientes dos ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), de baratas (Per a - *Periplaneta americana*, Bla g - *Blattella germanica*), de animais domésticos (cão, gato) e de fungos (GIBSON; MCDONALD, 2017; LAWSON et al., 2017).

Na cidade de São Paulo, observou-se que as espécies *D. pteronyssinus* e *B. tropicalis* representam, respectivamente, 50% e 26% dos alérgenos presentes na poeira domiciliar (BAQUEIRO et al., 2007). Estudos nas cidades de Salvador, Recife e Rio de Janeiro, demonstraram que os ácaros dessas espécies também são os principais indutores da sensibilização

alérgica e responsáveis pelas maiores percentagens de frequência de testes cutâneos positivos (YU et al., 2008).

Em estudo realizado no Município de São Luís, Maranhão, entre julho de 2008 e maio de 2009, com 3.069 estudantes com idade entre 13 e 14 anos, utilizando o questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (ANEXO A) e questionário complementar (ANEXO B), a prevalência de asma (sibilos nos últimos 12 meses) foi inferior à média brasileira, num percentual de 12,7, sendo que 32,4% apresentaram sibilos alguma vez na vida, 3,9% tinham dificuldade de fala por causa de sibilos e 9,8% relataram sibilos após exercícios físicos (LIMA et al., 2012). Nesse mesmo estudo os fatores associados à maior prevalência de asma foram história familiar de asma (OR = 3,86), infecção respiratória e sibilos no início da vida (OR = 4,58), eczema, tabagismo passivo e rinite alérgica (OR = 3,21).

A pesquisa propôs a identificação das espécies de ácaros presentes nas habitações de crianças e adolescentes asmáticos e estudo dos potenciais mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos na modulação direta do sistema imunológico dessa população sensibilizada pelos alérgenos derivados dos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f) e *Blomia tropicalis* (Blo t), buscando identificar as interações que levam ao agravamento dos quadros clínicos de forma que seja possível aprimorar a investigação diagnóstica, otimizar a abordagem terapêutica e reduzir morbidade e mortalidade, melhorando o prognóstico desses pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Asma

Segundo o ISAAC, numa perspectiva global, os países de língua inglesa e centros da América Latina destacam-se como os de maior prevalência para a doença. Tomando-se os dados obtidos no mundo todo, há uma variação de 20 vezes na prevalência de asma e de sintomas relacionados (oscilando entre 1,8 e 36,7%), sendo os fatores ambientais os principais possíveis responsáveis por essa variação, constatação essa que estimulou a realização de uma série de estudos ecológicos na busca da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença (FUERTES et al., 2017).

No Brasil a asma é uma doença de alta prevalência, numa média de 23,3% para as crianças e de 22,7% para os adolescentes e, por seu impacto, deve ser encarada como problema de Saúde Pública (SOLE et al., 2014). Em São Luís a prevalência em adolescentes se encontra próxima à média mundial e abaixo da encontrada no Brasil, não havendo diferença significativa entre os sexos (LIMA et al., 2012).

A doença se caracteriza por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas cuja reversão pode ocorrer espontaneamente ou após o uso de medicação e está, geralmente, associada a hiperresponsividade brônquica e a processos inflamatórios crônicos das vias aéreas (BERTELSEN et al., 2017).

As manifestações clínicas consistem em episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, agravam-se durante o período noturno ou início da manhã (JUST; BOURGOIN-HECK; AMAT, 2017). Podem desaparecer durante alguns meses, no entanto as exacerbações podem ser graves (GIBSON; MCDONALD, 2017). A maioria dos casos é leve, de resolução espontânea e de fácil manejo, embora possam existir casos de resistência ao tratamento, com necessidade de hospitalizações (KOCZULLA et al., 2017).

A classificação da gravidade da asma tem como principal função a determinação da dose de medicamentos suficiente para que o paciente atinja o controle no menor prazo possível. A avaliação usual da gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela

função pulmonar conforme se observa do quadro 1 (REDDEL; HURD; FITZGERALD, 2014).

Quadro 1. Classificação da asma

	Intermitente*	leve	Persistente moderada	grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de beta-2 para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Freqüentes
VEF ₁ ou PFE	≥ 80% predito	≥ 80% predito	60-80% predito	≤ 60% predito
Variação VEF ₁ ou PFE	< 20%	< 20-30%	> 30%	> 30%

Classificar o paciente sempre pela manifestação de maior gravidade.

* Pacientes com asma intermitente, mas com exacerbações graves, devem ser classificados como tendo asma persistente moderada.

Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF); Pico de fluxo expiratório (PFE).

Fonte: Reddel, Hurd e Fitzgerald (2014)

A patogênese da asma é variada e há inúmeras vias biológicas, células inflamatórias e mediadores, com participação diferenciada, dependendo do fenótipo apresentado pelo paciente (KOCZULLA et al., 2017). O mecanismo de desenvolvimento de doenças alérgicas está relacionado à hipersensibilidade do tipo I com envolvimento dos linfócitos T CD4 + células T helper que desempenham um papel central como reguladores e efetores da resposta imune (PAGE; O'SHAUGHNESSY; BARNES, 2017).

Durante a última década, a compreensão da patogênese da asma passou por uma mudança significativa, a doença é caracterizada pela presença de células T- helper tipo 2 (Th2), há hiperplasia de células produtoras de muco e infiltração de células inflamatórias, com destaque para as células TCD4+, eosinófilos e mastócitos (PASHA; SUNDQUIST; TOWNLEY, 2017). O processo inflamatório alérgico é regulado pelas citocinas Th2, tais como a IL (Interleucina) -13, IL-4 e IL-5 (30-32) (COHN, 2004) sendo que as respostas Th2 podem ser controladas pelas células Treg (STEINKE; BORISH, 2001).

As células Th2 tem papel fundamental tanto para a resposta IgE-específica quanto para a resposta eosinofílica que caracterizam as doenças alérgicas (STEINKE; BORISH, 2001). A IL-4 é a citocina que promove um

feedback positivo para a diferenciação das células Th2 e é o principal mediador para a mudança de classe dos anticorpos produzidos pelas células B para IgE. Por outro lado, a IL-5 é a principal citocina ativadora de eosinófilos *in vivo*. A coordenação desses fatores solúveis e de células, especialmente orquestradas pelo linfócito Th2 determinam a patogenia das doenças alérgicas dentre elas, a asma (WALSH, 2017).

O diagnóstico da asma deve ser baseado na anamnese, exame clínico e, sempre que possível, nas provas de função pulmonar e avaliação da alergia (RAYMOND, 2017). De acordo com a IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma são indicativos clínicos da doença: um ou mais dos sintomas dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã; sintomas episódicos; melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma; três ou mais episódios de sibilância no último ano; variabilidade sazonal dos sintomas e história familiar positiva para asma ou atopia; e diagnósticos alternativos excluídos.

O diagnóstico funcional é dado pela espirometria e pelo PFE. Em indivíduos sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiperresponsividade das vias aéreas mediante a realização de testes de broncoprovocação com agentes broncoconstritores ou por exercício físico (JAIN; STRINGER, 2017). O diagnóstico da alergia é feito através de testes cutâneos realizados com extratos com alérgenos biologicamente padronizados (*prick teste*). A determinação de IgE sérica específica confirma e complementa os resultados dos testes cutâneos (NAM; LEE, 2017; VISITSUNTHORN et al., 2017).

Segundo a IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, o tratamento da patologia é direcionado para o controle dos sintomas e prevenção das exacerbações sendo indicados antiinflamatórios hormonais, broncodilatadores, mucolíticos, anticolinérgicos, anticorpos monoclonais Anticorpo Imunoglobulina E (anti-IgE) e imunoterapia específica contra alérgenos (FERGESON; PATEL; LOCKEY, 2017). A introdução precoce do tratamento antiinflamatório com corticosteróides inalatórios resulta em melhor controle de sintomas, podendo preservar a função pulmonar em longo prazo e,

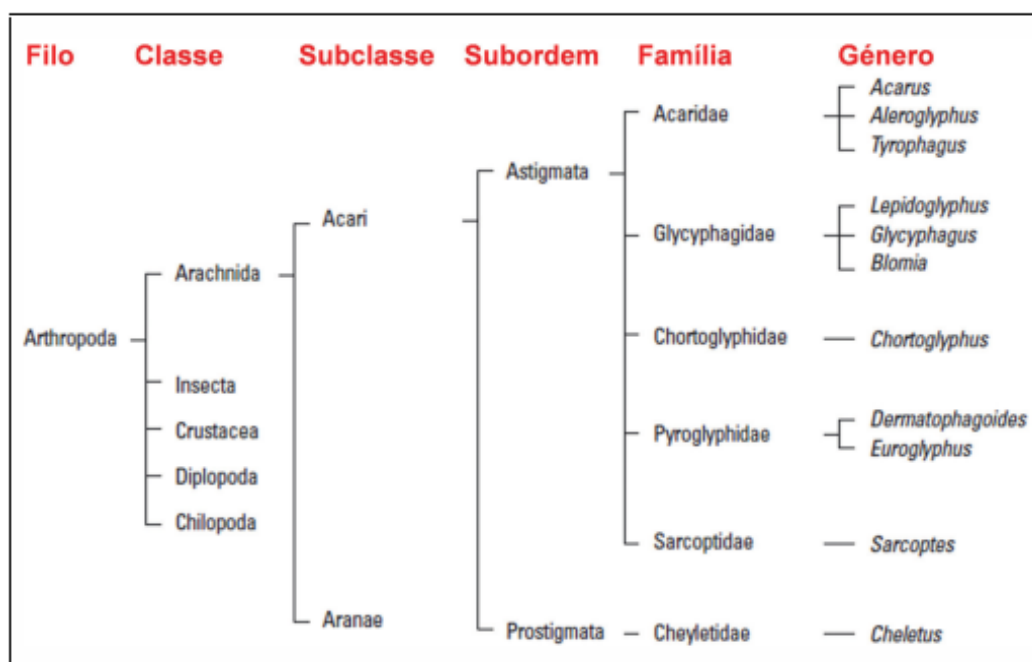
eventualmente, prevenir ou atenuar o remodelamento das vias aéreas (MITCHELL; EL-GAMMAL; O'BYRNE, 2017). O tratamento ideal é o que mantém o paciente controlado e estável com a menor dose de medicação possível. Uma vez obtido o controle sintomático por um período mínimo de três meses, as medicações e suas doses podem ser reduzidas, mantendo-se o acompanhamento do paciente.

Dado ao impacto de doenças alérgicas na Saúde Pública, diversos países têm realizados esforços para determinar a arquitetura genética de doenças complexas, assim como para investigar os efeitos conjuntos da genética e do ambiente na ocorrência dessas doenças. Tais estudos podem contribuir não apenas para a compreensão dos mecanismos causais biológicos, mas também para fundamentar o desenvolvimento das intervenções.

2.2 Os ácaros

Os ácaros são animais microscópicos pertencentes à ordem dos artrópodes. Taxonomicamente, são parentes e parecidos com os carrapatos, aranhas e escorpiões (SOLARZ; BREWCZYNSKI, 1999). Estão presentes de forma abundante na poeira doméstica, sendo mundialmente considerados desencadeantes de asma alérgica (CHARPIN, 2012). São as principais causas de alergia respiratória, seguida por baratas e fungos. Para Calderón et al. (2015), 1% a 2% da população mundial pode ser afetada por alérgenos derivados de ácaros. Ainda segundo os autores, em uma meta-análise com 13.558 pacientes, de 16 países, observa-se uma alta prevalência de asma associada à sensibilização por ácaros domésticos. Os alérgenos por eles liberados são produzidos por células do trato intestinal, apresentam glicoproteínas e proteases de cisteína em sua composição (figura 1).

Figura 1. Classificação taxonômica dos ácaros mais relevantes em patologia humana



Fonte: Ferreira (2015)

A umidade é um dos principais fatores para o crescimento e desenvolvimento da fauna acarina. A faixa de umidade ideal para o crescimento deve ser entre 55% e 75% e a temperatura entre 15°C e 35°C (BERGMANN; RAULFFS; SANDER, 2014). As condições climáticas locais também são fundamentais para o desenvolvimento dos ácaros e, associadas com características antrópicas, são responsáveis pela prevalência ou não de cada espécie. Uma alta densidade populacional associada com altitudes e condições climáticas adequadas é um ambiente propício para o desenvolvimento e reprodução dos ácaros (HENSZEL; KUZNA-GRYGIEL, 2006).

Alguns ácaros do pó doméstico apresentam distribuição cosmopolita, como o *Dermatophagoides pteronyssinus*. Já a espécie *Blomia tropicalis* aparece muito em regiões tropicais e subtropicais. Entretanto, várias espécies apresentam distribuição regional, mas todas com potencial alergênico (BERGMANN; RAULFFS; SANDER, 2014). Os fatores bióticos e abióticos também podem influenciar na distribuição da fauna acarina nas residências em todo o mundo.

2.2.1 *Dermatophagoides pteronyssinus*

Ácaro muito frequente e abundante em domicílio. Identificado por Trouessart, em 1897. Tem distribuição cosmopolita. É a espécie mais frequente e parece ser mais abundante na Europa que na América. Prefere climas mais úmidos e suaves que o *Dermatophagoides farinae*. Tamanho: 350 µm. Induz sensibilização alérgica em pacientes por inalação ou por contato dos respectivos alérgenos. Apresenta uma reatividade cruzada alta com *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* e *Euroglyphus maynei* (ROSA; FLECHTMANN, 1979).

No Derp, encontrado em regiões temperadas e tropicais, já foram identificados dezessete grupos de alérgenos: Der p 1 ao 11, 14, 15, 18, 20 a 23 (MOTTA; KALIL; BARROS, 2005) conforme descrito no quadro 2. O grupo alergênico mais importante em termos de ligação à IgE é o grupo 1 (glicoproteína procedente dos excrementos do ácaro), seguido do grupo 2 (proteína procedente do corpo do ácaro), que induzem altos títulos de IgE em cerca de 80% dos pacientes alérgicos (THOMAS; SMITH; HALES, 2004; ARIAS-IRIGOYE et al., 2007). Os genes para Der p 1, 2 e 3 estão presentes no mesmo *locus* no genoma do ácaro e seus alelos mostram alto grau de polimorfismo. Der p 1 e Der f 1 podem induzir tanto anticorpos responsáveis por reatividade cruzada, como anticorpos espécie- específicos.

Quadro 2. Alérgenos descritos do *Dermatophagoídes pteronyssinus*

(continua)

Alérgenos	Nome bioquímico	Peso Molecular (KDa)
Der p 1	Protease de Cisteína	24
Der p 2	Família NPC2	15
Der p 3	Tripsina	31
Der p 4	Alfa Amilase	60
Der p 5		14
Der p 6	Quimiotripsina	25

Quadro 2. Alérgenos descritos do *Dermatophagoídes pteronyssinus*

(conclusão)

Alérgenos	Nome bioquímico	Peso Molecular (KDa)
Der p 7		26, 30 e 31
Der p 8	Glutathione S-transferase	27
Der p 9	Protease de Serina Colagenolítica	29
Der p 10	Tropomiosina	36
Der p 11	Paramiosina	103
Der p 14	Apolipoforina	177
Der p 15	Proteína quitinase-símile	
Der p 18	Proteína vinculada a quitina	
Der p 20	Arginina quinase	
Der p 21		
Der p 23	Homologia com domínio peritrofina –A	14

Fonte: Bisaccione (2013)

2.2.2 *Dermatophagoides farinae*

Identificado por Hughes, em 1961. Também muito frequente e abundante no interior de domicílios. Pertence à ordem *Astigmata*, Família *Pyroglyphidae*. Distribuição cosmopolita. É a segunda espécie mais abundante globalmente, embora seja mais abundante e frequente na América do Norte que na Europa. Parece preferir climas mais continentais e áridos que *Dermatophagoides pteronyssinus*. Tamanho 360-400 µm. Induz sensibilização alérgica por inalação. Identificados 18 grupos de alérgenos, sendo os principais Der f 1 e Der p 2 (proteína procedente dos excrementos e do corpo do ácaro, respectivamente). Apresenta reatividade cruzada alta com *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides microceras* e *Euroglyphus maynei* (ROSA; FLECHTMANN, 1979).

2.2.3 *Blomia tropicalis*

O Blot, identificado por Cock e Oshima, em 1973, por sua vez, pertence à classe *Glycyphagidae*, juntamente com *Blomia kulagini*, *Glycyphagus domesticus*, *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor* e *Tyrophagus putrescentiae*. Tamanho 320-457 µm. Está presente em 16 a 96% das amostras de poeira das casas dos países tropicais e subtropicais. Seu principal alérgeno pesquisado até hoje é o Blo t 5, que induz a produção de IgE em 70% dos indivíduos alérgicos e apresenta pouca reatividade cruzada ao Der p 5, sugerindo ser espécie-específico. (Arias-Irigoye). Outros alérgenos estudados são: Blo t 1 a 4, 6, 10, 11 a 13, 19 e 21, conforme descrito no quadro 3. A presença de IgE específica para mais de um alérgeno é frequente e pode ocorrer por sensibilização paralela a ácaros de diferentes espécies ou por importante reatividade cruzada entre seus alérgeno (BISACCIONE, 2013).

Quadro 3. Alérgenos identificados *Blomia Tropicallis*

Alérgenos	Nome bioquímico	Peso Molecular (KDa)
<i>Blo t 1</i>	Cisteína protease	39
<i>Blo t 2</i>		
<i>Blo t 3</i>	Tripsina	
<i>Blo t 4</i>	Alfa Amilase	56
<i>Blo t 5</i>		14
<i>Blo t 6</i>	Quimiotripsina	25
<i>Blo t 10</i>	Tropomiosina	33
<i>Blo t 11</i>	Paramiosina	110
<i>Blo t 12</i>		14
<i>Blo t 13</i>		
<i>Blo t 19</i>	Peptídeo antimicrobiano homólogo	7
<i>Blo t 21</i>		

Fonte: Bisaccione (2013)

A participação dos ácaros, em especial do *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*, na etiopatogenia

da asma não é nenhuma novidade. Também não é novidade que as doenças alérgicas do trato respiratório estão associadas a níveis elevados de IgE total e IgE específica, mas são escassos os estudos sobre a resposta inflamatória desencadeada por estes alérgenos ambientais em células de crianças e adolescentes.

Nesse contexto, o conhecimento da prevalência de sensibilização aos aeroalérgenos derivados do *Derp*, *Derf* e *Bl t*, através da avaliação do estudo dos mecanismos bioquímicos e moleculares moduladores da resposta imune, contribui para a elucidação do potencial genético, celular e ambiental na expressão clínica da asma e, assim, favorece o manejo mais seguro e eficaz, mediante intervenção no foco etiológico da doença com um enfoque profilático e não apenas para controle de sintomas e sinais.

2.3 A asma alérgica e a exposição a ácaros

A maior fonte de alérgenos em diversos locais do mundo como Europa, Ásia, América do Sul, Estados Unidos, Nova Zelândia, Austrália e África são os ácaros da poeira doméstica (THOMAS, 2010). Mais de 10% da população mundial e 90% de pacientes com asma alérgica são sensíveis à ácaros (CHAN et al., 2008). A principal fonte alimentar dos ácaros são os restos epiteliais humanos e possuem crescimento ótimo em locais quentes e úmidos (DIETTE et al., 2008), assim, locais com umidade relativa do ar abaixo de 50% têm menos casos de infestações.

Estudos sugerem que extratos de ácaros desencadeiam a ativação do sistema imune em direção a uma resposta Th2 pela da estrutura do próprio animal, proteínas e macromoléculas produzidas por eles ou por fontes ambientais, tais como os restos fecais do ácaro. Os detritos de ácaros são compostos de restos alimentares, detritos e enzimas proteolíticas, unidos por muco e cobertos por uma membrana quitinosa com diâmetro passível de ser inalado e de se depositar nas vias aéreas (10 - 40µm) (YOKOYAMA, 2013).

Outros estudos indicam que o principal responsável pelo desencadeamento de alergias seria a atividade proteolítica dos extratos de ácaros, atuando como adjuvante na alergia pela degradação das junções epiteliais que levam a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células do

epitélio brônquico, basófilos e mastócitos (FUCHS; BRAUN, 2008). Não devendo os ácaros ser considerados apenas alérgenos, mas também transportadores de componentes microbianos que compartilham estruturas moleculares conservadas podendo ser reconhecidas por Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) presentes nas células imunes inatas (GREGORY; LLOYD, 2011).

Em regiões tropicais, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* são os ácaros de maior importância. No Brasil, *D. pteronyssinus* predominam na poeira de São Paulo e Salvador. *D. farinae*, na poeira das áreas mais secas de São Paulo e em Belo Horizonte, e, ainda, áreas de interior, como Uberlândia e Uberaba, as duas espécies prevalecem. No Estado de São Paulo, a sensibilização a *Blomia tropicalis* tem sido descrita em 95% de pacientes asmáticos ou com rinite (RIZZO et al., 1997).

2.4 A hipótese da higiene

Nos anos 80, Strachan observou que indivíduos expostos, repetidas vezes, a infecções, durante os primeiros anos de vida, não desenvolviam a febre do feno. E assim atribuiu o aumento de casos de doenças atópicas à diminuição do tamanho das famílias e consequentemente à diminuição dos casos de infecções cruzadas entre irmãos. As observações levantadas por Strachan foram coloquialmente chamadas de “Hipótese da Higiene”. (YOKOYAMA, 2013).

Na década de 90, diante de um aumento progressivo das atopias, da constatação da redução das infecções na infância pelo uso de antibióticos mais potentes, da melhoria nas condições de moradia e a redução do número de componentes familiares aliadas ao avanços da biologia molecular, considerou-se que a alteração poderia ser decorrente de um desequilíbrio entre populações de células de perfis Th1 e Th2, antagonistas entre si, com liberação de citocinas promotoras de respostas inflamatórias mais intensas (BEISSWENGER; BALS, 2008). Na mesma linha de raciocínio, outros pesquisadores afastaram o desbalanço de perfis de citocinas e células Th1/Th2 e relacionaram o aumento das atopias à ativação de células T reguladoras

(Treg) pela diminuição ou pela falta de estímulos microbianos (ROMAGNANI, 2004).

As pesquisas, nos últimos anos, têm dado amplo enfoque ao papel das infecções virais e bacterianas sobre a gênese das manifestações alérgicas; o significado da exposição ambiental a compostos microbianos sobre o desenvolvimento de alergias e o efeito de ambas as exposições sobre as respostas inata e adaptativa. Nesse sentido, não existem dúvidas de que os fatores genéticos são fundamentais na determinação da incidência de doenças, mas a jornada rumo à descoberta de genes relevantes para doenças alérgicas está apenas começando. Tudo indica que polimorfismos em vários genes que interagem com as influências ambientais em diferentes momentos do desenvolvimento contribuam para os mecanismos envolvidos nas atopias (NUNES, 2011).

2.5 A imunoterapia

Em função do profundo impacto na qualidade de vida, da repercussão socioeconômica provocada pela asma brônquica e da elevação de sua prevalência nas últimas décadas, o controle dos fatores ambientais desencadeantes da asma, a busca por novas medidas terapêuticas e a otimização das já existentes propiciarão grandes benefícios para os pacientes asmáticos (GUEDES et al., 2017).

Os avanços na manipulação e sequenciamento do DNA humano tem estimulado pesquisas que visem abordagens terapêuticas para agravos à saúde, sobretudo os que apresentam elevada morbidade e mortalidade. A imunogenética, que trabalha com o genótipo e fenótipo do sistema imune, também tem apresentado progressos com pesquisas envolvendo a asma brônquica, entre as quais destacam-se a identificação e caracterização de genes relacionados a manifestação fenotípica da asma, além da utilização da vacinação com anti-IgE e imunoterapia para alérgenos específicos (AKDIS, 2005; EDWARDS; HARRISON; BURKE, 2005).

A imunoterapia a ácaros é um tratamento de médio-longo prazo (3 a 5 anos) que, quando bem indicado é mais eficaz e mais *cost-effective* do que a

terapêutica farmacológica convencional, tendo a vantagem adicional de efeitos benéficos persistentes por vários anos após o seu término e pelo poder de funcionar como profilático na evolução para asma das crianças e adolescentes com rinite/rinoconjuntivite (FERREIRA, 2015).

As vantagens da imunoterapia no tratamento da asma traduz-se pela melhoria de sintomas e da qualidade de vida, na redução do consumo de fármacos, na diminuição do número de consultas não programadas, na diminuição dos custos relacionados com o absentismo ou com a diminuição da produtividade laboral, vantagens que podem persistir no tempo, mesmo para além do término do tratamento.

3 CAPÍTULO I: Artigo em português Submetido na Revista Allergologia et Immunopathologia

**Pefil socioambiental de crianças e adolescentes sensibilizados pelos
ácaros domésticos no nordeste do Brasil**

Iêda Maria Silba Araújo^a, Maryangela Godinho Pereira Bena^a, Poliana Oliveira Lemos de Brito^b, João Lucas do Carmo Lima^b, Lídio Gonçalves Lima Neto^a, Silvio Gomes Monteiro ^{a,c}, Paulo Vítor Soeiro Pereira^d, Angela Falcai^a

^a Universidade CEUMA, Programa de Pós-graduação, São Luís, Maranhão, Brasil.

^b Universidade CEUMA, Programa de Graduação, São Luís, Maranhão, Brasil.

^c Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Departamento de Biologia, São Luís, Maranhão, Brasil.

^d Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Departamento de Patologia, São Luís, Maranhão, Brasil.

INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos mostram que 10 a 30% da população mundial sofre de doenças alérgicas como asma, rinite e dermatite atópica^{1,2} e estas acometem, principalmente, crianças³. As atopias são caracterizadas por mecanismos de hipersensibilidade imediata desencadeada por alérgenos ambientais⁴. Os ácaros são considerados os principais aeroalérgenos envolvidos nesse mecanismo⁵. Pertencem à ordem dos artrópodes, da família dos aracnídeos e, taxonomicamente, são parentes e parecidos com os carrapatos, aranhas e escorpiões. Apresentam distribuição cosmopolita e estão presentes de forma abundante na poeira domiciliar. Habitam principalmente cortinas, tapetes e colchões e sua principal fonte de alimento são as escamas de pele humana (queratina), celulose de fibras têxteis e quitina⁶.

O *Dermatophagoides pteronyssinus* (Derp), *Dermatophagoides farinae* (Derf) e *Blomia tropicalis* (Blot) são os principais ácaros domiciliares (House Dust Mites - HDM) envolvidos no desencadeamento de alergias. Os HDM produzem alérgenos potentes tais como Der p1, Der p2, Der p3 e Der p7, Derf1 e Derf2 e Blot 5⁷⁻⁹. Esses antígenos são expressos por células do trato intestinal, apresentando glicoproteínas e cisteína-proteases em sua composição¹⁰.

A distribuição mundial de ácaros depende de fatores como localização, urbanização, temperatura e umidade e esta distribuição afeta os padrões de sensibilização em humanos¹¹. O Derp e Derf estão presentes no Paquistão, nas regiões mediterrâneas da Espanha^{1,2,13}, enquanto o Blot aparece com maior frequência em regiões tropicais e subtropicais^{14,15}. As condições ideais para proliferação de HDM são altas temperaturas associadas a umidade elevada, superior a 70%¹⁶.

Além das condições climáticas, fatores como densidade demográfica, diversidade genética da população, status socioeconômico e tipo de habitação influenciam a ocorrência de alta prevalência de sensibilização a alérgenos e o desenvolvimento de doenças alérgicas. Tais condições têm papel importante, principalmente, nos primeiros meses de vida, no que diz respeito ao desenvolvimento de condições alérgicas^{17,18}.

A maioria dos estudos alinha a caracterização ambiental com o desenvolvimento da atopia. No entanto não são encontrados pesquisas que analisem associações entre o status socioeconômico dos pacientes e manifestações clínicas desencadeadas com sensibilizações atópicas. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo avaliar como a sensibilização ao Derp, Derf e Blot pode mudar de acordo com o perfil socioambiental de crianças e adolescentes, e como isso pode afetar a prevalência de doenças alérgicas e manifestações clínicas para esses pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Casuística

Estudo de caso-controle realizado entre 2017 e 2018 no ambulatório do Hospital da Criança, na cidade de São Luís, Maranhão, Nordeste do Brasil. Trata-se de um hospital público que presta atendimento de referência para crianças e adolescentes de diferentes zonas da grande ilha e do interior do estado. O estudo incluiu meninos e meninas, com idade entre um e 17 anos, com ou sem doenças alérgicas. Os principais critérios de não inclusão foram a existência de doenças respiratórias como fibrose cística e infecções agudas virais ou bacterianas.

Este estudo recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (UNIVERSAL-01516/16), foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Ceuma (58737916.3.0000.5084) (ANEXO C) e todos os pacientes e responsáveis, foram informados sobre a pesquisa e assinaram os termos de assentimento e de consentimento (ANEXOS D e E).

Questionários

O ISAAC foi aplicado aos pais das crianças para investigar os sintomas de asma, chiado, rinite e eczema atópico. Além disso, aplicou-se uma questionário socioambiental estruturado, que incluiu questões referentes a: renda familiar; nível de escolaridade das mães dos pacientes; amamentação; história de alergias na família (irmãos, irmãs, pais e / ou mães); condições de vida (dormitório compartilhado, ar condicionado no quarto, presença de mofo

nas paredes); hábitos de vida (ciclo de lavagem de colchas por semana, troca frequente de colchão e travesseiro); experiência de creche na primeira infância; exposição a cães, gatos, animais de fazenda; e saneamento básico.

Teste de Hipersensibilidade Imediata (*prick test*)

O teste cutâneo de puntura foi realizado usando extratos de ácaros da poeira doméstica (Derp, Der f, Blot), gato, cachorro, grama, ovo e leite; solução salina tamponada como controle negativo; e histamina como controle positivo. O teste foi realizado na face anterior do antebraço, obedecendo aos critérios técnicos e seguindo o guia do fabricante¹⁹. Após trinta minutos a reação foi avaliada. Pápula com diâmetro maior ou igual a 3mm (três milímetros) de diâmetro foi considerada positiva (comparada ao controle negativo).

Análises estatísticas

A análise estatística foi realizada utilizando o programa Prism 8.0 (GraphPad Software, CA, EUA). Para análise dos dados clínicos e ambientais, foram construídas tabelas de contingência do tipo 2x2, utilizando o teste do qui-quadrado e o teste de Fisher. Para identificar as associações entre as variáveis, utilizou-se o método de Regressão Logística Binária no programa STATplus (Analystsoft, CA, EUA). Para ambas as análises, foram calculadas as Odd Ratios (OR) e o intervalo de confiança de 95%. Os valores $p \leq 0,05$ serviram como meio para estabelecer significância estatística.

RESULTADOS

Em nossa amostra foram incluídas 108 crianças e adolescentes, das quais 45 eram sensibilizados para Derp (42%), 40 para Derf (37%) e 36 para Blot (33%) (tabela 1).

Tabela 1. Prevalência de sensibilização aos HDM em crianças e adolescentes

Ácaros da poeira domiciliar	Não sensibilizados	Sensibilizados	Total
	n (%)	n (%)	108 (100%)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	63 (58%)	45 (42%)	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	68 (63%)	40 (37%)	
<i>Blomia tropicalis</i>	72 (66%)	36 (33%)	

Os ácaros Derp, Derf e Blot foram analisados separadamente. Nos pacientes sensibilizados por Derp, 71% também foram sensibilizados para Derf ($p < 0,0001$, OR: 16,92, CI95% 6,259-47,57) e 49% foram sensibilizados para Blot ($p = 0,0015$, OR: 4,065, CI95%: 1,785-92,47). Em pacientes sensibilizados ao Derf, 80% também foram sensibilizados para Derp ($p < 0,0001$, OR: 16,92, CI95%: 6,259-47,57) e 57,5% para Blot ($p = 0,0001$, OR: 5,724, CI95%: 2,464-13,3). Em pacientes sensibilizados ao Blot, 66% também foram sensibilizados para Derp ($p = 0,0004$, OR: 4,857, CI95%: 1,969-11,11) e 64% para Derf ($p = 0,0001$, OR: 5,754 CI95%: 2,464-13,3).

Não houve associações entre sensibilização ao perfil de alérgenos de HDM e sensibilização a outros alérgenos (gato, cachorro, grama, ovo e alérgenos de leite) (Tabela 2).

Tabela 2. Sensibilização HDM e outros alérgenos

	Sensibilizados ao Derp				Sensibilizados ao Derf				Sensibilizados ao Blot			
	Não, n=63	Sim, n=45	OR (95%CI)	p	Não, n=68	Sim, n=40	OR (95%CI)	p	Não, n=72	Sim, n=36	OR (95%CI)	p
Derp												
Não					55 (81)	8 (20)	16,92	0,0	51(71)	12 (33)	4,85 (1.96-11.11)	0,00
Sim					13 (19)	32 (80)	(6.25-47.57)	0,0	21 (29)	24 (66)		
Derf												
Não	55 (87)	13 (29)	16,92	0,00					55 (76)	13 (36)	5,72 (2.46-13.3)	0,00
Sim	8 (13)	32 (71)	(6.25-47.57)						17 (24)	23 (64)		
Blot												
Não	51 (81)	23 (51)	4,06	0,00	55 (81)	17 (42,5)	5,72	0,0,				
Sim	12 (19)	22 (49)	(1.78-9.24)		13 (19)	23 (57,5)	(2.46-13.30)	0,0				
Gato												
Não	60 (95)	42 (94)	1,42	0,69	65 (95)	37 (92,5)	1,75	0,6	68 (94)	34 (94)	1 (0.18-4.47)	0,99
Sim	3 (5)	3 (6)	(0.32-6.33)		3 (5)	3 (7,5)	(0.39-7.78)	6	4 (6)	2 (6)		
Cão												
Não	61 (97)	42 (94)	2,17	0,64	67 (98)	36 (90)	7,44	0,0	70 (97)	33 (92)	3,48 (0.67-20.12)	0,32
Sim	2 (3)	3 (6)	(0.42-12.5)		1 (2)	4 (10)	(1.13-92.18)	6	2 (3)	3 (8)		
Grama												
Não	60 (95)	42 (94)	1,42	0,69	65 (95)	37 (92,5)	1,75	0,6	69 (95)	33 (92)	2,09 (0.46-9.267)	0,39
Sim	3 (5)	3 (6)	(0.32-6.33)		3 (5)	3 (7,5)	(0.39-7.78)	6	3 (5)	3 (8)		
Ovo												
Não	61 (97)	44 (97)	0,69	0,99	66 (97)	39 (97,5)	0,84	0,9	71(98)	34 (94)	4,17 (0.46-61.22)	0,25
Sim	2 (3)	1 (3)	(0.04-6.12)		2 (3)	1 (2,5)	(0.05-7.47)	9	1 (2)	2 (6)		
Leite												
Não	58 (92)	42 (94)	0,82	0,99	63 (93)	37 (92,5)	1,02	0,9	67 (93)	33 (92)	1,21 (0.30-5.05)	0,99
Sim	5 (8)	3 (6)	(0.21-3.41)		5 (7)	3 (2,5)	(0.25-4.22)	9	5 (7)	3 (8)		

Valores entre parênteses representam%.

qui-quadrado e teste de Fisher. OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Não foi observada associação entre a idade dos pacientes e a sensibilização aos alérgenos do HDM (Tabela 3). Em relação ao sexo, não houve diferença estatística entre os grupos analisados (Tabela 3). No entanto, uma maior prevalência de homens foi observada em todos os pacientes sensibilizados. A presença de sintomas de asma foi observada em 58% dos pacientes sensibilizados por Blot com diferença estatística (Tabela 3, $p = 0,03$, OR: 2,477, IC 95%: 1,056-5,645). Não foi encontrada relação entre a presença de asma e sensibilização para Derp ou Derf (Tabela 3).

Os dados mostram uma prevalência de sibilância em 47% dos pacientes sensibilizados para Derp, 52,5% dos pacientes sensibilizados para Derf e 64% dos pacientes sensibilizados para Blot. No entanto, os sintomas de sibilância não foram estatisticamente associados à sensibilização por HDM (Tabela 3). Além disso, os dados mostram a presença de sintomas de rinite alérgica em 60% dos pacientes sensibilizados com Derp, 67% dos pacientes sensibilizados por Derf e 72% dos pacientes sensibilizados ao Blot (Tabela 3). Os sintomas de eczema atópico apresentaram uma prevalência de 34% em pacientes sensibilizados por Derp, 22,5% em pacientes sensibilizados ao Derf e 25% em pacientes sensibilizados ao Blot.

Tabela 3. Perfil Clínico das crianças e adolescentes

	Sensibilizados ao Derp				Sensibilizados ao Derf				Sensibilizados ao Blot			
	Não, n=63	Sim, n=45	OR (95%CI)	p	Não, n=68	Sim, n=40	OR (95%CI)	p	Não n=72	Sim, n=36	OR (95%CI)	p
Idade (anos/média)	7,5	9,8			7,7	9,8			8	9,4		
Sexo												
Menina	24 (38)	18 (40)	1,08	0,84	27 (40)	15 (37,5)	1,09	0,84	28 (39)	14 (39)	1	0,99
Menina	39 (62)	27 (60)	(0.47-2.40)		41 (60)	25 (62,5)	(0.48-2.41)		44 (61)	22 (61)	(0.45-2.29)	
Asma												
Não	36 (57)	25 (55)	1,06	0,99	39 (57)	22 (55)	1,10	0,84	46 (64)	15 (42)	2,47	0,03
Sim	27 (43)	20 (45)	(0.48-2.31)		29 (43)	18 (45)	(0.48-2.46)		26 (36)	21 (58)	(1.05-5.64)	
Chiado												
Não	22 (35)	24 (53)	0,46	0,07	27 (39)	19 (47,5)	0,72	0,54	33 (46)	13 (36)	1,49	0,41
Sim	41 (65)	21 (47)	(0.22-1.02)		41 (61)	21 (52,5)	(0.32 - 1.65)		39 (54)	23 (64)	(0.63-3.51)	
Sono ruim por chiado												
Não	36 (57)	32 (71)	0,54	0,16	41 (60)	27 (67,5)	0,73	0,53	45 (62,5)	23 (64)	1,12	0,99
Sim	27 (43)	13 (23)	(0.23-1.24)		27 (40)	13 (32,5)	(0.31-1.70)		27 (37,5)	13 (36)	(0.35-3.23)	
Tosse												
Não	31 (49)	25 (55)	0,77	0,56	34 (50)	22 (55)	0,81	0,69	39 (54)	17 (47)	1,32	0,54
Sim	32 (51)	20 (45)	(0.35-1.66)		34 (50)	18 (45)	(0.37-1.81)		33 (45)	19 (53)	(0.57-2.84)	
Rinite Alérgica												
Não	21 (33)	18 (40)	0,75	0,54	26 (38)	13 (32,5)	1,28	0,67	29 (40)	10 (28)	1,75	0,28
Sim	42 (67)	27 (60)	(0.32-1.64)		42 (62)	27 (67,5)	(0.54-3.01)		43(60)	26 (72)	(0.76-4.25)	
Eczema												
Não	47 (75)	30 (67)	1,46	0,39	46 (68)	31 (77,5)	0,60	0,37	50 (70)	27 (75)	0,75	0,65
Sim	16 (25)	15 (34)	(0.63-3.39)		22 (32)	9 (22,5)	(0.26 - 1.46)		22 (30)	9 (25)	(0.32-1.85)	
Sono ruim por eczema												
Não	56 (89)	39 (87)	1,23	0,77	57 (84)	38 (95)	0,27	0,12	63 (87,5)	32 (89)	0,87	0,99
Sim	7 (11)	6 (13)	(0.36-3.68)		11(16)	2 (5)	(0.05-1.27)		9 (12,5)	4 (11)	(0.28-3.17)	

Irmãos alérgicos												
Não	48 (76)	37 (82)	0,69	0,48	52 (76)	33 (82,5)	0,68	0,62	60 (84)	25 (70)	2,2	0,13
Sim	15 (24)	8 (18)	(0.26-1.71)		16 (24)	7 (17,5)	(0.27-1.76)		12 (16)	11 (30)	(0.83-5.65)	
Pais alérgicos												
Não	25 (40)	24 (53)	0,57	0,17	28 (41)	21(52,5)	0,63	0,31	33 (46)	16 (44)	1,05	0,99
Sim	38 (60)	21 (47)	(0.25-1.24)		40 (59)	19 (47,5)	(0.29-1.41)		39 (54)	20 (56)	(0.45-2.30)	

Valores entre parênteses representam%.

qui-quadrado e teste de Fisher. OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Nas análises do perfil socioambiental, os pacientes sensibilizados para o Derp: 45% tinham renda familiar média social ($p = 0,01$, OR: 3,077, IC95%: 1,362-6,785); 55% foram amamentados nos primeiros meses de vida ($p = 0,03$, OR: 0,390, IC: 0,169-0,884); 71% partilhavam dormitório ($p = 0,03$; OR: 0,259, CI95%: 0,088-0,757); e 36% tinham quarto com ar condicionado ($p = 0,02$, OR: 2,924, CI95%: 1,144-7,607).

Na avaliação de fatores socioambientais com sensibilidade ao Derp, variáveis de compartilhamento de dormitórios (70%, $p = 0,01$, OR: 0,267, IC95%: 0,104-0,777) e presença de fungos na parede (57,5%, $p = 2,327$, OR = 0,04, IC95%: 1,035-5,034) foram estatisticamente significativos (Tabela 4).

As análises socioambientais realizadas no grupo de pacientes sensibilizados ao Blot mostraram diferença entre as variáveis: escolaridade das mães, maioria com nível médio de escolaridade (88%, $p = 0,04$) e exposição frequente ao cão (78%, $p = 0,02$, OR: 2,962, CI95% 1,232-7,216) (Tabela 4).

Tabela 4. Perfil Socioambiental de crianças e adolescentes

	Sensibilizados ao Derp				Sensibilizados ao Derf				Sensibilizados ao Blot			
	Não, n=63	Sim, n=45	OR (95%CI)	p	No, n=68	Yes, n=40	OR (95%CI)	p	No, n=72	Yes, n=36	OR (95%CI)	p
Educação da mãe												
Baixa	12 (19)	6 (13)			15 (22)	3 (7,5)			14 (19)	4 (12)		
Media	46 (73)	36 (80)		0,7	47 (69)	35 (87,5)		0,08	50 (69)	32 (88)		0,04
Alta	5 (8)	3 (7)			6 (9)	2 (5)			8 (12)	0 (0)		
Classe social												
Baixa	50 (79)	25 (55)	3,07		49 (72)	26 (65)	1,38		53 (74)	22 (61)	1,77	
Média	13 (21)	20 (45)	(1.36-6.78)	0	19 (28)	14 (35)	(0.58-3.14)	0,51	19 (26)	14 (39)	(0.73-4.14)	0,19
Amamentação												
Não	15 (24)	20 (45)	0,39		19 (28)	16 (35)	0,58		26 (36)	9 (25)	1,69	
Sim	48 (76)	25 (55)	(0.16-0.88)	0	49 (72)	24 (65)	(0.26-1.31)	0,2	46 (64)	27(75)	(0.71-3.94)	0,28
Creches												
Não	38 (60)	31 (44)	0,68		45 (66)	24 (60)	0,65		49 (68)	20 (55)	1,70	
Sim	25 (40)	14 (56)	(0.30 - 1.56)	0,4	23 (34)	16 (40)	(0.29-1.34)	0,34	23 (32)	16 (45)	(0.75-3.78)	0,21
Partilha de quarto												
Não	6 (10)	13 (29)	0,25		7 (10)	12 (30)	0,26		12 (17)	7 (20)	0,82	
Sim	57 (90)	32 (71)	(0.08 -0.75)	0	61 (90)	28 (70)	(0.10 - 0.77)	0,01	60 (83)	29 (80)	(0.28-2.16)	0,79
Exposição a cães												
Não	25 (40)	16 (35)	1,19		28 (41)	13 (32,5)	1,45		33 (46)	8 (22)	2,96	
Sim	38 (60)	29 (65)	(0.53-2.55)	0,7	40 (59)	27 (67,5)	(0.62-3.39)	0,41	39 (54)	28 (78)	(1.23-7.21)	0,02
Exposição a gatos												
Não	26 (41)	28 (62)	0,42		31 (46)	23 (57,5)	0,61		68 (94)	34 (94)	1,07	
Sim	37 (59)	17(38%)	(0.20-0.92)	0,1	37 (54)	17 (42,5)	(0.29-1.37)	0,31	4 (6)	2 (6)	(0.45-2.83)	0,99
Exposure animais de fazenda												
Não	48 (76)	40 (89)	0,4		53 (46)	35 (57,5)	0,50		70 (97)	33 (92)	3,18	
Sim	15 (24)	5 (11)	(0.15-1.17)	0,1	15 (54)	5 (42,5)	(0.18-1.49)	0,3	2 (3)	3 (8)	(0.61-18.38)	0,33
Exposição a cigarro												

Não	55 (87)	38 (85)	1,26 (0.46-4.01)	0,8	59 (87)	34 (85)	1,15 (0.3- 0.53)	0,78	63 (86,5)	30 (84)	1,4 (0.43-4.32)	0,56
Sim	8 (13)	7 (15)			9 (13)	6 (15)			9 (12,5)	6 (16)		
Ar condicionado												
Não	53 (84)	29 (64)	2,92 (1.14-7.60)	0	53 (78)	29 (72,5)	1,34 (0.54 - 3.22)	0,64	55 (76)	27 (75)	1,07 (0.45-2.83)	0,99
Sim	10 (16)	16 (36)			15 (22)	11 (27,5)			17 (24)	9 (25)		
Fungos na parede												
Não	33 (53)	27 (60)	0,73 (0.32-1.58)	0,6	43 (63)	17 (42,5)	2,32 (1.03 - 5.03)	0,04	44 (61)	16 (75)	1,96 (0.84-4.35)	0,10
Sim	30 (47)	18 (40)			25 (37)	23 (57,5)			28 (39)	20 (25)		
Lavagem de colchas												
Menos de 1 x por semana	16 (26)	21 (46)			19 (28)	18 (45)			28 (39)	9 (25)		0,33
1 a 2 x por semana	28 (44)	15 (33)		0,1	31 (45,5)	12 (30)		0,15	26 (36)	17 (47)		
2 a 3 x por semana	19 (30)	9 (20)			18 (26,5)	10 (25)			18 (25)	10 (28)		
Frequencia da troca de colchão												
Não	50 (79)	31 (44)	1,73 (0.69-3.95)	0,3	51 (75)	30 (75)	1 (0.39-2.50)	0,99	54 (75)	27 (75)	1 (0.42-2.57)	0,99
Sim	13 (21)	14 (56)			17 (25)	10 (25)			18 (35)	9 (25)		
Frequencia da troca de travesseiros												
Não	49 (78)	28 (62)	2,12 (0.92-5.11)	0,08	52 (76,5)	25 (62,5)	1,95 (0.82-4.62)	0,13	51 (71)	26 (72)	0,93 (0.37-2.25)	0,99
Sim	14 (22)	17 (38)			16 (23,5)	15 (37,5)			21 (29)	10 (28)		
Saneamento básico												
Não	33 (53)	28 (62)	0,66 (0.31-1.45)	0,3	36 (53)	25 (62,5)	0,67 (0.30-1.51)	0,42	39 (54)	22 (61)	0,752 (0.33-1.75)	0,54
Sim	30 (47)	17 (38)			32 (47)	15 (37,5)			33 (45)	14 (39)		

Valores entre parênteses representam%.

qui-quadrado e teste de Fisher. OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Nas análises de regressão logística, observou-se o aumento do risco de sensibilização ao Derp associado a: renda familiar da classe social média ($p = 0,026$, OR: 2,74, IC95%: 1,127-6,684); exposição frequente ao cão ($p = 0,038$, OR: 3,758, IC95%: 1,127-6,684); climatização artificial do quarto ($p = 0,01$, OR: 4,319, IC95%: 1,398-13,348). E menor risco de sensibilização para Derp em crianças e adolescentes associados ao compartilhamento de dormitórios ($p = 0,01$, OR: 0,202, IC95%: 0,055-0,744), lavagem frequente das roupas de cama ($p = 0,05$, OR: 0,499, IC95%: 0,250- 0,998) e habitação com saneamento básico ($p = 0,01$; OR: 4,319; IC95%: 1,398-13,348) (Tabela 5).

O aumento do risco de sensibilização para Derf foi associado à sensibilização por Blot ($p = 0,03$; OR: 3,172; IC95%: 1,083-9,292) e presença de fungos nas paredes ($p = 0,03$, OR: 3,095, IC95%: 1,063-9,008). No entanto, o compartilhamento de dormitório foi associado a um menor risco de sensibilização para Derf ($p = 0,009$, OR: 0,192, IC95%: 0,056-0,659) (Tabela 5).

Em pacientes sensibilizados por Blot, observamos um aumento no risco associado à sensibilização de Derp ($p = 0,02$, OR: 3,462, IC95%: 1,191-10,061) e exposição ao cão ($p = 0,05$, OR: 3,255, IC95%: 0,987-10,736). Além disso, observou-se que a sensibilização ao Blot aumenta o risco de desenvolver sintomas de asma ($p = 0,05$, OR: 2,732, IC95%: 0,981-7,606) (Tabela 5).

Tabela 5. Regressão Logística Binária

Sensibilização ao Derp	p	OR	Intervalo (95%CI)	
Social class	0,026	2,744	1,127	6,684
Dormitory sharing	0,016	0,202	0,055	0,744
Exposure to Dog	0,038	3,758	1,079	13,090
Air Conditioning	0,011	4,319	1,398	13,348
Bedsread washing cycle	0,049	0,499	0,250	0,998
Basic sanitation	0,045	0,347	0,124	0,976
Sensitized to Derf				
Sensitized to Blot	0,035	3,172	1,083	9,292
Divide o quarto	0,009	0,192	0,056	0,659
Presença de mofo nas paredes	0,038	3,095	1,063	9,008
Sensitized to Blot				
Sensitized to Derp	0,023	3,462	1,191	10,061
Asthma	0,054	2,732	0,981	7,606
Exposure to Dog	0,053	3,255	0,987	10,736

DISCUSSÃO

A relação do homem com o meio ambiente, aliada às condições socioeconômicas, constitui fatores fundamentais para o desenvolvimento de diferentes patologias. No caso da atopia, é bastante evidente que a exposição aos ácaros da poeira domiciliar (HDM) é um fator de risco para o desenvolvimento de sibilos, asma, entre outros²⁰. Neste estudo, demonstramos as causas e consequências associadas à sensibilização do HDM e o desencadeamento de doenças alérgicas em crianças e adolescentes, fornecendo novas evidências sobre a relevância dos fatores socioeconômicos para esse cenário.

Segundo estudos, a sensibilização aos alérgenos HDM é a mais frequente nas alergias respiratórias¹¹. Estima-se que 1-2% da população mundial tenha sensibilização alérgica ao HDM, com variabilidade significativa dependendo da coorte estudada²¹. Os HDM são distribuídos em todo o mundo e são filogeneticamente e ecologicamente distanciados entre diferentes climas. Em nossa população de estudo, foi possível identificar a sensibilização pelos três principais alérgenos de ácaros, Derp (42%), Derf (37%) e Blot (33%).

A região nordeste do Brasil é caracterizada pelo clima tropical, principalmente por duas estações bem definidas, chuvosas e secas, com temperaturas entre 25°C e 27°C. A cidade de São Luís, no Maranhão, apresenta características de um clima tropical, com altas temperaturas e umidade, apresentando condições ambientais favoráveis para o desenvolvimento de ácaros. Além disso, por ser uma cidade costeira, as influências marítimas podem potencializar a proliferação da população de acarinos.

O efeito da umidade pode ser observado em Columbia e Canadá, que apresenta características de alta umidade e consequente alta proliferação de HDM¹⁶. Essa prevalência de ácaros está intimamente relacionada à significativa prevalência da sensibilização por HDM e ao desenvolvimento de doenças alérgicas²².

A sensibilização ao HDM é um fator ambiental importante para entender a epidemiologia das atopias. Nossos resultados mostram uma

associação estatística com sintomas clínicos de asma e sensibilização ao Blot. Em 1997, Arruda et al. relataram sensibilização ao Blot em pacientes asmáticos e também à identificação do alérgeno do Blot 5²³. Estes são dados fundamentais para entender os fatores desencadeantes de doenças alérgicas em nossa população de estudo. O domínio sobre a matéria é extremamente relevante, uma vez que a asma é uma doença crônica, multifatorial, de alta prevalência e que gera altos custos para o governo no diagnóstico e tratamento²⁴.

Não encontramos uma associação estatisticamente significativa de sensibilização ao antígeno HDM com outros sintomas alérgicos, como rinite, eczema e sibilância. Outros alérgenos, no entanto, podem estar envolvidos no desenvolvimento dessas doenças, como antígenos de baratas e fungos^{25,26}. Definir os sintomas associados à sensibilização do HDM ajuda a melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo as manifestações clínicas que podem afetar o funcionamento social, as atividades diárias e as tarefas profissionais e escolares.

Outros fatores que nos ajudam a entender melhor a prevalência da sensibilização aos aeroalérgenos são as condições socioeconômicas. Nosso trabalho mostra que a renda familiar e o nível de escolaridade da mãe estão envolvidos na sensibilização ao HDM. Ainda mais, pacientes que pertencem a famílias de baixa e média renda apresentam um risco aumentado de se tornarem sensibilizados para o HDM. Em relação a isso, alguns países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Japão, Índia e Brasil mostram uma associação entre baixo nível socioeconômico e baixa função pulmonar na infância^{17,27,28}. Em nosso estudo, observou-se que a amamentação é um fator de proteção para sensibilização por Derp e o nível de escolaridade materna é um elemento de risco associado à sensibilização a Blot. Ambos os fatores podem estar associados a menos recursos e apoio social à criança, além de acesso limitado a informações sobre saúde e medidas de intervenção.

As condições de moradia, assim como os hábitos familiares, também são fatores determinantes de risco para a proliferação de ácaros, sensibilização a aeroalérgenos e desencadeamento de atopia, como a asma²⁹. Nossos resultados mostram que fatores como compartilhamento de dormitórios, ar-condicionado, presença de mofo e exposição ao cão são

determinantes para a sensibilização ao HDM. Estes já foram descritos como desencadeantes de doenças alérgicas, principalmente nos primeiros anos de vida³⁰. A presença de animais domesticados, por exemplo, está relacionada ao aumento da proliferação de HDM em ambientes familiares³¹.

Nos últimos anos, as características ambientais têm se mostrado tão importantes quanto o patrimônio genético para determinar o desenvolvimento de alergias. A investigação da prevalência de sensibilização aos alérgenos do HDM, especificamente Derp, Derf e Blot, juntamente com a identificação das principais manifestações atópicas, avaliação de fatores socioeconômicos e ambientais, permite uma compreensão mais específica da interação entre a humanidade e o meio ambiente, isso leva a condições de atopia.

CONCLUSÃO

Em conclusão, definimos as condições sócio comportamentais e econômicas (condições precárias de moradia e baixa escolaridade das mães) como fatores diretos para aumento a sensibilização aos alérgenos de ácaros. Juntamente com um clima tropical quente e úmido, esses fatores aumentaram a prevalência de pacientes sensibilizados para Derp, Derf e Blot. É importante ressaltar que a sensibilização do Blot foi associada ao início da asma.

Esses dados contribuem para definir políticas públicas de saúde e estratégias de manejo e intervenção para o controle da proliferação de ácaros, a diminuição da sensibilização aos aeroalérgenos e a melhora em médio prazo da qualidade de vida dos pacientes com manifestações alérgicas.

AGRADECIMENTOS

Como autores deste estudo, desejamos expressar nossa gratidão aos pais e filhos que gentilmente escolheram participar de nosso Projeto; bem como os profissionais de saúde do Hospital Infantil, que nos auxiliaram no recrutamento de pacientes.

Gostaríamos também de agradecer a todos os professores, alunos de graduação e pós-graduação que frequentam o laboratório de microbiologia ambiental.

FINANCIAMENTO

A agência financiadora que apoiou este trabalho foi a Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão - FAPEMA (UNIVERSAL-01516/16).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflito de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Collaborators GBDCRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706.
2. Singh S, Sharma BB, Salvi S, Chhatwal J, Jain KC, Kumar L, et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: prevalence and associated factors in children. *Clin Respir J*. 2018;12(2):547-56.
3. Torres-Borrego J, Molina-Teran AB, Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(2):90-100.
4. Justiz Vaillant AA, Zito PM. Hypersensitivity Reactions, Immediate. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2018.
5. Huang FL, Liao EC, Yu SJ. House dust mite allergy: Its innate immune response and immunotherapy. *Immunobiology*. 2018;223(3):300-2.
6. Colloff MJ. Taxonomy and identification of dust mites. *Allergy*. 1998;53(48 Suppl):7-12.
7. Liu XY, Yang KY, Wang MQ, Kwok JS, Zeng X, Yang Z, et al. High-quality assembly of *Dermatophagoides pteronyssinus* genome and transcriptome reveals a wide range of novel allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2268-71 e8.

8. Santos da Silva E, Asam C, Lackner P, Hofer H, Wallner M, Silva Pinheiro C, et al. Allergens of *Blomia tropicalis*: An Overview of Recombinant Molecules. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(4):203-14.
9. Choopong J, Reamtong O, Sookrung N, Seesuwat W, Indrawattana N, Sakolvaree Y, et al. Proteome, Allergenome, and Novel Allergens of House Dust Mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Proteome Res*. 2016;15(2):422-30.
10. Reithofer M, Jahn-Schmid B. Allergens with Protease Activity from House Dust Mites. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).
11. Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018.
12. Shafique RH, Akhter S, Abbas S, Ismail M. Sensitivity to house dust mite allergens and prevalence of allergy-causing house dust mite species in Pothwar, Pakistan. *Exp Appl Acarol*. 2018;74(4):415-26.
13. Pagan JA, Huertas AJ, Iraola V, Pinto H, Martinez R, Ramirez M, et al. Mite exposure in a Spanish Mediterranean region. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(2):92-9.
14. Jeevarathnum AC, van Niekerk A, Green RJ, Becker P, Masekela R. Prevalence of *Blomia tropicalis* allergy in two regions of South Africa. *S Afr Med J*. 2015;105(7):567-9.
15. Guilleminault L, Viala-Gastan C. [*Blomia tropicalis*: A house dust mite in the tropics]. *Rev Mal Respir*. 2017;34(8):791-801.
16. Thomas WR. Geography of house dust mite allergens. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28(4):211-24.
17. Dutra MS, Roncada C, da Silva GL, Ferla NJ, Pitrez PM. Mite Fauna Assessment in Houses of Two distinct Socioeconomic Groups From Southern Brazil. *J Med Entomol*. 2018;55(3):620-5.
18. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):593-601 e12.
19. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):155-64.

20. Calderon MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):38-48.
21. Demoly P, Matucci A, Rossi O, Vidal C. "A year-long, fortnightly, observational survey in three European countries of patients with respiratory allergies induced by house dust mites: Methodology, demographics and clinical characteristics". *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):85.
22. Jung CG, Lee JH, Ban GY, Park HS, Shin YS. Prevalence and Clinical Characteristics of Local Allergic Rhinitis to House Dust Mites. *Yonsei Med J*. 2017;58(5):1047-50.
23. Arruda LK, Vailes LD, Platts-Mills TA, Fernandez-Caldas E, Montealegre F, Lin KL, et al. Sensitization to *Blomia tropicalis* in patients with asthma and identification of allergen Blo t 5. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):343-50.
24. Licari A, Brambilla I, Marseglia A, De Filippo M, Paganelli V, Marseglia GL. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and Limits of Asthma Control in the Pediatric Population. *Front Pediatr*. 2018;6:170.
25. Eggleston PA. Cockroach allergy and urban asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):389-90.
26. Matsuse H. [Association between fungi and asthma]. *Arerugi*. 2014;63(8):1115-8.
27. Nikiema B, Spencer N, Seguin L. Poverty and chronic illness in early childhood: a comparison between the United kingdom and Quebec. *Pediatrics*. 2010;125(3):e499-507.
28. Lautenbacher L, Perzanowski MS. Global asthma burden and poverty in the twenty-first century. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(11):1093.
29. Tham EH, Lee AJ, Bever HV. Aeroallergen sensitization and allergic disease phenotypes in Asia. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):181-9.
30. Singh M, Hays A. Indoor and Outdoor Allergies. *Prim Care*. 2016;43(3):451-63.

31. Colli Lista G, Perez-Frias J. Exposure to pets and risk of sensitisation to house dust mite, cat and dog allergens in a pre-school children population of an Andalusian seaside town. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):617-9.

4 **CAPÍTULO II:** Artigo em inglês Submetido na Revista Allergologia et Immunopathologia

Socio-environmental profile of child and adolescents sensitized by house dust mite in northeast of Brazil

Short Title: Characterization of patients sensitized by mites

Abstract

Introduction: The association regarding the atopic sensitization to mite aeroallergens and the socio-environmental features is still inconsistent.

Objectives: We analyzed the role played by socioeconomic and environmental factors in the prevalence of sensitization to house dust mite (HDM) allergens.

Patients and Methods: This is a case-control study conducted with 108 patients, aged 1-17. We inquired about family habits, socioeconomic and environmental features. In order to identify the prevalence of allergic diseases and their symptoms, we applied International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire.

Results: We observed patients sensitized to all HDM tested, Derp (42%0, Derf (37%) and Blot (33%). Middle family income (OR: 2.74; CI95%: 1.127-6.684) and exposure to dog (OR: 3.758, CI95%: 1.127-6.684) and artificial climatization (OR: 4.319, CI95%: 1.398-13.348) were associated with elevated sensitization to Derp. An increased risk of sensitization to Derf was associated with Blot sensitization (OR: 3.172, CI95%: 1.083-9.292) and presence of mold (fungi) on the walls (OR: 3.095, CI95%: 1.063-9.008). For sensitization to Blot, we observed an increase in the risk associated with Derp sensitization (OR: 3.462, CI95%: 1.191-10.061) and exposure to dog (OR: 3.255, CI95%: 0.987-10.736). In addition, sensitization to Blot increases the risk of developing asthma symptoms (OR: 2.732, CI95%: 0.981-7.606).

Conclusion: Together, our data show the chain of socio-environmental and economic factors that lead to house dust mite sensitization and development of atopic conditions, indicating targets for intervention actions and improvement of patients' quality of life.

Keyword: Asthma, Allergens, *Blomia tropicalis*, Environment, Allergy.

INTRODUCTION

Epidemiological studies show that 10 to 30% of the world population suffers from allergic diseases, such as asthma, rhinitis and atopic dermatitis^{1,2}, mainly affecting children³. These atopies are characterized by mechanisms of immediate hypersensitivity triggered by environmental allergens⁴. Mites are considered the main aeroallergens involved in this mechanism⁵. They belong to the order of the arthropods, the family of arachnids, and taxonomically are relatives and similar to ticks, spiders, and scorpions. Mites have a cosmopolitan distribution and are abundant in household dust. They mainly inhabit curtains, carpets, and mattresses; being their main source of food being scales of human skin (keratin), cellulose fibers and chitin⁶.

Dermatophagoides pteronyssinus (Derp), *Dermatophagoides farinae* (Der f) and *Blomia tropicalis* (Blot) are the main household dust mites (HDM) involved in triggering allergies. HDM produce potent allergens such as Der p1, Der p2, Der p3 and Der p7, Der f1 and Der f2, and Blot 5⁷⁻⁹. These antigens are expressed by cells of the intestinal tract, presenting glycoproteins and cysteine proteases in their composition¹⁰.

Worldwide distribution of mites depends on factors such as location, urbanization, temperature, and humidity; conditions that affect human sensitization patterns¹¹. Derp and Derf are present in Pakistan, in Mediterranean regions of Spain^{12,13}, while Blot appears more frequently in tropical and subtropical regions^{14,15}. The ideal conditions for HDM proliferation are high temperatures associated with elevated humidity, higher than 70%¹⁶.

In addition to climatic conditions, factors as demographic density, population genetic diversity, socioeconomic status and type of housing, influence the occurrence of a high prevalence of allergen sensitization and development of allergic diseases. These conditions mainly influence the first months of life, regarding the development of allergic conditions^{17,18}.

Most studies align environmental characterization with the development of atopy. However, it is unusual to observe associations between the socioeconomic status of patients and allergens that trigger their clinical manifestations. In this context, this study aims to evaluate how sensitization to

Derp, Derf and Blot can change according to the socioenvironmental profile of children and adolescents, and how could affects the prevalence of allergic diseases and clinical manifestations for those patients.

MATERIAL AND METHODS

Patients and methods

A case-control study carried out between 2017 and 2018 in the outpatient clinic of the Hospital da Criança, in the city of São Luís, Maranhão, Northeast Brazil. It is a public hospital that provides reference care for children and adolescents from different. The study included boys and girls, aged between one and 17 years, with or without allergic diseases. The main non-inclusion criteria were the existence of other respiratory diseases, such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cystic Fibrosis.

This study was approved by the Ethics Committee on Human Research at CEUMA University (58737916.3.0000.5084). Furthermore, this study received support from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (UNIVERSAL-01516/16). Most importantly, all patients and guardian, along with his or her child, were informed about the research and signed written consent in order to participate.

Questionnaires

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire was applied to parents of the children to investigate the symptoms of asthma, wheezing, rhinitis, and atopic eczema. In addition to this, a socio-environmental structured inquiry was applied, and it included questions regarding: family income; level of education of the patients' mothers; breastfeeding; history of allergies in the family (brothers, sisters, parents and/or mothers); living conditions (shared dormitory, air conditioner in room, presence of mold on walls); life habits (cycle of washing quilts per week, frequent change of mattress and pillow); nursery experience in early childhood; exposure to dogs, cats, farm animals; and basic sanitation.

Skin prick test (prick test)

Skin prick test was performed using extracts from house dust mites (Derp, Der f, Blot), cat, dog, grass, egg, and milk; buffered saline solution as a negative control; and histamine as positive control was used. The test was performed at the anterior face of the forearm, as previously described and following manufacturer's guide¹⁹. After thirty minutes the reaction was evaluated. Papule with a diameter greater than or equal to 3mm (three millimeters) in diameter was considered positive (compared to negative control).

Statistical Analyzes

Statistical analysis was performed using the Prism 8.0 program (GraphPad Software, CA, USA). For clinical and environmental data analysis, 2x2 type contingency tables were constructed using chi-square and Fisher's test. In order to identify associations between the variables, Binary Logistic Regression method was used in the STATplus program (Analystsoft, CA, USA). For both analyzes, the Odd Ratios (OR) and the 95% confidence interval were calculated. The values $p \leq 0.05$ served as a means to establish statistical significance.

RESULTS

We included 108 children and adolescents in our study sample, of whom, 45 were sensitized to Derp (42%), 40 to Derf (37%) and 36 to Blot (33%), Table 1.

Table 1. Prevalence sensitization to HDM in children and adolescents

House Duste Mite	Non-sensitized n (%)	Sensitized n (%)	Total 108 (100%)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	63 (58%)	45 (42%)	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	68 (63%)	40 (37%)	
<i>Blomia tropicalis</i>	72 (66%)	36 (33%)	

Derp, Derf, and Blot were analyzed separately in the Derp-sensitized patients, and 71% were also sensitized to Derf ($p < 0.0001$, OR: 16.92, CI95% 6.259-47.57) and 49% were sensitized to Blot ($p = 0.0015$, OR: 4.065, CI95%:

1785-9247). In patients sensitized to the Derf, 80% were also sensitized to Derp ($p < 0.0001$, OR: 16.92, CI95%: 6.259-47.57) and 57.5% to Blot ($p = 0.0001$, OR: 5.724, CI95%: 2.464-13.3). In patients sensitized to Blot, 66% were also sensitized to Derp ($p = 0.0004$, OR: 4.857, CI95%: 1.969-11.11) and 64% to Derf ($p = 0.0001$, OR: 5.754 CI95%: 2.464-13.3).

There were no associations between sensitization to HDM allergen profile and sensitization to other allergens (cat, dog, grass, egg, and milk allergens) (Table 2).

Table 2. Sensitization HDM and other allergens

	Sensitized to Derp				Sensitized to Derf				Sensitized to Blot			
	No, n=63	Yes, n=45	OR (95%CI)	p	No, n=68	Yes, n=40	OR (95%CI)	p	No, n=72	Yes, n=36	OR (95%CI)	p
Derp												
No					55 (81)	8 (20)	16,92	0,00	51(71)	12 (33)	4,85	0,00
Yes					13 (19)	32 (80)	(6.25-47.57)		21 (29)	24 (66)	(1.96-11.11)	
Derf												
No	55 (87)	13 (29)	16,92	0,00					55 (76)	13 (36)	5,72	0,00
Yes	8 (13)	32 (71)	(6.25-47.57)						17 (24)	23 (64)	(2.46-13.3)	
Blot												
No	51 (81)	23 (51)	4,06	0,00	55 (81)	17 (42,5)	5,72	0,00				
Yes	12 (19)	22 (49)	(1.78-9.24)		13 (19)	23 (57,5)	(2.46-13.30)					
Cat												
No	60 (95)	42 (94)	1,42	0,69	65 (95)	37 (92,5)	1,75	0,66	68 (94)	34 (94)	1	0,99
Yes	3 (5)	3 (6)	(0.32-6.33)		3 (5)	3 (7,5)	(0.39-7.78)		4 (6)	2 (6)	(0.18-4.47)	
Dog												
No	61 (97)	42 (94)	2,17	0,64	67 (98)	36 (90)	7,44	0,06	70 (97)	33 (92)	3,48	0,32
Yes	2 (3)	3 (6)	(0.42-12.5)		1 (2)	4 (10)	(1.13-92.18)		2 (3)	3 (8)	(0.67-20.12)	
Grass												
No	60 (95)	42 (94)	1,42	0,69	65 (95)	37 (92,5)	1,75	0,66	69 (95)	33 (92)	2,09	0,39
Yes	3 (5)	3 (6)	(0.32-6.33)		3 (5)	3 (7,5)	(0.39-7.78)		3 (5)	3 (8)	(0.46-9.267)	
Egg												
No	61 (97)	44 (97)	0,69	0,99	66 (97)	39 (97,5)	0,84	0,99	71(98)	34 (94)	4,17	0,25
Yes	2 (3)	1 (3)	(0.04-6.12)		2 (3)	1 (2,5)	(0.05-7.47)		1 (2)	2 (6)	(0.46-61.22)	
Milk												
No	58 (92)	42 (94)	0,82	0,99	63 (93)	37 (92,5)	1,02	0,99	67 (93)	33 (92)	1,21	0,99
Yes	5 (8)	3 (6)	(0.21-3.41)		5 (7)	3 (2,5)	(0.25-4.22)		5 (7)	3 (8)	(0.30-5.05)	

Values in parentheses represent %.

chi-square and Fisher's test. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

We did not observe an association between patients' age and sensibilization to HDM allergens (Table 3). Regarding gender, no statistical difference was detected between the groups analyzed (Table 3). However, a higher prevalence of males was observed in all sensitized patients. The presence of asthma symptoms was observed in 58% of Blot-sensitized patients (Table 3, $p=0.03$, OR: 2.477, 95% CI: 1.056-5.645). No relationship was found between the presence of asthma and sensitization to Derp or Derf (Table 3).

The data show a prevalence of wheezing in 47% of patients sensitized to Derp, 52.5% of patients sensitized to Derf and 64% of patients sensitized to Blot. However, wheezing symptoms were not statistically associated with HDM sensitization (Table 3). Also, data show presence of symptoms of allergic rhinitis in 60% of patients sensitized to Derf, 67% of Derf-sensitized patients and 72% of patients sensitized to Blot had (Table 3). Atopic eczema symptoms presented a prevalence of 34% in Derp-sensitized patients, 22.5% in patients sensitized to Derf and 25% in patients sensitized to Blot.

Table 3. Clinical profile of patients

	Sensitized to Derp				Sensitized to Derf				Sensitized to Blot			
	No, n=63	Yes, n=45	OR (95%CI)	p	No, n=68	Yes, n=40	OR (95%CI)	p	No, n=72	Yes, n=36	OR (95%CI)	p
Age years (average)	7,5	9,8			7,7	9,8			8	9,4		
Gender												
Girl	24 (38)	18 (40)	1,08	0,84	27 (40)	15 (37,5)	1,09	0,84	28 (39)	14 (39)	1	0,99
Boy	39 (62)	27 (60)	(0.47-2.40)		41 (60)	25 (62,5)	(0.48-2.41)		44 (61)	22 (61)	(0.45-2.29)	
Asthma												
No	36 (57)	25 (55)	1,06	0,99	39 (57)	22 (55)	1,10	0,84	46 (64)	15 (42)	2,47	0,03
Yes	27 (43)	20 (45)	(0.48-2.31)		29 (43)	18 (45)	(0.48-2.46)		26 (36)	21 (58)	(1.05-5.64)	
Wheezing												
No	22 (35)	24 (53)	0,46	0,07	27 (39)	19 (47,5)	0,72	0,54	33 (46)	13 (36)	1,49	0,41
Yes	41 (65)	21 (47)	(0.22-1.02)		41 (61)	21 (52,5)	(0.32 -1.65)		39 (54)	23 (64)	(0.63-3.51)	
Upset sleep by wheezing												
No	36 (57)	32 (71)	0,54	0,16	41 (60)	27 (67,5)	0,73	0,53	45 (62,5)	23 (64)	1,12	0,99
Yes	27 (43)	13 (23)	(0.23-1.24)		27 (40)	13 (32,5)	(0.31-1.70)		27 (37,5)	13 (36)	(0.35-3.23)	
Cough												
No	31 (49)	25 (55)	0,77	0,56	34 (50)	22 (55)	0,81	0,69	39 (54)	17 (47)	1,32	0,54
Yes	32 (51)	20 (45)	(0.35-1.66)		34 (50)	18 (45)	(0.37-1.81)		33 (45)	19 (53)	(0.57-2.84)	
Alergic rhinitis												
No	21 (33)	18 (40)	0,75	0,54	26 (38)	13 (32,5)	1,28	0,67	29 (40)	10 (28)	1,75	0,28
Yes	42 (67)	27 (60)	(0.32-1.64)		42 (62)	27 (67,5)	(0.54-3.01)		43(60)	26 (72)	(0.76-4.25)	
Eczema												
No	47 (75)	30 (67)	1,46	0,39	46 (68)	31 (77,5)	0,60	0,37	50 (70)	27 (75)	0,75	0,65
Yes	16 (25)	15 (34)	(0.63-3.39)		22 (32)	9 (22,5)	(0.26 -1.46)		22 (30)	9 (25)	(0.32-1.85)	
Upset sleep by eczema												
No	56 (89)	39 (87)	1,23	0,77	57 (84)	38 (95)	0,27	0,12	63 (87,5)	32 (89)	0,87	0,99
Yes	7 (11)	6 (13)	(0.36-3.68)		11(16)	2 (5)	(0.05-1.27)		9 (12,5)	4 (11)	(0.28-3.17)	

Allergic siblings												
No	48 (76)	37 (82)	0,69	0,48	52 (76)	33 (82,5)	0,68	0,62	60 (84)	25 (70)	2,2	0,13
Yes	15 (24)	8 (18)	(0.26-1.71)		16 (24)	7 (17,5)	(0.27-1.76)		12 (16)	11 (30)	(0.83-5.65)	
Allergic parents												
No	25 (40)	24 (53)	0,57	0,17	28 (41)	21(52,5)	0,63	0,31	33 (46)	16 (44)	1,05	0,99
Yes	38 (60)	21 (47)	(0.25-1.24)		40 (59)	19 (47,5)	(0.29-1.41)		39 (54)	20 (56)	(0.45-2.30)	

Values in parentheses represent %.

chi-square and Fisher's test. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

In the analyzes of the socio-environmental profile, patients sensitized to Derp: 45% had a family income of middle social class ($p = 0.01$, OR: 3.077, CI95%: 1.362-6.785); 55% were breastfed in the first months of life ($p = 0.03$, OR: 0.390, CI: 0.169-0.884); 71% share dormitory ($p = 0.03$; OR: 0.259, CI95%: 0.088-0.757); and 36% had room air-conditioned ($p = 0.02$, OR: 2.924, CI95%: 1,144-7,607).

In the evaluation of socio-environmental factors with sensitivity to Derf, variables of dormitory sharing (70%, $p = 0.01$, OR: 0.267, CI95%: 0.104-0.777) and presence of mold (fungi) on the wall (57.5%, $p = 2,327$, OR = 0.04, CI95%: 1,035-5,034) were statistically significant (Table 4).

Socio-environmental analyzes made in the group of patients sensitized to Blot showed difference between the variables: mothers' level of education, majority with average level of education (88%, $p = 0.04$), and frequent exposure to dog (78%, $p = 0.02$, OR: 2,962, CI95% 1,232-7,216) (Table 4).

Table 4. Socio-environmental profile of children and adolescents

	Sensitized to Derp				Sensitized to Derf				Sensitized to Blot			
	No, n=63	Yes, n=45	OR (95%CI)	p	No, n=68	Yes, n=40	OR (95%CI)	p	No, n=72	Yes, n=36	OR (95%CI)	p
Mother's education												
Low	12 (19)	6 (13)			15 (22)	3 (7,5)			14 (19)	4 (12)		
Medium	46 (73)	36 (80)		0,7	47 (69)	35 (87,5)		0,08	50 (69)	32 (88)		0,04
High	5 (8)	3 (7)			6 (9)	2 (5)			8 (12)	0 (0)		
Social class												
Low	50 (79)	25 (55)	3,07	0	49 (72)	26 (65)	1,38	0,51	53 (74)	22 (61)	1,77	0,19
middle	13 (21)	20 (45)	(1.36-6.78)		19 (28)	14 (35)	(0.58-3.14)		19 (26)	14 (39)	(0.73-4.14)	
Breastfeeding												
No	15 (24)	20 (45)	0,39	0	19 (28)	16 (35)	0,58	0,2	26 (36)	9 (25)	1,69	0,28
Yes	48 (76)	25 (55)	(0.16-0.88)		49 (72)	24 (65)	(0.26-1.31)		46 (64)	27(75)	(0.71-3.94)	
Nursery												
No	38 (60)	31 (44)	0,68	0,4	45 (66)	24 (60)	0,65	0,34	49 (68)	20 (55)	1,70	0,21
Yes	25 (40)	14 (56)	(0.30 - 1.56)		23 (34)	16 (40)	(0.29-1.34)		23 (32)	16 (45)	(0.75-3.78)	
Dormitory sharing												
No	6 (10)	13 (29)	0,25	0	7 (10)	12 (30)	0,26	0,01	12 (17)	7 (20)	0,82	0,79
Yes	57 (90)	32 (71)	(0.08 -0.75)		61 (90)	28 (70)	(0.10 - 0.77)		60 (83)	29 (80)	(0.28-2.16)	
Exposure to Dog												
No	25 (40)	16 (35)	1,19	0,7	28 (41)	13 (32,5)	1,45	0,41	33 (46)	8 (22)	2,96	0,02
Yes	38 (60)	29 (65)	(0.53-2.55)		40 (59)	27 (67,5)	(0.62-3.39)		39 (54)	28 (78)	(1.23-7.21)	
Exposure to Cat												
No	26 (41)	28 (62)	0,42	0,1	31 (46)	23 (57,5)	0,61	0,31	68 (94)	34 (94)	1,07	0,99
Yes	37 (59)	17(38%)	(0.20-0.92)		37 (54)	17 (42,5)	(0.29-1.37)		4 (6)	2 (6)	(0.45-2.83)	
Exposure to farm animals												
No	48 (76)	40 (89)	0,4	0,1	53 (46)	35 (57,5)	0,50	0,3	70 (97)	33 (92)	3,18	0,33
Yes	15 (24)	5 (11)	(0.15-1.17)		15 (54)	5 (42,5)	(0.18-1.49)		2 (3)	3 (8)	(0.61-18.38)	
Exposure to												

smoking												
No	55 (87)	38 (85)	1,26 (0.46-4.01)	0,8	59 (87)	34 (85)	1,15 (0.3- 0.53)	0,78	63 (86,5)	30 (84)	1,4 (0.43-4.32)	0,56
Yes	8 (13)	7 (15)			9 (13)	6 (15)			9 (12,5)	6 (16)		
Air Conditioning												
No	53 (84)	29 (64)	2,92 (1.14-7.60)	0	53 (78)	29 (72,5)	1,34 (0.54 - 3.22)	0,64	55 (76)	27 (75)	1,07 (0.45-2.83)	0,99
Yes	10 (16)	16 (36)			15 (22)	11 (27,5)			17 (24)	9 (25)		
Fungi on the wall												
No	33 (53)	27 (60)	0,73 (0.32-1.58)	0,6	43 (63)	17 (42,5)	2,32 (1.03 - 5.03)	0,04	44 (61)	16 (75)	1,96 (0.84-4.35)	0,10
Yes	30 (47)	18 (40)			25 (37)	23 (57,5)			28 (39)	20 (25)		
Bedsread washing cycle												
Less than once a week	16 (26)	21 (46)			19 (28)	18 (45)			28 (39)	9 (25)		0,33
1 to 2 times a week	28 (44)	15 (33)		0,1	31 (45,5)	12 (30)		0,15	26 (36)	17 (47)		
2 to 3 times a week	19 (30)	9 (20)			18 (26,5)	10 (25)			18 (25)	10 (28)		
Frequent Mattress exchange												
No	50 (79)	31 (44)	1,73 (0.69-3.95)	0,3	51 (75)	30 (75)	1 (0.39-2.50)	0,99	54 (75)	27 (75)	1 (0.42-2.57)	0,99
Yes	13 (21)	14 (56)			17 (25)	10 (25)			18 (35)	9 (25)		
Frequent pillow exchange												
No	49 (78)	28 (62)	2,12 (0.92-5.11)	0,08	52 (76,5)	25 (62,5)	1,95 (0.82-4.62)	0,13	51 (71)	26 (72)	0,93 (0.37-2.25)	0,99
Yes	14 (22)	17 (38)			16 (23,5)	15 (37,5)			21 (29)	10 (28)		
Basic sanitation												
No	33 (53)	28 (62)	0,66 (0.31-1.45)	0,3	36 (53)	25 (62,5)	0,67 (0.30-1.51)	0,42	39 (54)	22 (61)	0,752 (0.33-1.75)	0,54
Yes	30 (47)	17 (38)			32 (47)	15 (37,5)			33 (45)	14 (39)		

Values in parentheses represent %.

chi-square and Fisher's test. OR: odds ratio; CI: confidence interval.

In the logistic regression analyzes, it was observed the increased risk of sensitization to Derp associated with: family income from middle social class ($p = 0.026$, OR: 2.74, CI95%: 1.127-6.684); frequent exposure to dog ($p = 0.038$, OR: 3.758, CI95%: 1.127-6.684); artificial climatization of the room ($p = 0.01$, OR: 4.319, CI95%: 1.398-13.348). And lower risk of sensitization to Derp in children and adolescents associated with dormitory sharing ($p = 0.01$, OR: 0.202, CI95%: 0.055-0.744), frequent washing of bedding ($p = 0.05$, OR: 0.499, CI95%: 0.250-0.998) and housing with basic sanitation ($p = 0.01$; OR: 4.319; CI95%: 1.398-13.348) (Table 5).

The increased risk of sensitization to Derf was associated with Blot sensitization ($p = 0.03$; OR: 3.172; CI95%: 1.083-9.292) and presence of mold (fungi) on the walls ($p = 0.03$, OR: 3.095, CI95%: 1.063-9.008). However, dormitory sharing was associated with a lower risk of sensitization to Derf ($p = 0.009$, OR: 0.192, CI95%: 0.056-0.659) (Table 5).

In patients sensitized by Blot, we observed an increase in risk associated with Derp sensitization ($p = 0.02$, OR: 3.462, CI95%: 1.191-10.061) and exposure to dog ($p = 0.05$, OR: 3.255, CI95%: 0.987-10.736). In addition, sensitization to Blot increases risk of developing asthma symptoms ($p = 0.05$, OR: 2.732, CI95%: 0.981-7.606) (Table 5).

Table 5. Regression Binary Logistics of Variables

	p	OR	Intervalo (95%CI)	
Sensitized to Derp				
Social class	0,026	2,744	1,127	6,684
Dormitory sharing	0,016	0,202	0,055	0,744
Exposure to Dog	0,038	3,758	1,079	13,090
Air Conditioning	0,011	4,319	1,398	13,348
Bedspreed washing cycle	0,049	0,499	0,250	0,998
Basic sanitation	0,045	0,347	0,124	0,976
Sensitized to Derf				
Sensitized to Blot	0,035	3,172	1,083	9,292
Divide o quarto	0,009	0,192	0,056	0,659
Presença de mofo nas paredes	0,038	3,095	1,063	9,008
Sensitized to Blot				
Sensitized to Derp	0,023	3,462	1,191	10,061
Asthma	0,054	2,732	0,981	7,606
Exposure to Dog	0,053	3,255	0,987	10,736

DISCUSSION

The relation of humankind with the surrounding environment, in addition to socioeconomic conditions, constitutes fundamental factors in the development of different pathologies. In the case of atopy, it is quite evident that exposure to house dust mites (HDM) is a risk factor for the development of wheezing, asthma, among others²⁰. In this study, we demonstrated the causes and consequences associated with HDM sensitization and the triggering of allergic diseases in children and adolescents, providing new evidence about the relevance of socioeconomic factors for this scenario.

According to studies, sensitization to HDM allergens is the most frequent in respiratory allergies¹¹. It is estimated that 1-2% of the world population has allergic sensitization to HDM, with significant variability depending on the cohort studied²¹. HDM are worldwide distributed and are phylogenetically and ecologically distanced between different climates. In our study population, it was possible to identify the sensitization by the three main mite allergens, Derp (42%), Derf (37%) and Blot (33%).

The northeast region of Brazil is characterized by the tropical climate, mainly by two well defined, rainy and dry, seasons, with temperatures between 25°C to 27°C. The city of São Luís, Maranhão, presents characteristics of a

tropical climate, with high temperatures and humidity, showing favorable environmental conditions for mites development. Besides, because it is a coastal city, maritime influences can enhance the proliferation of acarine population.

The effect of moisture can be observed in British Columbia, Canada, which presents characteristics of high humidity and consequent high proliferation of HDM¹⁶. This prevalence of mites is closely related to the significant prevalence of HDM sensitization and the development of allergic diseases²².

Sensitization to HDM is an important environmental factor to understand the epidemiology of atopies. Our results show a statistical association with clinical symptoms of asthma and sensitization to Blot. In 1997, Arruda et al. reported sensitization to Blot in asthmatic patients, and also the identification of Blot 5 allergen²³. These are fundamental data to understand the triggers of allergic diseases in our study population. This knowledge is extremely relevant, once asthma is a chronic, multifactorial, high prevalence disease that generates high costs to the government for diagnosis and management²⁴.

We did not find a statistically significant association of HDM antigen sensitization with other allergic symptoms, such as rhinitis, eczema, and wheezing. Other allergens, however, may be involved in the development of these diseases, such as cockroach and fungi antigens^{25,26}. Defining the symptoms associated with HDM sensitization helps to improve patients' quality of life, reducing clinical manifestations that can affect social functioning, daily activities and professional and school tasks.

Other factors that help us to further understand the prevalence of aeroallergens sensitization are socioeconomic conditions. Our work shows that the family income and the level of education of the mother are involved in sensitization to HDM. Even more, patients that belong to low- and middle-income families present an increased risk to become sensitized to HDM. Related to that, some countries such as the United States, Canada, the United Kingdom, Japan, India, Brazil show an association between low socioeconomic status and low lung function in childhood^{17,27,28}. In our study, it was observed that breastfeeding is a protective factor versus sensibilization to Derp and maternal level of education is a risk element associated with sensibilization to

Blot. Both factors may be associated with fewer resources and social support to the child, as well as limited access to health information and intervention measures.

The housing conditions, as well as the family habits, are also determinant risk factors for mites proliferation, sensitization to aeroallergens and triggering of atopy, such as asthma²⁹. Our results show that factors such as dormitory sharing, room air conditioning, the presence of mold, and exposure to dog are determinant for sensitization to HDM. These have already been described as triggers for allergic diseases, especially in the first years of life³⁰. The presence of domesticated animals, for example, is related to the increase of HDM proliferation in family environments³¹.

In the last few years, the environmental features have been shown as important as the genetic heritage to determine the development of allergies. The investigation of the prevalence of sensitization to HDM allergens, specifically Derp, Derf, and Blot, together with the identification of the main atopic manifestations, evaluation of socioeconomic and environmental factors, allow us a more specific understanding of the interaction between the humankind and environment that leads to atopy conditions.

CONCLUSION

In conclusion, we defined the socio-behavioral and economic conditions (poor housing conditions and low level of mothers' education) as direct factors to increase the sensitization to house dust mite allergens. Together with a warm and humid tropical climate, those factors augmented the prevalence of sensitized patients to Derp, Derf, and Blot. Importantly, Blot sensitization was associated with the onset of asthma.

These data contribute to define public health policies and management and intervention strategies for the control of mite proliferation, the decrease of sensitization to aeroallergens and medium-term improvement in the quality of life of patients with allergic manifestations.

ACKNOWLEDGMENTS

As authors of this study, we wish to express our gratitude to the parents and children that kindly chose to partake in our Project; as well as the health professionals at the Children's Hospital, who assist us in the recruitment of patients.

We would also like to thank all professor, undergraduate and graduate students frequenting the environmental microbiology laboratory.

FUNDING

The funding agencies supported this work: the Foundation for Research and Scientific and Technological Development of Maranhão - FAPEMA (UNIVERSAL-01516/16).

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Collaborators GBDCRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706.
2. Singh S, Sharma BB, Salvi S, Chhatwal J, Jain KC, Kumar L, et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: prevalence and associated factors in children. *Clin Respir J*. 2018;12(2):547-56.
3. Torres-Borrego J, Molina-Teran AB, Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(2):90-100.
4. Justiz Vaillant AA, Zito PM. Hypersensitivity Reactions, Immediate. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2018.
5. Huang FL, Liao EC, Yu SJ. House dust mite allergy: Its innate immune response and immunotherapy. *Immunobiology*. 2018;223(3):300-2.

6. Colloff MJ. Taxonomy and identification of dust mites. *Allergy*. 1998;53(48 Suppl):7-12.
7. Liu XY, Yang KY, Wang MQ, Kwok JS, Zeng X, Yang Z, et al. High-quality assembly of *Dermatophagoides pteronyssinus* genome and transcriptome reveals a wide range of novel allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2268-71 e8.
8. Santos da Silva E, Asam C, Lackner P, Hofer H, Wallner M, Silva Pinheiro C, et al. Allergens of *Blomia tropicalis*: An Overview of Recombinant Molecules. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(4):203-14.
9. Choopong J, Reamtong O, Sookrung N, Seesuy W, Indrawattana N, Sakolvaree Y, et al. Proteome, Allergenome, and Novel Allergens of House Dust Mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Proteome Res*. 2016;15(2):422-30.
10. Reithofer M, Jahn-Schmid B. Allergens with Protease Activity from House Dust Mites. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).
11. Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018.
12. Shafique RH, Akhter S, Abbas S, Ismail M. Sensitivity to house dust mite allergens and prevalence of allergy-causing house dust mite species in Pothwar, Pakistan. *Exp Appl Acarol*. 2018;74(4):415-26.
13. Pagan JA, Huertas AJ, Iraola V, Pinto H, Martinez R, Ramirez M, et al. Mite exposure in a Spanish Mediterranean region. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(2):92-9.
14. Jeevarathnum AC, van Niekerk A, Green RJ, Becker P, Masekela R. Prevalence of *Blomia tropicalis* allergy in two regions of South Africa. *S Afr Med J*. 2015;105(7):567-9.
15. Guilleminault L, Viala-Gastan C. [*Blomia tropicalis*: A house dust mite in the tropics]. *Rev Mal Respir*. 2017;34(8):791-801.
16. Thomas WR. Geography of house dust mite allergens. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28(4):211-24.
17. Dutra MS, Roncada C, da Silva GL, Ferla NJ, Pitrez PM. Mite Fauna Assessment in Houses of Two distinct Socioeconomic Groups From Southern Brazil. *J Med Entomol*. 2018;55(3):620-5.
18. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent

- wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):593-601 e12.
19. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(3):155-64.
 20. Calderon MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):38-48.
 21. Demoly P, Matucci A, Rossi O, Vidal C. "A year-long, fortnightly, observational survey in three European countries of patients with respiratory allergies induced by house dust mites: Methodology, demographics and clinical characteristics". *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):85.
 22. Jung CG, Lee JH, Ban GY, Park HS, Shin YS. Prevalence and Clinical Characteristics of Local Allergic Rhinitis to House Dust Mites. *Yonsei Med J.* 2017;58(5):1047-50.
 23. Arruda LK, Vailes LD, Platts-Mills TA, Fernandez-Caldas E, Montealegre F, Lin KL, et al. Sensitization to *Blomia tropicalis* in patients with asthma and identification of allergen Blo t 5. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):343-50.
 24. Licari A, Brambilla I, Marseglia A, De Filippo M, Paganelli V, Marseglia GL. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and Limits of Asthma Control in the Pediatric Population. *Front Pediatr.* 2018;6:170.
 25. Eggleston PA. Cockroach allergy and urban asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):389-90.
 26. Matsuse H. [Association between fungi and asthma]. *Arerugi.* 2014;63(8):1115-8.
 27. Nikiema B, Spencer N, Seguin L. Poverty and chronic illness in early childhood: a comparison between the United kingdom and Quebec. *Pediatrics.* 2010;125(3):e499-507.
 28. Lautenbacher L, Perzanowski MS. Global asthma burden and poverty in the twenty-first century. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(11):1093.
 29. Tham EH, Lee AJ, Bever HV. Aeroallergen sensitization and allergic disease phenotypes in Asia. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(3):181-9.

30. Singh M, Hays A. Indoor and Outdoor Allergies. *Prim Care*. 2016;43(3):451-63.
31. Colli Lista G, Perez-Frias J. Exposure to pets and risk of sensitisation to house dust mite, cat and dog allergens in a pre-school children population of an Andalusian seaside town. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(6):617-9.

5 REFERÊNCIAS

AKDIS, C. A. Future of allergen-specific immunotherapy. **Expert Opinion on Emerging drugs**, London, v. 10, n. 1, p.1-4, 2005.

ARIAS-IRIGOYE, J. et al. Limited cross-reactivity between *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Glycyphagus domesticus* in patient naturally exposed to both mite species. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, v. 120, n. 1, p. 98-104, 2007.

BAQUEIRO, T. et al. Asthma and rhinitis symptoms in individuals from different socioeconomic levels in a Brazilian city. **Allergy & Asthma Proceedings: Medical Journals**, Providence, v. 28, n. 3, p. 362-7, May/Jun. 2007.

BEISSWENGER, C.; BALS, R. Interaction of allergic airway inflammation and innate immunity: hygiene and beyond. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, McLean, v. 3, p. S3, Feb. 2008. Supplement 1.

BERGMANN, K. C.; RAULFFS, M.; SANDER, I. House dust mites known to be an allergen source for 50 years: Der p 1 still detectable in the original sample. **Allergo Journal International**, Berlin, v. 23, n. 8, p. 320-321, 2014.

BERTELSEN, R. J. et al. Clinical markers of asthma and IgE assessed in parents before conception predict asthma and hayfever in the offspring. **Clinical & Experimental Allergy**, Oxford, v. 47, n. 5, p. 627-638, May 2017.

BISACCIONE, C. **Reatividade clínica em pacientes com asma sensibilizados aos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis***. 2013. 65 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

CALDERON, M. A. et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: what do we really know? **The Journal of allergy and clinical immunology**, St Louis, v. 136, n. 1, p. 38-48, 2015.

CHAN, S. L. et al. Nuclear magnetic resonance structure and IgE epitopes of Blo t 5, a major dust mite allergen. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 181, n. 4, p. 2586-2596, Aug. 2008.

CHARPIN, D. High altitude and asthma: beyond house dust mites. **European Respiratory Journal**, v. 40, n. 6, p.1320-1321, Dec. 2012.

DIETTE, G. B. et al. Environmental issues in managing asthma. **Respiratory Care**, Philadelphia, v. 53, n. 5, p. 602-615, May 2008.

EDWARDS, K. L.; HARRISON, T. A.; BURKE, W. The asthma consultative process: a collaborative approach to integrating genomics into public health practice. **Preventing Chronic Disease**, Atlanta, v. 2, n. 2, p. A27, Apr. 2005.

FERGESON, J. E.; PATEL, S. S.; LOCKEY, R. F. Acute asthma, prognosis, and treatment. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, v. 139, n. 2, p. 438-447, Feb. 2017.

FERREIRA, B. F. Imunoterapia com ácaros. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, Lisboa, v. 23, n. 2, p. 79-87, 2015.

FUCHS, B.; BRAUN, A. Modulation of asthma and allergy by addressing toll-like receptor 2. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, London, v. 3, p. S5, Feb. 2008. Supplement 1.

FUERTES, E. et al. Global associations between UVR exposure and current eczema prevalence in children from isaac phase three. **Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 137, n. 6, p. 1248-1256, jun. 2017.

GIBSON, P. G.; MCDONALD, V. M. Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. **Internal Medicine Journal**, Carlton, v. 47, n. 6, p. 623-631, Jun. 2017.

GREGORY, L. G.; LLOYD, C. M. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. **Trends Immunol**, Oxford, v. 32, n. 9, p. 402-411, Sep. 2011.

GUEDES, J. F. et al. Participação da imunogenética no tratamento da asma brônquica: a vacina de anti-IgE. **Cadernos Unifoa**, Volta Redonda, v. 3, n. 6, p. 73-79, 2008.

HENSZEL, L.; KUZNA-GRYGIEL, W. House dust mites in the etiology of allergic diseases. **Annales Academiae Medicae Stetinensis**, Seoul, v. 52, n. 2, p. 123-127, 2006.

JAIN, V. V.; STRINGER, W. Reassessment of an Asthma Diagnosis. **Journal of the American Medical Association**, Londres, v. 317, n. 17, p. 1801-1802, May 2017.

JUST, J.; BOURGOIN-HECK, M.; AMAT, F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. **Clinical & Experimental Allergy**, Oxford, v. 47, n. 7, p. 848-855, July 2017.

KOCZULLA, A. R. et al. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. **Drug Discovery Today**, Kidlington, v. 22, n. 2, p. 388-396, Feb. 2017.

KOPPELMAN, G. H.; GEHRING, U. Data-driven asthma phenotypes in childhood. does the environment hold the clue? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 195, n. 5, p. 545-546, Mar. 2017.

LAU, M. Y. et al. The interaction between farming/rural environment and TLR2, TLR4, TLR6 and CD14 genetic polymorphisms in relation to early- and late-onset asthma. **Scientific Reports**, London, v. 7, p. 43681, Mar. 2017.

LAWSON, J. A. et al. Prevalence, risk factors, and clinical outcomes of atopic and nonatopic asthma among rural children. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, McLean, v. 118, n. 3, p. 304-310, Mar. 2017.

LIMA, W. L. et al. Asthma and associated factors in students 13 and 14 years of age in Sao Luis, Maranhao State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p.1046-56, Jun. 2012.

MITCHELL, P. D.; EL-GAMMAL, A. I.; O'BYRNE, P. M. Anti-IgE and biologic approaches for the treatment of asthma. **Handbook of Experimental Pharmacology**, Berlin, v. 237, p.131-152, 2017.

MOTTA, A. A.; KALIL, J.; BARROS, M. T. Testes cutâneos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 73-83, 2005.

NAM, Y. H.; LEE, S. K. Comparison between skin prick test and serum immunoglobulin E by CAP system to inhalant allergens. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, McLean, v. 118, n. 5, p. 608-613, May 2017.

NUNES, I. C. C. Hipótese da higiene: persistir é preciso! **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 30-31, 2011.

PAGE, C.; O'SHAUGHNESSY, B.; BARNES, P. Pathogenesis of COPD and Asthma. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 237, p.1-21, 2017.

PASHA, M. A.; SUNDQUIST, B.; TOWNLEY, R. Asthma pathogenesis, diagnosis, and management in the elderly. **Allergy & Asthma Proceedings: Medical Journals**, Providence, v. 38, n. 3, p. 184-191, May 2017.

RAYMOND, L. W. Reassessment of an Asthma Diagnosis. **Journal of the American Medical Association**, London, v. 317, n. 17, p. 1801, May 2017.

REDDEL, H. K.; HURD, S. S.; FITZGERALD, J. M. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 18, n. 5, p. 505-506, May 2014.

RIZZO, M. C. et al. IgE antibodies to aeroallergens in allergic children in São Paulo, Brazil. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, Barcelona, v. 7, n. 4, p. 242-248, Jul./Aug. 1997.

ROMAGNANI, S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? **Immunology**, Oxford, v. 112, n. 3, p. 352-363, July 2004.

ROSA, A. E.; FLECHTMANN, C. H. W. Mites in house dust from Brazil. **International Journal of Acarology**, v. 5, n. 3, p. 195-198, 1979.

SHEMESH, E.; KLEINMAN, L. C. Asthma: the past, future, environment, and costs. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, v. 140, n. 3, p. 688-689, 2017.

SOLARZ, K.; BREWCZYNSKI, P. Z. Biology of house dust mites (Acari: Astigmata: Pyroglyphidae). **Wiadomości Parazytologiczne**, Warszawa, v. 45, n. 4, p.449-464, 1999.

SOLE, D. et al. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Rev Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 114-25, Mar. 2014.

STEINKE, J. W.; BORISH, L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. **Respiratory Research**, London, v. 2, n. 2, p. 66-70, 2001.

THOMAS, W. R. Geography of house dust mite allergens. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Local, v. 28, n. 4, p. 211-224, Dec. 2010.

THOMAS, W. R.; SMITH, W. A.; HALES, B. J. The Allergenic specificities of the house dust mite. **Chang Gung Medical Journal**, Taipei, v. 27, n. 8, p. 563-569, 2004.

TO, T. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. **BMC Public Health**, v. 12, p. 204, Mar. 2012.

VISITSUNTHORN, N. et al. Comparison between specific IgE levels and skin prick test results of local and imported American cockroach, dog, cat, dust mites and mold allergen extracts. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Bangkok, v. 35, n. 1, p. 60-65, Mar. 2017.

WALSH, G. M. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma: an update. **Expert Review of Clinical Immunology**, Local???, v. 13, n. 2, p. 143-149, Feb. 2017.

YOKOYAMA, N. H. **Sensibilização ao extrato de Blomia tropicalis, na ausência de alum, requer a molécula adaptadora Myd88**. 2013. Dissertação (Mestrado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

YU, M. K. et al. Prevalence of Blomia tropicalis in wheezing children in central Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, Taipei, v. 41, n. 1, p. 68-73, 2008.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO PERÍODO

PARTICIPAÇÕES EM CONGRESSOS

XLIV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia: unindo assistência médica, ensino e pesquisa

Sensibilização da *Blatella germanica* e *Periplaneta americana* em pacientes asmáticos no estado do Maranhão.

Seminário Norte e Nordeste Saúde e Meio Ambiente

Os Passivos na Saúde Pública: Uma Contextualização Socioeconômica Entre o Meio Ambiente, a Saúde e os Gastos Públicos.

LASID: Latin American Society for Immunodeficiencies

Correlation between Gene Mutation and Neutrophil Functional Phenotype to Define Molecular Analysis of Patient with Unknown Mutation.

I fórum de Meio Ambiente do Estado do Maranhão

Prevalência de sensibilização dos alérgenos ambientais, *Blatella germânica* e *Periplaneta americana* em pacientes asmáticos.

V Congresso de Saúde e Bem Estar

Fatores Ambientais que Influenciam no Desenvolvimento da Asma no Estado do Maranhão.

ANEXO A: Questionário ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)

Preencha o espaço indicado com seu nome, local da coleta e data de nascimento. Se você cometer um erro nas respostas de escolha simples, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção, a menos que seja instruído para o contrário.

Local da Coleta: _____

Data de hoje: ____ / ____ / ____

Nome: _____

Idade: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

Telefone de contato: _____

Assinale todas as suas respostas até o final do questionário.

Sexo: () Masculino () Feminino

Escolaridade da mãe: () Fundamental () Médio () Superior .

Qual _____

Nível socioeconômico: (Renda Familiar)

- () Até 1 salário mínimo
- () Mais de 1 a 2 salários mínimos
- () Mais de 2 a 5 salários mínimos
- () Mais de 5 a 10 salários mínimos
- () Mais de 10 salários mínimos

1. Asma

1.1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?

() Sim () Não

Se você respondeu **não**, passe para a questão **número 6**.

- 1.2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?
☐ Sim ☐ Não
- 1.3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?
☐ Nenhuma crise
☐ 1 a 3 crises
☐ 4 a 12 crises
☐ mais de 12 crises
- 1.4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?
☐ nunca acordou com chiado
☐ menos de 1 noite por semana
☐ uma ou mais noites por semana
- 1.5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?
☐ Sim ☐ Não
- 1.6. Alguma vez na vida você já teve asma?
☐ Sim ☐ Não
- 1.7. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?
☐ Sim ☐ Não
- 1.8. Nos últimos 12 (doze) meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?
☐ Sim ☐ Não

2. Módulo de Rinite

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado.

2.1. Alguma vez na vida você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?

☐ Sim ☐ Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão **6**.

2.2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava gripado ou com resfriado?

☐ Sim ☐ Não

Se a resposta foi **não**, passe para a **questão 6**.

2.3. Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

☐ Sim ☐ Não

2.4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu)

☐ Janeiro ☐ Maio ☐ Setembro

☐ Fevereiro ☐ Junho ☐ Outubro

☐ Março ☐ Julho ☐ Novembro

☐ Abril ☐ Agosto ☐ Dezembro

2.5. Nos últimos 12(doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?

☐ Nada

☐ Um pouco

☐ Moderado

☐ Muito

2.6. Alguma vez na vida você teve rinite?

☐ Sim ☐ Não

3. Módulo de Eczema Atópico

3.1. Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

☐ Sim ☐ Não

Se a resposta foi **não**, passe para a **questão 6**.

3.2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve essas manchas na pele (eczema)?

☐ Sim ☐ Não

Se a resposta **foi não**, passe para a **questão 6**.

3.3. 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 olhos?

☐ Sim ☐ Não

3.4. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?

☐ Sim ☐ Não

3.5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?

☐ Nunca nos últimos 12 meses

☐ Menos de 1 noite por semana

☐ Uma ou mais noites por semana

3.6. Alguma vez na vida você teve eczema?

☐ Sim ☐ Não

3.7. Você alguma vez teve problemas com coceira nos olhos?

☐ Sim ☐ Não

3.8. Nos últimos 12 meses, você teve problemas com coceira nos olhos?

☐ Sim ☐ Não

3.9. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você teve problemas com coceira nos olhos?

☐ Nenhuma ☐ 1 a 3 ☐ 4 ou mais

3.10. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você apresentou qualquer uma destas alterações:

☐ Nenhuma ☐ 1 a 3 ☐ 4 ou mais sair lágrima dos olhos?

☐ Nenhuma ☐ 1 a 3 ☐ 4 ou mais dificuldade para olhar para a luz?

☐ Nenhuma ☐ 1 a 3 ☐ 4 ou mais sensação de areia nos olhos?

3.11. Alguma vez o problema com coceira nos olhos foi acompanhado de qualquer uma destas alterações:

☐ Sim ☐ Não sair lágrima dos olhos?

☐ Sim ☐ Não dificuldade para olhar para a luz?

☐ Sim ☐ Não sensação de areia nos olhos?

3.12. Nos últimos 12 meses, de que forma o problema com os olhos interferiu nas suas atividades normais?

☐ Nada ☐ um pouco ☐ moderado ☐ muito

ANEXO B: Questionário complementar

Senhores Pais ou Responsável, _____
_____, agradeço sua participação neste estudo sobre as doenças alérgicas no Município de São Luís, e os dados deste questionário são de grande importância para conhecermos melhor as causas do grande aumento dessa doença em nosso meio. Preencha todas as questões abaixo e peça nossa ajuda caso precise tirar dúvidas.

1. DADOS PESSOAIS

Data do Preenchimento: _____

Nome: _____

Data Nascimento: ____/____/____

1.1. Qual o tipo de parto? () Parto normal () Parto cesárea

1.2. Qual o peso de nascimento do seu filho?

Menos de 1500g ()

1500 a 1999 g ()

2000 a 2499 g ()

2500 a 3499 g ()

Mais de 3500 g ()

Não sabe ()

1.3. O seu filho nasceu na data provável do parto?

Sim ()

Não, mais de 3 semanas antes ()

Não, mais de 3 semanas depois ()

Não sabe ()

1.4. Seu filho foi amamentado no peito?

Sim ()

Não ()

Se Sim, por quanto tempo?

Menos de 6 meses ()

6 a 12 meses ()

Mais de um ano ()

Se **Sim**, por quanto tempo ele mamou só o peito sem outros alimentos ou sucos?

Menos de 2 meses ()

2 a 4 meses ()

5 a 6 meses ()

Mais de 6 meses ()

1.5. Seu filho tem irmãos ou irmãs mais velhos?

Sim ()

Não ()

É alérgico? _____

1.6. Seu filho foi à creche ou berçário?

Não ()

Sim ()

Se Sim, a partir de que idade? _____ anos

2. DOENÇAS E IMUNIZAÇÕES

2.1. A mãe/pai da criança tiveram alguma das seguintes doenças? (pode assinalar mais de uma)

	MÃE	PAI
Asma	()	()
Rinite Alérgica	()	()
Eczema	()	()

2.2. Seu filho teve alguma dessas doenças?

Sarampo

Sim () idade _____ Não ()

Coqueluche

Sim () idade _____ Não ()

Tuberculose

Sim () idade _____ Não ()

Verminoses

Sim () idade _____ Não ()

3. DOMICILIO

Nessa seção perguntamos o número de crianças presentes na casa da criança. Para cada questão forneça respostas sobre a casa onde a criança vive no presente e onde a criança viveu durante o primeiro ano de vida (Em caso de mudança, por favor escolha o local onde a criança passou a maior parte da sua vida durante o primeiro ano de vida).

3.1. O seu filho divide ou dividiu o quarto com alguém?

	No presente	No primeiro ano
Sim	()	()
Não	()	()
Quantos	_____	_____

3.2. Quais dos seguintes animais foram mantidos no interior de sua casa?

	No presente	No primeiro ano
Cão	()	()
Gato	()	()
Outro animal de pelo	()	()
Pássaros	()	()
Outros	()	()

3.3. Seu filho teve contato, pelo menos uma vez por semana, com algum desses animais, fora de sua casa?

	No presente	No primeiro ano
Cão	()	()
Gato	()	()
Animais em fazenda	()	()
Outros	()	()

3.4. A mãe da criança fumou ou fuma?

	Hoje	Primeiro ano	Na gestação
Sim	()	()	()
Não	()	()	()

3.5. Alguém fuma dentro da casa da criança?

Sim () Não ()

3.6. A casa da criança tem algum sistema de refrigeração?

	No presente	No primeiro ano
Sim	()	()
Não	()	()

3.7. A casa da criança tem mancha de umidade nas paredes ou no teto?

	No presente	No primeiro ano
Sim	()	()
Não	()	()

3.8. A casa da criança tem mofo visível nas paredes ou teto?

	No presente	No primeiro ano
Sim	()	()
Não	()	()

3.9. Que tipo de forração há no quarto de dormir da criança?

	No presente	No primeiro ano
Carpete ajustado	()	()
Carpete solto	()	()
Chão descoberto	()	()

3.10. Que tipo de janela há no quarto de dormir da criança? (assinale mais de uma se for o caso)

	No presente	No primeiro ano
Vidro único	()	()
Janela secundária	()	()
Unidade selada com duplo vidro	()	()
Sem janelas	()	()

3.11. Você fez alguma mudança em sua casa por que seu filho tem asma?

Removeu animais

Sim () Não () Que idade tinha seu filho? _____

Parou/reduziu fumar

Sim () Não () Que idade tinha seu filho? _____

Trocou travesseiros Sim () Não ()

Que idade tinha seu filho? _____

Trocou roupas de cama Sim () Não ()

Que idade tinha seu filho? _____

Trocou o revestimento do piso? Sim () Não ()

Que idade tinha seu filho? _____

Outras mudanças Sim () Não ()

Que idade tinha seu filho? _____

Descreva _____

3.12. Quantas vezes seu filho brinca ou faz exercícios até cansar e/ou suar?

Todos os dias ()

4-6 vezes por semana ()

2-3 vezes por semana ()

Uma vez por semana ()

Uma vez ao mês menos de ()

Uma vez ao mês ()

a. Quem respondeu esse questionário?

b. Pai ()

Mãe ()

Outra pessoa ()

ANEXO C: Parecer do Comitê de Ética (CEP)

Considerações Finais a critério do CEP:

O PESQUISADOR DEVERÁ ENVIAR A ESTE CEP RELATÓRIO FINAL DA PESQUISA

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_773930.pdf	28/03/2017 08:29:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	28/03/2017 08:29:11	Angela Falcai	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	28/03/2017 08:29:00	Angela Falcai	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	28/03/2017 08:28:00	Angela Falcai	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartadeanuencia.pdf	21/03/2017 08:15:58	Angela Falcai	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	11/08/2016 18:43:13	Angela Falcai	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

ANEXO D: Termo de Assentimento

TERMO DE ASSENTIMENTO

**Comitê de Ética em pesquisa da
Universidade CEUMA
Rua Josué Montello, No. 1 – Renascença
II, CEP 65075-120 – São Luís – MA, 98-
3214-4242**

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Estudo:

Perfil clínico e socioambiental de crianças e adolescentes sensibilizados pelos ácaros domésticos no nordeste do Brasil

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a sua saúde, como é o ambiente onde vive e quais as situações que podem contribuir para que você desenvolva doenças alérgicas. Este estudo é importante porque vai determinar quais os ácaros, baratas, fungos e outros microorganismos presentes na sua casa e as respostas do seu corpo quando em contato com eles. O estudo será feito da seguinte maneira: leitura de sua ficha de atendimento que está arquivada no Hospital da Criança, coleta da poeira acumulada na sua casa, realização de testes para alergias. Num outro momento será realizada coleta de seu sangue no laboratório da Universidade Ceuma para análises das reações de seu corpo quando em contato com os substâncias que podem provocar alergia. Tanto nos testes de alergias, quanto na coleta de sangue você poderá sentir um pequeno incômodo pela picada da agulha. A pesquisa será realizada por profissionais competentes e com materiais descartáveis. Sempre que você tiver dúvidas ou precisar da orientação de alguém, em todas as etapas do estudo, vai ser assistido pelos pesquisadores. A sua participação vai permitir um melhor conhecimento da sua doença, se presente, acompanhamento especializado e tratamento adequado. A qualquer momento, você poderá desistir de participar do estudo sem que sofra qualquer prejuízo.

Pesquisador responsável
Prof. Dr^a. Angela Falcai
Contato: (98)98102-1300

São Luís, ____/____/____

Assinatura do sujeito

ANEXO E: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE CEUMA COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO PROGRAMA DE MESTRADO EM MEIO AMBIENTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Comitê de Ética em pesquisa da
Universidade CEUMA
Rua Josué Montello, No. 1 – Renascença II, Cep 65075-
120 – São Luís –MA, 98-3214-4242

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Estudo:

Perfil clínico e socioambiental de crianças e adolescentes sensibilizados pelos ácaros domésticos no nordeste do Brasil

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa que se destina a avaliar o perfil imunológico e ambiental das crianças e adolescentes com sibilância e asma no estado do Maranhão, que é um fator de risco para doenças alérgicas. Este estudo é importante porque vai determinar a quantidade de ácaros, baratas, fungos, agentes biológicos, bem como as respostas imunológicas do organismo.

O estudo será feito da seguinte maneira: Será coletado os dados clínicos nos prontuários de atendimento médico de pessoas com distúrbios alérgicos incluindo a asma, coleta de poeira acumulada nas residências dessas crianças e adolescentes envolvidos na pesquisa. Será realizada coleta de sangue dos participantes no laboratório da Universidade Ceuma para análises dos níveis de resposta imunológica.

Existe um pequeno incômodo no momento da coleta do exame, pela picada da agulha. O risco de infecção é desprezível, pois a coleta de sangue será realizada por profissionais habilitados e com materiais descartáveis do próprio hospital. Você contará com a assistência do pesquisador se necessário, em todas as etapas de sua participação no estudo.

Os benefícios que você deverá esperar com a sua participação, mesmo que indiretamente serão: melhor prognóstico da doença, se presente e encaminhamento para o especialista, para tratamento.

Sempre que você desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo, ou seja sem qualquer prejuízo da continuidade do seu acompanhamento médico.

Será garantido o sigilo quanto a sua identificação e das informações obtidas pela sua participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais

estudiosos do assunto. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você será indenizada por qualquer despesa que venha a ter com sua participação nesse estudo e, também, por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que, para essas despesas estão garantidos os recursos.

Pesquisador responsável
Prof. Dr^a. Angela Falcai
Contato: (98)98102-1300

São Luís, ____/____/____

Assinatura do sujeito ou responsável

ANEXO F: Normas para submissão na Revista *Allergologia et Immunopathologia* – B1 – Ciências Ambientais

DESCRIPTION

AUTHOR INFORMATION PACK

ISSN: 0301-0546



Founded in 1972 by Professor A. Oehling, *Allergologia et Immunopathologia* is a forum for those working in the field of pediatric asthma, allergy and immunology. Manuscripts related to clinical, epidemiological and experimental allergy and immunopathology related to childhood will be considered for publication. *Allergologia et Immunopathologia* is the official journal of the Spanish Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (SEICAP) and also of the Latin American Society of Immunodeficiencies (LASID). It has an independent international Editorial Committee which submits received papers for peer-reviewing by international experts. The journal accepts original and review articles from all over the world, together with consensus statements from the aforementioned societies. Occasionally, the opinion of an expert on a burning topic is published in the "Point of View" section. Letters to the Editor on previously published papers are welcomed. *Allergologia et Immunopathologia* publishes 6 issues per year and is included in the major databases such as Pubmed, Scopus, Web of Knowledge, etc.

IMPACT FACTOR

2016: 1.439 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2017

ABSTRACTING AND INDEXING

Research4Life (Hinari) Scopus^[SEP] PubMed^[SEP] ISI Web of Knowledge

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Luis García Marcos, Departamento de Pediatría, Universidad de Murcia, Murcia, Spain **Associate Editors**

Paul L. Brand, Amalia Children's Clinic, Isala Klinieken, Zwolle, Netherlands^{[1][SEP]} **José A. Castro Rodríguez**, Dpto. Pediatría Pulmonar. División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile

Robert Dinwiddie, London, UK^{[1][SEP]} **Javier Mallol**, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Hospital el Pino, Universidad de Santiago de Chile, Santiago de Chile, Chile^{[1][SEP]} **Diego Peroni**, Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Paediatrics, Università di Pisa, Pisa, Italy^{[1][SEP]} **Dirceu Solé**, Division of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Paediatrics, Universidade Federal de São Paulo, Sao Paulo, Brazil

Editorial Assistant

Anthony Carlson

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Founded in 1972 by Professor A. Oehling, *Allergologia et Immunopathologia* is a forum for those working in the field of pediatric asthma, allergy and immunology. Manuscripts related to clinical, epidemiological and experimental allergy and immunopathology related to childhood will be considered for publication. *Allergologia et Immunopathologia* is the official journal of the Spanish Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (SEICAP) and also of the Latin American Society of Immunodeficiencies (LASID). It has an independent international Editorial Committee which submits received papers for peer-reviewing by international experts. The journal accepts original and review articles from all over the world, together with consensus statements from the aforementioned societies. Occasionally, the opinion of an expert on a burning topic is published in the "Point of View" section. Letters to the Editor on previously published papers are welcomed. *Allergologia et Immunopathologia* publishes 6 issues per year and is included in the major databases such as Pubmed, Scopus, Web of Knowledge, etc.

Sections

Original Articles

The article must have the following headings: Introduction; Materials and Methods; Results; and Discussion. The text is limited to a maximum of 3,500 words, not including the abstract and figure legends. The abstract is limited to a

maximum of 250 words and need to be structured. There should be no more than 40 references. The total combined number of tables and figures should not exceed 6.

Review Articles

Reviews of current work reflecting progress in various fields of asthma, allergy and immunology are requested from recognized specialists. Voluntary contributions will be subject to consideration by the Editorial Board. The text is limited to 7,000 words not including the abstract, the figure legends, and references. The abstract is limited to a maximum of 150 words and does not need to be structured. Up to 10 figures or tables will be accepted. References are limited to a maximum of 150. Figures, tables and title page should be displayed as in the Original Articles section, including ethical disclosures.

Point of View

Original opinions and interpretation of current data or hypothesis on different topics related to asthma, allergy or clinical immunology are included in this section, which does not have any fixed structure and need not include tables or figures. The maximum number of words is 2,000 and of references, 15. Points of view are usually requested by the Editorial Board, but voluntary contributions will be welcomed and considered. Point of view should contain an abstract of up to 150 words and does not need to be structured.

Series

Allergologia et Immunopathologia will publish articles on specific topics that could be of help for the clinicians either for their practice or for their research. Articles which are related to the same topic will be grouped under a specific series. Those articles will not necessarily be published consecutively. Articles in this section should not have more than 3,000 words, 4 tables and/or figures and 15 references. These articles do not have any specific structure. Although the Editorial Board will usually request those series from specific authors, ideas and contributions to this section are welcomed.

Letters to the Editor

Only letters related to articles published in the journal will be considered. The letter will be sent to the author of the article, who will have 4 weeks in which to answer. Letters should contain fewer than 700 words and must contain no more than 5 references. After publication of the reply, no further correspondence will be accepted. The editorial office will inform authors of manuscript acceptance by the Editorial Board and the estimated publication date. In accordance with the referees' reports, papers may be rejected or modifications suggested, if

necessary. Authors are entirely responsible for the views, conclusions and methods presented in their manuscripts.

Contact details for submission

All manuscripts must be submitted online through *Allergologia et Immunopathologia* EES Web site at <http://ees.elsevier.com/ai>.

This journal has no page charges.

Language

This journal is published in English language.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details: • E-mail address^{[1][2]}_[SEP]• Full postal address

All necessary files have been uploaded:^{[1][2]}_[SEP]*Manuscript*:^{[1][2]}_[SEP]• Include keywords^{[1][2]}_[SEP]• All figures (include relevant captions)^{[1][2]}_[SEP]• All tables (including titles, description, footnotes)^{[1][2]}_[SEP]• Ensure all figure and table citations in the text match the files provided • Indicate clearly if color should be used for any figures in print *Graphical Abstracts / Highlights files* (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations^{[1][2]}_[SEP]• Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'^{[1][2]}_[SEP]• All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa^{[1][2]}_[SEP]• Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)^{[1][2]}_[SEP]• A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare^{[1][2]}_[SEP]• Journal policies detailed in this guide have been reviewed^{[1][2]}_[SEP]• Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our Support Center. **BEFORE YOU BEGIN**

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the

AUTHOR INFORMATION PACK 3 Jun 2018 www.elsevier.com/locate/aller

manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information),

that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright- holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Preprints

Please note that preprints can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's sharing policy. Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information).

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trial results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials

registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for

all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our green open access page for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. Find out more.

This journal has an embargo period of 12 months.

Elsevier Researcher Academy

Researcher Academy is a free e-learning platform designed to support early and mid-career researchers throughout their research journey. The "Learn" environment at Researcher Academy offers several interactive modules, webinars, downloadable guides and resources to guide you through the process

of writing for research and going through peer review. Feel free to use these free resources to improve your submission and navigate the publication process with ease.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/ai>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our Support site. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a double blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More information on types of peer review.

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. More information is available on our website. To facilitate this, please include the following separately: ^[SEP]*Title page (with author details)*: This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

[SEP]

- **Author names**

and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower- case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

The headings will consist of: Introduction and Objectives, Patients or Materials and Methods, Results y Conclusions.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration Services to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view example Highlights on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources

available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Artwork

Image manipulation

Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original. Nonlinear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Electronic artwork^{[1][2]}*General points*^{[1][2]} • Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.^{[1][2]} • Embed the used fonts if the application provides that option.^{[1][2]} • Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.^{[1][2]} • Number the illustrations according to their sequence in the text.^{[1][2]} • Use a logical naming convention for your artwork files.

• Provide captions to illustrations separately.^{[1][2]} • Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.^{[1][2]} • Submit each illustration as a separate file.^{[1][2]} A detailed guide on electronic artwork is available.^{[1][2]} **You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.** *Formats*^{[1][2]} If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.^{[1][2]} Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line

drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts. TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi. TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi. **Please do not:** • Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors. • Supply files that are too low in resolution. • Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites). Further information on the preparation of electronic artwork.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described

elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes.

Reference style^[1]*Text:* Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.^[2]*List:* Number the references in the list in the order in which they appear in the text.^[3]*Examples:*^[4]*Reference to a journal publication:*^[5]1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;**163**:51–9.^[6]*Reference to a book:*^[7]2. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.^[8]*Reference to a chapter in an edited book:*^[9]3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304. *Reference to a website:*^[10]4. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].^[11]*Reference to a dataset:*^[12][dataset] 5. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;**277**:927–34)(see also Samples of Formatted References).

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download the free Adobe Reader, version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.  You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.

