



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

MARYÂNGELA GODINHO PEREIRA BENA

**CARACTERIZAÇÃO AMBIENTAL E IMUNOLÓGICA DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM ASMA SENSIBILIZADAS POR *BLATELLA
GERMANICA* E *PERIPLANETA AMERICANA***

Orientador (a): Prof(a). Dr(a). Angela Falcai

São Luís
2018

MARYÂNGELA GODINHO PEREIRA BENA

**CARACTERIZAÇÃO AMBIENTAL E IMUNOLÓGICA DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM ASMA SENSIBILIZADAS POR *BLATELLA*
GERMANICA E *PERIPLANETA AMERICANA***

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.

Orientador (a): Profa Dra Angela 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 Maryângela Godinho
Pereira Bena defendida e aprovada pela Comissão Julgadora
em 13/08/2018**

Maryângela Godinho Pereira Bena

Eduardo Martins de Sousa
1º Titular

Wolia Costa Gomes
2º Titular

Rita de Cássia Mendonça Miranda
3º Titular

Prof(a) Dr(a) Angela Falcai
Presidente da Comissão

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

RESUMO

Introdução: A asma vem se tornando um problema de saúde pública nas últimas décadas devido ao aumento na prevalência e morbidade. O desenvolvimento da asma está associado a fatores ambientais e genéticos, e depende da predisposição genética para produção de IgE específica para antígenos habituais do meio ambiente. **Objetivo:** Caracterizar os alérgenos de baratas, *Blattella germanica* e *Periplaneta americana* em pacientes asmáticos sensibilizados e avaliar a modulação da resposta imunológica destas crianças frente aos estímulos a esses alérgenos. **Materiais e métodos:** Foram selecionados artigos científicos para revisão de literatura, utilizando pubmed-medline, com os descritores barata, asma, *Blattella germanica* e *Periplaneta americana*. Para o artigo de prevalência foram selecionados dois grupos de estudos, crianças e adolescentes asmáticas e não asmáticas. Foi aplicado o questionário ISAAC e o complementar. E por fim, foi realizado o teste de hipersensibilidade imediata (*prick test*) para a avaliação da sensibilização atópica aos alérgenos de barata. **Resultados:** Diversos artigos vem correlacionado a asma aos alérgenos de baratas e está prevalência vem aumentando significativamente. As condições ambientais, baixa renda, centros urbanos, falta de saneamento básico estão intimamente ligados as infestações de baratas que contribuem para as crises asmáticas. A identificação das proteínas de baratas capazes de desencadear asma é de extrema importância, como também os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta aos alérgenos de barata. Neste estudo foram selecionadas crianças e adolescentes asmáticas com baixa renda familiar, mães com escolaridade em nível médio, sendo a maioria meninos com média de idade 8,57. Os principais fatores associados a asma foram sibilos, sono perturbado a noite pela falta de ar, tosse seca, rinite, pais alérgicos, exposição ao cão, animais de fazenda, presença de fungos na parede e falta frequente de troca de colchão. **Conclusão:** Este estudo foi fundamental para contribuir para caracterização ambiental e imunológica de crianças e adolescentes com asma de baixa renda familiar sensibilizados por baratas *Blattella germanica* e *Periplaneta americana*.

Palavras chaves: Asma, Alérgenos, Baratas.

ABSTRACT

Introduction: Asthma has become a public health problem in recent decades due to increased prevalence and morbidity. The development of asthma is associated with environmental and genetic factors and depends on the genetic predisposition to produce IgE specific for the usual environmental antigens.

Objective: To characterize the cockroach allergens, *Blatella germanica* and *Periplaneta americana* in sensitized asthmatic patients and to evaluate the modulation of the immunological response of these children to the stimuli to these allergens.

Materials and methods: We selected scientific articles for literature review, using PubMed-Medline, with the descriptors cheap, asthma, *Blatella germanica* and *Periplaneta americana*. For the prevalence article, two groups of studies were selected: asthmatic and non-asthmatic children and adolescents. The ISAAC questionnaire and the supplement were applied. Finally, the prick test for the evaluation of atopic sensitization to cockroach allergens was performed.

Results: Several articles have correlated asthma to cockroach allergens, and this prevalence has been increasing. Environmental conditions, low income, urban centers, lack of basic sanitation are closely linked to cockroach infestations that contribute to asthma attacks. The identification of cockroach proteins capable of triggering asthma is extremely important, as are the immunological mechanisms involved in responding to cockroach allergens. In this study, we selected asthmatic children and adolescents with low family income, mothers with medium schooling, most of them boys with mean age 8,57. The main factors associated with asthma were wheezing, sleep disturbed at night by lack of air, dry cough, rhinitis, allergic parents, exposure to dogs, farm animals, the presence of fungi on the wall and frequent lack of mattress replacement.

Conclusion: This study was fundamental to contribute to the environmental and immunological characterization of children and adolescents with low-income family asthma sensitized by cockroaches *Blatella germanica* and *Periplaneta americana*.

Keywords: Asthma, Allergens, Cockroaches.

“Não deixe as frustrações dominarem você, domine-as. Faça dos erros uma oportunidade para crescer. Na vida, erra quem não sabe lidar com seus fracassos”.

Augusto Cury

AGRADECIMENTOS

À Deus, por mais essa etapa concluída, por sempre me guardar, guiar e conceder tantas oportunidades de aprendizado nessa vida, mesmo diante de todas as dificuldades.

Os meus mais sinceros agradecimentos a Professora Doutora Angela Falcai pela orientação prestada, dedicação, carinho, confiança e conhecimentos compartilhados na realização deste estudo.

Ao meu esposo, Alandes Henrique, pela compreensão, motivação, amor e por ter compartilhado todas as dificuldades.

Aos meus pais, Maria José e José Valentin, pelo amor, apoio e por todos os esforços feitos para a minha formação.

Aos meus irmãos, Wagner e Valenilson, pelo carinho e incentivo constante.

Às minhas amigas Bruna Paz e Jadenn Costa, pelo acolhimento, amizade construída e por terem sido companheiras em todos os momentos.

As minhas cunhadas, katusce e Danúbia, pela torcida, amizade e carinho.

Aos colegas de grupo de Pesquisa, em especial, Ieda Maria pelo companheirismo durante essa jornada.

A Professora Doutora Rita de Cássia por toda disponibilidade, atenção e colaborações durante a pesquisa.

A todos vocês, o meu sincero, muito obrigada!

Enfim Mestre!

LISTA DE TABELAS

Artigo 2

Tabela 1 - Caracterização do Perfil Sócio-econômico e Clínico das Crianças e Adolescentes Asmáticas e Não Asmáticas.....	45
Tabela 2 - Caracterização Ambiental das Crianças e Adolescentes Asmáticas e Não Asmáticas	48
Tabela 3 - Sensibilização aos Alérgenos de Crianças e Adolescentes Asmáticas e Não Asmáticas	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo imune Th2 de pessoas com asma15

Artigo 1

Figura 1 - Mecanismos imunológicos da asma23

Figura 2 - Respostas imune inata aos alérgenos de baratas29

Artigo 2

Figura 1 - Porcentagem de positividade dos alérgenos em pacientes asmáticos e não asmáticos50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Der p: *Dermatophagoides pteronyssinus*

Der f: *Dermatophagoides farinae*

Blo t: *Blomia tropicalis*

Bla g: *Blatella germanica*

Per a: *Periplaneta americana*

SUS: Sistema Único de Saúde

SIH: Sistema de Informação Hospitalar

FcERI: Receptor de Alta Afinidade para IgE

IL: Interleucina

Ig: Imunoglobulina

TNF-a: Fator de Necrose Tumoral

PBMC: Células Mononucleares do Sangue Periférico

LPS: Lipopolissacarídeos

WHO/IUIS: Organização Mundial de Saúde e União Internacional de Sociedades de Imunologia.

OMS: Organização Mundial de Saúde

DC: Células Dendríticas

NFkB: Fator Nuclear KappB

SNPs: Polimorfismo em um Único Nucleotídeo

MBL: Lectina Ligante a Manose.

ISSAC: *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Program*

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 Asma	12
2.2 Origem dos alérgenos da barata	16
ARTIGO 1: IMPACTO DOS ALÉRGENOS DE BARATAS NA RESPOSTA IMUNE COMO CAUSA DE ASMA	118
1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REVISÃO.....	21
2.1 Asma.....	21
2.2 Asma e baratas	25
2.3 Alérgeno de baratas.....	26
2.4 Resposta imune inata adaptativa aos alérgenos de barata.....	28
3 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	30
ARTIGO 2: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E AMBIENTAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA EM SÃO LUÍS-MA	37
1 INTRODUÇÃO.....	40
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
3 RESULTADOS.....	43
4 DISCUSSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	58
CONCLUSÕES.....	61
REFERÊNCIAS	62
ARTIGO 1 EM INGLÊS	65
NORMAS DA REVISTA	76
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	83
ANEXO A – Questionário ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)	84
ANEXO B – Questionário Complementar	88
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	92
ANEXO D – Comprovante de Envio do Projeto	94

1 INTRODUÇÃO

A asma vem se tornando um problema de saúde pública nas últimas décadas devido ao aumento na sua prevalência e morbidade (NUNES; PEREIRA; MORAIS-ALMEIDA, 2017). Embora, não exista um completo esclarecimento da etiopatogenia da doença, tornou-se evidente que é uma doença multifatorial, com complexidade na interação entre fatores ambientais e genéticos. A maioria dos estudos avalia que os alérgenos são inócuos no ambiente, no entanto, indivíduos geneticamente predisposto a fatores ambientais podem caracterizar uma hiper-reatividade a determinados antígenos (POMÉS; ARRUDA, 2014; PORTNOY et al., 2013).

A literatura aponta que o progresso da compreensão da asma só foi possível nos últimos 20 anos, através de estudos que identificaram que asma pode ser desencadeada pelos alérgenos de barata e suas proteínas recombinantes, através da clonagem genética (DO, 2016; POMÉS; ARRUDA, 2014; XU et al., 2013).

A partir da clonagem genética dos alérgenos de baratas tornou-se possível o conhecimento da prevalência da asma, que pode variar entre as populações mundiais. Apesar da existência de milhares de espécies de baratas, somente 25 adaptaram-se no habitat doméstico e as que predominam são: a barata alemã (*Blattella germanica*), comumente encontrada em climas frio e seco e a barata americana (*Periplaneta americana*) predominam nas áreas quente e úmida (POMÉS; ARRUDA, 2014).

O teste cutâneo e/ou por medição de IgE específica é um dos principais métodos de diagnóstico de alergia a baratas (BARBOSA MC et al., 2013). No entanto, os extratos alergênico de barata padronizado de alta eficácia para os pacientes sensibilizados heterogeneamente a alérgenos imunodominantes e padrões de resposta de dosagem sérica de IgE ainda são difíceis de produzirem esses extratos (PORTNOY et al., 2013).

A dificuldade em atingir o controle adequado e o tratamento da asma em crianças e adultos envolve a adesão ao tratamento e a prevenção de alérgenos ambientais (SHEEHAN; PHIPATANAKUL, 2015). Considera-se que vários fatores contribuem para o estado atual da asma, incluindo condições de moradia precárias, proximidade de fontes de poluição, estressores

psicossociais e financeiros, raça/etnia e os alérgenos de baratas nos ambientes é a exposição mais relevante (KEET et al., 2015).

Apesar da importância da alergia à barata, o número de pesquisas sobre a imunoterapia com alérgenos de baratas é muito limitado. Portanto, o conhecimento das propriedades intrínsecas dos alérgenos das baratas e dos mecanismos que levam a essa enfermidade permitirá um conhecimento mais amplo e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Asma

Asma é uma doença crônica, multifatorial, com fatores genéticos e ambientais envolvidos, na qual participam muitas células e mediadores caracterizada pela hiperresponsividade das vias aéreas, com episódios recorrentes de sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

O termo “asma” não consegue explicar todas as manifestações clínicas observadas nos últimos anos, tem-se levado em consideração às características observadas da interação entre o gene do indivíduo e o ambiente (WENZEL, 2012; CAMPO et al., 2013). Dependendo da gravidade e controle da asma, o indivíduo pode ter prejuízos, na escola ou no trabalho, assim como no nível econômico, pois gera custos elevados na área da saúde, em especial na asma grave (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

A asma grave corresponde a 50% dos custos na área da saúde, se apresenta precocemente na vida e geralmente está associada a condições atópicas (GUILBERT; BACHARIER; FITZPATRICK, 2014). Mesmo sendo a forma menos comum da doença, cerca de 5 a 10% de todos os casos (GUILBERT; BACHARIER; FITZPATRICK, 2014; GALOWITZ; CHANG, 2015; BOZZETTO et al., 2015).

A Organização Mundial de Saúde (2014) estima em 2014 que 334 milhões de pessoas sofrem com asma no mundo, logo se trata de uma doença global (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017). Apesar da progressão no entendimento da fisiopatologia e de crescentes ofertas de tratamento da asma,

a taxa de mortalidade permanece elevada com cerca de 250 mil mortes anuais (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

No Brasil a asma acomete cerca de 20 milhões de pessoas, os estudos apontam que os sintomas da asma como sibilos, dispneia e tosse recorrente aumentaram 25% em crianças e adolescentes das grandes cidades brasileiras (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2017).

Segundo a Global Initiative for Asthma (2017) no ano de 2014, o número de internações por asma no Brasil diminuiu significativamente nos últimos 10 anos, mas permanece sendo uma das cinco causas mais frequentes de internação: 200mil/ano e um custo em torno de 100 milhões/ano nos anos de 2012 a 2014. A taxa de mortalidade no Brasil por asma permanece elevada com média de 2500 mortes/ano (2008-2012) destacando a região Norte que a taxa permanece crescente, enquanto nas outras regiões houve um decréscimo.

Apesar da mudança no panorama epidemiológico com a implantação dos centros e programas de asma terem ajudado na diminuição de internações por asma no Brasil, ainda existe ausência de planejamento em diversas fases (concepção, implementação e manutenção) o que leva ao aumento no número de asmáticos no País nas últimas décadas (STELMACH et al., 2015).

A prevalência da asma no município de São Luís, estado do Maranhão, foi de 19,1% em um estudo realizado na faixa etária de 13 a 14 anos de idade (LIMA et al., 2012). O sexo masculino é considerado fator de risco para asma na infância, o que está relacionado em parte ao menor diâmetro e maior tônus das vias aéreas e maiores níveis de IgE observados em meninos (LIMA et al., 2012). Enquanto na adolescência essa relação se inverte, fica maior para as meninas, o que parece ser decorrente, possivelmente, de fatores hormonais, além de que meninos têm a tendência de subestimar seus sintomas; ao contrário, as meninas podem superestimá-los (LIMA et al., 2012).

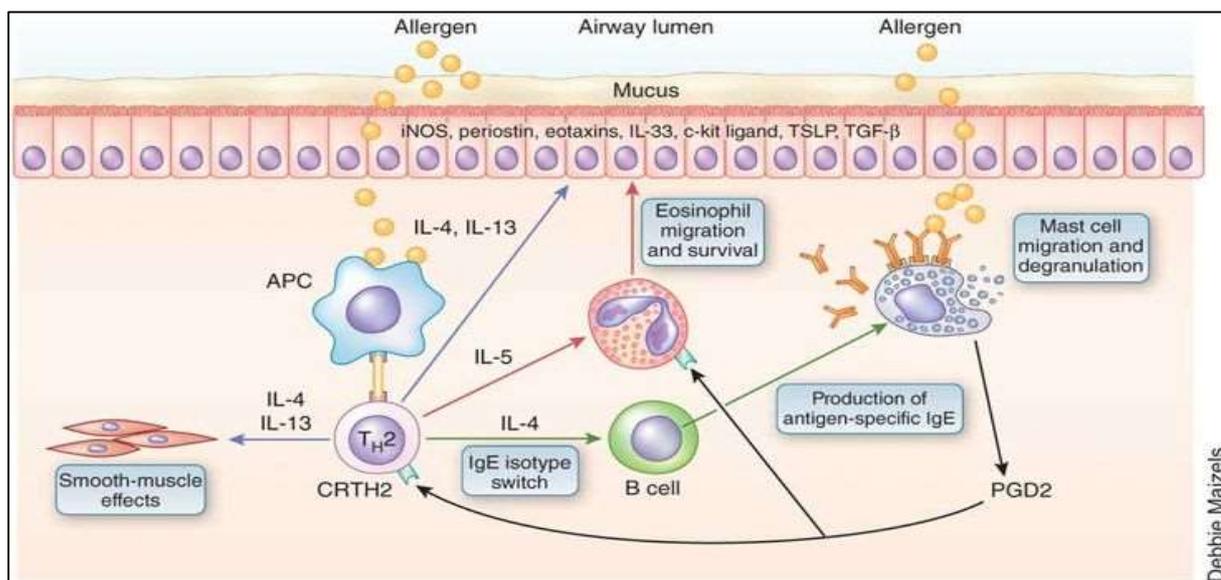
O desenvolvimento da asma está associado a fatores ambientais e genéticos, e depende da predisposição genética para produção de IgE específica para antígenos habituais do meio ambiente (SILVA; DIAS, 2013). Os alérgenos inalantes no ambiente, são considerados os agentes causais mais frequentes para o desenvolvimento da asma no Brasil. Dentre os grupos

de maiores fatores de risco, especificamente, foram encontrados os ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), os alérgenos de baratas (*Periplaneta americana* e *Blattella germanica*), alérgenos de animais domésticos (cão, gato) e de fungos (BROZOSKI; SILVA; SANTOS, 2014).

A asma alérgica, representa a maioria dos casos, a resposta de IgE causa alterações mediadas minutos após a exposição ao alérgeno (s), e as alterações tardias, representam a resposta inflamatória crônica da doença. Pelo menos dois grupos de mecanismos fisiopatológicos distintos da asma podem ocorrer: o mecanismo associado ao perfil de produção de citocinas por linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2), chamado Th2-dependente e o perfil associado a um padrão não dependente de citocinas Th2, chamado de Th2-independente (Figura 1).

A fisiopatogênica da asma dependente de Th2 é também conhecida como hipersensibilidade do tipo imediata e são iniciadas com a introdução de um alérgeno, o que estimula a diferenciação dos linfócitos para um padrão Th2, que produz citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas tem funções de ativação de eosinófilos, troca de classe de imunoglobulina, IgE, entre outras. A IgE sensibiliza os mastócitos se ligando ao FcεRI (receptor de alta afinidade para IgE), e a consequente exposição ao alérgeno ativa os mastócitos a secretar os mediadores inflamatórios, tais como, aminas biogênicas (por exemplo: histamina), citocinas (Fator de Necrose Tumoral – TNF-α) e enzimas, as quais tem funções de vasodilatação, broncoconstrição, inflamação e lesão tecidual (Figura 1).

Figura 1 – Processo imune Th2 de pessoas com asma. O mecanismo começa com desenvolvimento de células Th2 e produção de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas estimulam a inflamação alérgica e eosinofílica, assim como mudanças no epitélio e musculatura lisa. APC, célula apresentadora de antígeno; CRTH2, receptor quimioatraente molecular homólogo expresso em células Th2; iNOS, óxido nítrico sintetase induzível; PGD2, prostaglandina D2; TSLP, linfoproteína estromal tímica.



Fonte: Wenzel (2012).

Um dos principais métodos diagnóstico da asma é a identificação dos níveis de IgE específico, realizado através do teste de sensibilização (Prick test) ou teste de rast. Outros métodos utilizados é através de critérios clínicos, obtidos por anamnese e exame físico, acrescidos de avaliação funcional pulmonar sempre que possível. Os testes diagnósticos disponíveis incluem a espirometria (antes e depois do uso do broncodilatador) e testes de broncoprovocação, além da aplicação de questionários padronizados, que se baseiam nos sintomas clínicos e têm sido considerados instrumentos válidos para a utilização em pesquisas (SBDPE, 2012; ROXO et al., 2010).

Após o diagnóstico confirmado de asma é necessária um controle eficaz de medidas ambientais, uso de medicamentos, apoio psicológico e educação em saúde aos pacientes e familiares (RONCADA, CRISTIAN et al., 2016). A adesão ao tratamento da asma é um problema em todo o mundo, e mesmo nos países desenvolvidos há dificuldades: os profissionais de saúde não estão familiarizados com as novas drogas disponíveis, e os pacientes

sofrem limitações socioeconômicas para sua utilização (BARRETO et al., 2014).

Um dos tratamentos eficazes para o controle da asma é a imunoterapia alérgica, mas surpreendentemente poucos estudos especificam e avaliam esta imunoterapia para indivíduos alérgicos a baratas.

2.2 Origem dos alérgenos da barata

Existem aproximadamente 4000 mil espécies de baratas distribuídas pelo mundo, sendo bem adaptadas a uma vasta gama de habitats. A maioria habita em florestas tropicais, apesar da diversidade de espécies, apenas algumas se adaptaram aos ambientes humanos, funcionando como fonte de proteínas que contribuem para o desenvolvimento da asma e de doenças alérgicas (POMÉS; ARRUDA; 2014; POMÉS et al., 2007).

A presença de teste cutâneo positivo em extrato de barata foi detectado pela primeira vez em Nova Iorque por Bernton e Brown (1964). É o que corrobora Kang et al. (1979) ao demonstrar uma broncoconstrição precoce, tardia e dupla após inalação de extrato de barata por pacientes asmáticos e alérgicos, fazendo assim, uma relação causal entre alergia a barata e asma.

A compreensão de alergia a baratas deu-se a partir da clonagem molecular de alérgenos, sendo clonado pela primeira vez o alérgeno de barata bla g 2 no ano de 1995 (ARRUDA et al., 1995). A progressão de alérgenos de baratas alemãs e americanas desde então vem sendo identificado, e os 10 grupos de alérgenos aprovados na base de dados da Nomenclatura de alérgenos da Organização Mundial de Saúde e da União Internacional das Sociedades de Imunologia (OMS/IUIS) relata apenas alérgenos de baratas alemãs e americanas e os seguintes alérgenos: Bla g 1, Bla g 2, Bla g 3, Bla g 4, Bla g 5, Bla g 6, Bla g 7, e Bla g 8 de *Blattella germanica* e Per a 1, Per a 3, Per a 6, Per a 7, Per a 9 e Per a 10 de *Periplaneta americana* (POMÉS et al., 2007; SOOKRUNG; CHAICUMPA, 2010).

Apesar da existência de diversas espécies de baratas no mundo, a prevalência e sensibilidade dos alérgenos de baratas variam entre as populações e dependem da localização (SOOKRUNG; CHAICUMPA, 2010). No Brasil a espécie de barata predominante é a *Periplaneta americana*, sendo

que a reatividade de IgE para *Per a 1* varia 9% no Brasil, enquanto no Taiwan é de 54% e na Tailândia chega a 100% (BARBOSA, 2013).

Os efeitos da exposição à alérgenos de baratas incluem produção de IgE específica e teste de sensibilidade em que a morbidade aumenta com a progressão da exposição contínua aos alérgenos de baratas (PORTNOY et al., 2013). Estudos mostram a relação entre a exposição dos alérgenos de barata com o desencadeamento da asma alérgica, entre eles, houve um estudo marcante de uma associação entre a morbidade da asma e a sensibilização dos indivíduos para os alérgenos, com a exposição destes nas casas de crianças asmáticas (ROSENSTREICH et al., 1997). Constata-se que indivíduos sensibilizados e com altos níveis de alérgenos nos quartos tiveram uma relação com o quantitativo de hospitalização, visitas ao médico e dias de sibilância (GRUCHALLA et al., 2005; WANG et al., 2009).

A detecção destes fatores desencadeantes da asma é fundamental para uma qualidade de vida dos indivíduos asmáticos, pois a redução da exposição depende da identificação e remoção de fatores facilitadores, como restos de alimento, falta de saneamento básico e limpeza, que são vistos como portas de entrada para a morbidade e dificultam o extermínio das baratas (PORTNOY et al., 2013).

Estratégias para diminuir a exposição ambiental a alérgenos de baratas requerem limpeza extensa, educação e extermínio do inseto. Os alérgenos de barata, mesmo após extermínio eficiente, são difíceis de serem removidos do ambiente. A alergia a barata é um importante fator de risco para asma no mundo, assim como no Brasil.

ARTIGO 1

IMPACTO DE ALÉRGENOS DE BARATAS NA RESPOSTA IMUNE COMO CAUSA DA ASMA

Maryângela Godinho Pereira Bena¹, Iêda Maria Silva Araújo¹, Giseldo Lopes Pinheiro¹ and Angela Falcai¹

¹University CEUMA, São Luís, Brazil

E-mail: maryangelapereira@hotmail.com.br; iedamed@gmail.com; giselmopinheiro@hotmail.com; afalcai@gmail.com

RESUMO

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura que tem como objetivo fornecer uma visão abrangente sobre asma e mostrar a importância dos alérgenos de barata como gatilho para doença, bem como, os mecanismos imunológico envolvidos. A asma é um problema de saúde pública, com alta prevalência no mundo, principalmente em crianças e adolescentes, caracterizada pela hipersensibilidade do tipo 1. É desencadeada por fatores ambientais, genéticos e imunológicos. Diversos artigos vem correlacionando a asma aos alérgenos de baratas e está prevalência vem aumento cada vez mais. As condições ambientais, baixa renda, centros urbanos, falta de saneamento básico estão intimamente ligados as infestações de baratas que contribuem para as crises asmáticas. A identificação das proteínas de baratas capazes de desencadear asma é de extrema importância, como também os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta aos alérgenos de barata. Neste trabalho pode-se concluir que a prevalência de asma desencadeada por alérgenos de barata é alta. Até o momento foram identificadas apenas 2 baratas alergênicas, a *Blatella germanica* (Bla g) e *Periplaneta americana* (Per a), sendo identificado 11 alérgenos na Bla g e 12 na Per a. E que existem pouquíssimos trabalhos que mostram como o sistema imunológico das crianças asmáticas se comportam frente as estes alérgenos de barata.

Palavras-Chave: Asma. Alérgenos. Baratas. Ambiente.

ABSTRACT

This work consists of a literature review that aims to provide a comprehensive overview of asthma and show the importance of cockroach allergens as a trigger for disease as well as the immune mechanisms involved. Asthma is a public health problem, with a high prevalence in the world, especially in children and adolescents, characterized by type 1 hypersensitivity. It is a multifactorial disease triggered by environmental, genetic and immunological factors. Several articles have been correlating asthma to cockroach allergens, and your prevalence has been increasing. Environmental conditions, low income, urban centers, lack of basic sanitation are associated with cockroach infestations that contribute to asthma attacks. The identification of cockroach proteins capable of triggering asthma is essential, as are the immunological mechanisms involved in responding to cockroach allergens. This study concludes that the prevalence of asthma triggered by cockroach allergens is high. Only two allergenic cockroaches have been identified, the *Blatella germanica* (Bla g) and *Periplaneta americana* (Per a), with 11 allergens in Bla g and 12 in Per a. Furthermore, there are very few jobs that show how the immune system of asthmatic children behaves in the face of these cockroach allergens.

Keywords: Asthma. Allergens. Cockroach. Environmental.

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença multifatorial, com complexidade na interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos (HOLGATE, 2011). A maioria dos estudos mostra que os alérgenos presentes no meio ambiente juntamente com os indivíduos geneticamente predisposto podem caracterizar uma hiper-reatividade brônquica, desencadeada por uma resposta imune do tipo 1 ou imediata (BAO, 2017; TOSKALA, 2015). Dentre todas as categorias, os alérgenos inalantes têm sido apontados como os maiores responsáveis pelos episódios de alergias respiratórias, mais especificamente aqueles provenientes dos ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f) e *Blomia tropicalis* (Blo t)), de baratas (*Periplaneta americana* (Per a), *Blattella germanica* (Bla g)), de animais domésticos (cão, gato) e de fungos (GIBSON, 2017; LAWSON, 2017). Um dos fatores determinantes é que a exposição aos alérgenos ambientais no início da vida são importantes para o desencadeamento da asma alérgica (LYNCH, 2014).

Um das forma mais grave da asma acomete principalmente crianças e adolescentes e vem se tornando um problema de saúde pública nas últimas décadas devido ao aumento na sua prevalência no mundo todo. Os principais problemas são os altos custos para o sistema de saúde, absenteísmo dos pais ao trabalho e das crianças nas escolas (CHUNG, 2018). A prevalência da morbidade da asma adquirida através dos alérgenos das baratas pode variar entre as populações mundiais. Estima-se que a prevalência de alergias a baratas varia de 17 a 41% na população dos Estados Unidos, atingindo crianças e adultos, e acometendo principalmente populações urbanas e de baixa renda familiar. Também, observa-se que 85% dos domicílios nos centros das cidades possuem alérgenos de baratas dentro das casas e que 60 a 80% das crianças com asma que moram nestes centros são sensibilizados as mesmas (COHN, 2006; SVENDSEN, 2018).

Até o presente momento, as baratas domiciliares incluem mais de 25 espécies, porém as que predominam são: a barata alemã (Bla g), comumente encontrada em climas frio e seco e a barata americana (Per a) predominam nas áreas quente e úmida (POMES, 2017). Para minimizar a exposição aos

alérgenos o controle ambiental eficiente é fundamental para contribuir para uma melhor qualidade de vida e uma diminuição das crises alérgicas. A literatura aponta que a conscientização e medidas preventivas de extermínios de baratas quando realizadas nas casas, diminuem o quantitativo desses insetos e com isso diminui as crises asmáticas. O controle efetivo das pragas podem ser feitos com iscas inseticidas de baixo custo (CHEN, 2015; TSCHUDY, 2017).

Contudo, além do controle ambiental, é importante se conhecer a fisiologia dessas alergias, a identificação das proteínas que são mais alergênicas, os mecanismos imunológicos envolvidos no reconhecimento destes alérgenos e a ativação celular, as quais são importantes para elucidação dos mecanismos patológicos da doença e conseqüentemente podem auxiliar na busca de novas terapias. Esta revisão tem como objetivo fornecer uma visão abrangente da asma e mostrar a importância dos alérgenos de barata como gatilhos de crises e os mecanismos imunológico envolvidos no reconhecimento e ativação de células e moléculas na asma.

2 REVISÃO

2.1 Asma

A asma é uma doença crônica caracterizada pela hiperresponsividade das vias aéreas, manifesta-se com episódios recorrentes de sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã (COLLABORATORS, 2017). Pode ser classificada de acordo com sua gravidade em leve, moderada e grave, sendo que a asma grave se apresenta precocemente durante a vida, geralmente está associada as condições atópicas e corresponde a 50% dos custos na área da saúde (GUILBERT, 2014).

De acordo com o protocolo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), a asma pode afetar até 334 milhões de pessoas (INTERNATIONAL SOCIETY FOR, 2014). A prevalência da asma infantil na América latina varia em torno de 4% a 30%, com alta taxa de asma grave. De acordo com dados disponibilizados em 2015 pelo governo do Brasil, a asma é

responsável por 100 mil internações no Sistema Único de Saúde (SUS) e de acordo com o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) estas internações custam cerca de R\$ 57,2 milhões para rede pública de saúde e apesar dos esforços em implementar centros e programas de asma na tentativa de diminuir as taxas de internações por asma no Brasil, ainda existe ausência de planejamento em diversas fases (concepção, implementação e manutenção). Além disso, existem altas taxas de inatividade física, absenteísmos escolar e dos pais aos trabalho. Na tentativa de diminuir estes números foi criada a The Global Asthma Network (RIBEYRE), que pretende até 2025 diminuir 50% de asma grave no mundo.

Até o momento, sabe-se que a fisiopatogênia da asma é desencadeada por uma resposta de hipersensibilidade do tipo 1 ou imediata. Esta resposta consiste na sensibilização do indivíduo ao alérgeno, que é reconhecido pelas células dendríticas e estas apresentam para os linfócitos T helper (Linfócitos Th) naive, estes se diferenciam em linfócitos do tipo 2 (Linfócitos Th2), que produzem principalmente citocinas do tipo interleucinas (IL) 4, IL-5 e IL-13 (LIANG, 2017). Mais recentemente foi descoberto um novo tipo celular, as células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2), pertencem a imunidade inata e também são produtoras de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, que colaboram para uma resposta imune do tipo Th2 (WANG, 2017) (Figura 1).

As citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 tem função de ativação de eosinófilos e linfócitos B, o qual é diferenciado para plasmócitos produtores de Imunoglobulina (Ig) E – IgE. Os mastócitos presentes nos tecidos possuem em sua superfície o receptor de alta afinidade para IgE, denominado de CD23. A IgE circulante se liga ao CD23, e a consequente exposição ao alérgeno ativa os mastócitos a secretar os mediadores inflamatórios, tais como, aminas biogênicas (por exemplo: histamina, prostaglandina, leucotrienos, tromboxanos), citocinas (Fator de Necrose Tumoral – TNF- α) e enzimas, as quais tem funções de vasodilatação, extravasamento vascular, broncoconstricção, hipermotilidade intestinal, inflamação e lesão tecidual (BARBER, 2017; WU, 2014) (Figura 1). Além destas, existem outras citocinas que foram descritas como importantes para o processo inflamatório da asma, como a IL-17 produzida pelos linfócitos Th17, tem função de recrutamento de neutrófilos e está relacionada com o aumento da citocina no soro de pacientes

com asma neutrofílica (WANG, 2018).

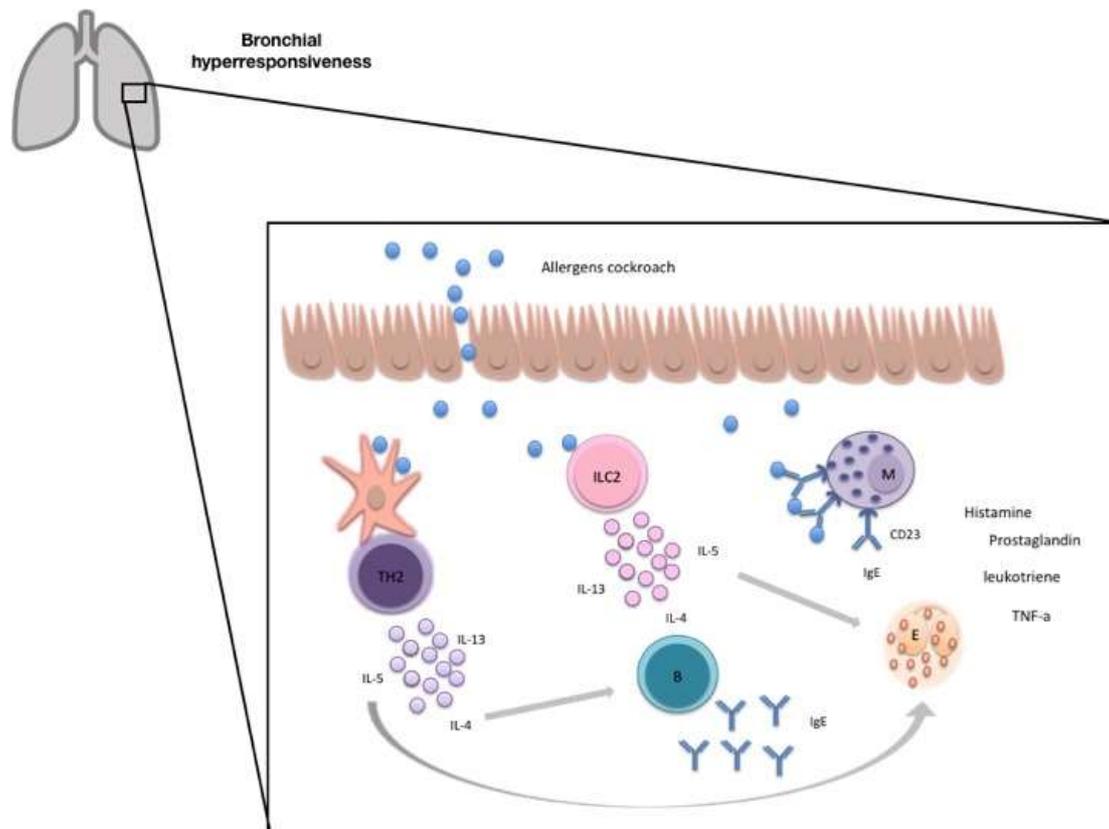


Figura 1. Mecanismos imunológicos da asma. TH2 (Linfócitos do tipo 2). ILC-2 (células linfóides 2). M (mastócitos). E (eosinófilos). IgE (Imunoglobulina E), IL (Interleucinas). B (Linfócitos B). CD23 (Receptor de alta afinidade de IgE).

Estudos imunológicos vem sendo publicados e discutidos sobre os possíveis mecanismos envolvidos no fisiopatogenia da asma, os quais encontra-se muitas controvérsias. Por muito tempo acreditou-se na teoria da hipótese de higiene, que consiste na sensibilização dos pacientes aos alérgenos nos primeiros meses de vida. Estudos sugerem que a alta exposição a endotoxina no início da vida leva ao desenvolvimento de uma resposta Th1, enquanto que a baixa exposição a endotoxina leva a uma resposta imune do tipo Th2, favorecendo as alergias (VILLENEUVE, 2017). Entretanto, outros trabalhos, mostram que crianças não sibilantes que foram expostas a altos níveis de endotoxina no início da vida, aos 2 anos quando as Células Mononucleares do Sangue Periférico (PBMC) estimuladas com lipopossicarídeos (LPS) produziam altos níveis de IL-12 e IFN- γ , citocinas do tipo Th1. Enquanto que crianças sibilantes mesmo sendo expostas a altos

níveis de endotoxina, as PBMC não eram capazes de produzir citocinas do tipo Th1, sugerindo uma deficiência no eixo Th1 (FALCAI, 2012).

Além disso, estudos de polimorfismos genéticos também vem sendo publicados a fim de tentar elucidar as falhas genéticas envolvidas no contexto da asma, polimorfismo de único nucleotídeo (SNP) no gene da filagrina (RS 11204981) (PAVLYK, 2016), haplótipos no antígeno leucocitário humano – g (HLA-g) (RIBEYRE, 2018), ADRB2 (SENN, 2018), NOS2 (CCTTT) números de polimorfismos repetitivos de pentanucleotídeos (HIRAI, 2018), CD14 (NIETO-FONTARIGO, 2018), TAP-1 (HANG, 2003), citocinas TNF-alpha (MAKAMURE, 2016), IL-1 beta (BIRBIAN, 2013), IL-13 (XU, 2017), TLR4 (YAO, 2014), entre outros.

Os mecanismos imunológicos estudados foram fundamentais para tentar desenvolver estratégias para o tratamento de pacientes asmáticos. Atualmente existem terapêuticas como a utilização de corticosteroides, agonistas de β 2-AR e moduladores de leucotrienos (DURHAM, 2017), imunoterapias para dessensibilizar os pacientes aos alérgenos e em casos mais graves a imunoterapia que bloqueiam as principais citocinas pró-inflamatórias, como IL-5, IL-13, IL-4 ou IL-17 (PELAIA, 2017; WALSH, 2017). Além disso, estudos recentes mostram uma possibilidade futura de intervenções farmacogenéticas e farmacogenômicas (LIANG, 2017; VIJVERBERG, 2018).

Entretanto a adesão ao tratamento da asma é um problema em todo o mundo, e mesmo nos países desenvolvidos há dificuldades: os profissionais de saúde não estão familiarizados com as novas terapias disponíveis, e um dos problemas marcante é que os pacientes sofrem por limitações socioeconômicas para sua utilização (BARRETO et al., 2014). Uma das estratégias de tratamento são as intervenções ambientais, que através da dosagem de IgE específica, realizado pelo teste de rast, e/ou através do teste de sensibilização (Prick Test), é possível identificar quais alérgenos o indivíduo é sensibilizado e a partir daqui tomar medidas preventivas no meio ambiente, a fim de diminuir as crises asmáticas. Os principais fatores ambientais associados ao desencadeamento da asma são os ácaros da poeira domiciliar (Der p, Der f e Blo t), os alérgenos de baratas (Per a e Bla g), alérgenos de animais domésticos (cão, gato), de fungos (BROZOSKI; SILVA; SANTOS,

2014), alimentos (TOSKALA, 2015), entre todos esses fatores destacamos as baratas.

2.2 Asma e baratas

As baratas são consideradas pragas que estão distribuídas mundialmente, as infestações de baratas ocorrem nos diversos tipos de habitações humanas, incluindo hospitais, casas e escolas. Fatores ambientais como locais impróprios para moradia, baixo nível econômico, falta de saneamento básico contribuem para disseminação da mesma (MEMONA, MANZOOR e RIAZ, 2017). As infestações de baratas são um sério problema de saúde pública, pois além de acarretar a contaminação dos alimentos por microrganismos patogênicos como bactérias, fungos e vírus, sendo fonte de agravos à saúde, é considerado uma fonte de alérgenos para desencadeamento de doenças alérgicas, principalmente asma (ARRUDA, 2001).

Em 1964 em Nova Iorque, Bernton e Brown utilizaram o extrato da barata para realizar o teste cutâneo de hipersensibilidade e encontraram positividade no teste (BERNTON, 1964). Anos depois, em 1979 um grupo de pesquisadores demonstrou uma broncoconstrição precoce e tardia após inalação de extrato de barata por pacientes asmáticos, fazendo assim, uma relação entre a barata e asma (KANG, 1979). A partir daí sucessivos estudos indicam que a exposição aos alérgenos de baratas aumentam a morbidade e ataques de asma em crianças e adultos (AHMADIAFSHAR, 2016; EGGLESTON, 2017; LAN, 1988; O'CONNOR, 1999; SAKAGUCHI, 1994; STELMACH, 2002).

Estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos confirma que em cerca de 60% a 80% das crianças que moram em domicílios localizados nos centros de áreas urbanas são sensibilizadas à barata, apresentando teste de hipersensibilidade positivo para as mesmas (SOHN, KIM, 2012). Outros países como Polônia apresentaram aproximadamente 25% das crianças asmáticas que são sensibilizadas para baratas e a maioria das casas tem níveis detectáveis de alérgenos na poeira domiciliar (STELMACH et. al., 2002). Na Ásia, os alérgenos de baratas são encontrados em 11 a 98% das amostras de

poeira domiciliar (ZHENG et. al., 2015). Já em Taiwan 58% dos asmáticos são sensibilizados ao alérgeno Per a 2, o que corrobora que a exposição e sensibilização aos alérgenos de barata são relevantes no desenvolvimento da asma alérgica em todo continente (LEE et al., 2012).

As intervenções ambientais também já foram descritas e mostram sucesso. Estudo identificou crianças asmáticas sensibilizadas as baratas e realizou uma intervenção nas casas destas crianças com pesticidas próprias para baratas e ao final do seu estudo concluiu que esta pequena intervenção diminuiu as crises asmáticas (GERGEN, 1999). No entanto, outros estudos mostram como por exemplo as baratas alemãs presentes nas residências possuem resistência a múltiplos inseticidas e juntamente com o alto potencial reprodutivo da barata, a prática do controle ambiental das pragas torna-se ineficaz (WEI, 2001). Outro ponto importante a ser discutido é a exposição aos resíduos de inseticidas e herbicidas em ambientes fechados, que tem um potencial de risco à saúde principalmente de crianças e mulheres grávidas (WHYATT, 2002).

A detecção destes fatores desencadeantes da asma é fundamental para uma qualidade de vida dos indivíduos asmáticos, pois a redução da exposição depende da identificação e remoção de fatores facilitadores, como restos de alimento, falta de saneamento básico e limpeza, que são vistos como portas de entrada para a morbidade.

2.3 Alérgenos de baratas

Essa alergia é causada pelas partículas presentes na saliva da barata, material fecal, espermátóforo e restos dessecados do inseto (FUJIKAWA, 2015; KNIGHT et al, 2001). Os alérgenos de barata constituem um vasto grupo de proteínas que foram identificados, sequenciados, purificados e produzidos como proteínas recombinantes biologicamente ativas nos últimos anos. Estes alérgenos de barata só foram identificados a partir do desenvolvimento da clonagem molecular realizado pela base de dados Nomenclatura de Alérgenos da Organização Mundial da Saúde e União Internacional de Sociedades de Imunologia (WHO / IUIS) (FANG et al., 2015).

Existem aproximadamente 4600 mil espécies de baratas distribuídas

pelo mundo, sendo bem adaptadas a uma vasta gama de habitats. A maioria habita em florestas tropicais e apesar da diversidade de espécies, apenas algumas se adaptaram aos ambientes humanos, funcionando como fonte de proteínas que contribuem para o desenvolvimento da asma e de doenças alérgicas (MEMONA, 2017; PAGE, 2012). Apesar da existência de milhares de espécies de baratas, somente 50 foram relatadas como pragas que adaptaram-se no habitat doméstico e as que predominam são: a barata alemã (*Bla g*), e a barata americana (*Per a*) e seus alérgenos variam entre as populações, dependem da localização e dos fatores climáticos (SOOKRUNG, 2010).

A barata alemã (*Bla g*) é mais comumente encontrada nos ambientes de climas frio e seco, seu habitat preferido é nas cozinhas, áreas de armazenamento especialmente onde os alimentos estão sendo preparados ou armazenados (UIEDA, 2014). Enquanto a barata americana (*Per a*) predominam nas áreas quente e úmida e são encontradas em esgotos e porões especialmente em torno de tubos e drenos (CHEN, 2016). No Brasil a espécie de barata predominante é a *Per a*, sendo que a reatividade de IgE para o alérgeno da *Per a* 1 varia 9% no Brasil, enquanto no Taiwan é de 50% e na Tailândia chega a 100% (BARBOSA, 2013).

Atualmente, a *Bla g* possui 11 alérgenos (*Bla g* 1- 9 e *Bla g* 11), o primeiro alérgeno de barata a ser clonado foi *Bla g* em 1995 (ARRUDAVAILESMANN, 1995), a *Bla g* 2 é uma protease aspártica, *Bla g* 3 é uma hemocianina, *Bla g* 4 é uma calicina, *Bla g* 5 é uma glutathiona S-transferase, *Bla g* 6 é uma troponina C, *Bla g* 7 é uma tropomiosina, *Bla g* 8 é uma miosina, cadeia leve, *Bla g* 9 é uma arginina quinase, *Bla g* 11 é uma alfa-amilase (ARRUDAVAILESHAYDEN, 1995).

Já a barata *Per a* contém 12 alérgenos (*Per a* 1-3; *Per a* 5-7 e *Per a* 9-12), sendo a *Per a* 2 é um tipo de protease aspártica, *Per a* 3 é uma arilforinas, *Per a* 5 é uma glutathiona S-transferase, *Per a* 6 é uma troponina C, *Per a* 7 é uma tropomiosina, *Per a* 9 é uma arginina quinase, *Per a* 10 é uma serina protease, *Per a* 11 é uma alfa amilase, *Per a* 12 é uma chitinase (ARRUDA, 2001).

A maioria desses alérgenos foram detectados como ligantes de imunoglobulina E (IgE) e possíveis moléculas desencadeadoras de alergia e

asma. A partir do conhecimento sobre a estrutura e função dos alérgenos de barata, poderemos melhorar no desenvolvimento, diagnóstico e terapia de novas estratégias de implantação ao combate da exposição dos alérgenos.

2.4 Resposta imune inata e adaptativa aos alérgenos de barata

A resposta imune inata é desencadeada com a inalação dos alérgenos de barata, para Bla g já foi descrito que a Bla g 1 ativa células natural Killer aumentando a expressão de IL-9, IL-13 e CCL17 (ALTMAN, 2018). Experimentos realizados com Bla g 2 revelaram a importância de basófilos na produção de IL-4 e histamina, além de sugerir o envolvimento de DC-SIGN e DCRR (DO, 2017). O alérgeno Bla g 3 já foi descrita como molécula capaz de ativar as beta-defensinas humanas nas mucosas (DIETRICH, 2014) (Figura 2).

Em relação a *Periplaneta americana* tem sido descrito que o alérgeno Per a 7 é capaz de aumentar a expressão de receptores do tipo toll (TLR), principalmente TLR9 (YANG, 2012) e que a Per a10 polariza as Células Dendríticas (DC) para um padrão do tipo 2, com aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-6 e TNF-alpha e baixa produção de IL-10. Além disso, a Per a 10 modula a expressão de CD40 nas células dendríticas através de via de sinalização NFkB (Fator Nuclear KappB) e modula a DC para th2 up regula para CD86 e baixa produção de IL-12 (GOEL, 2015) (Figura 2).

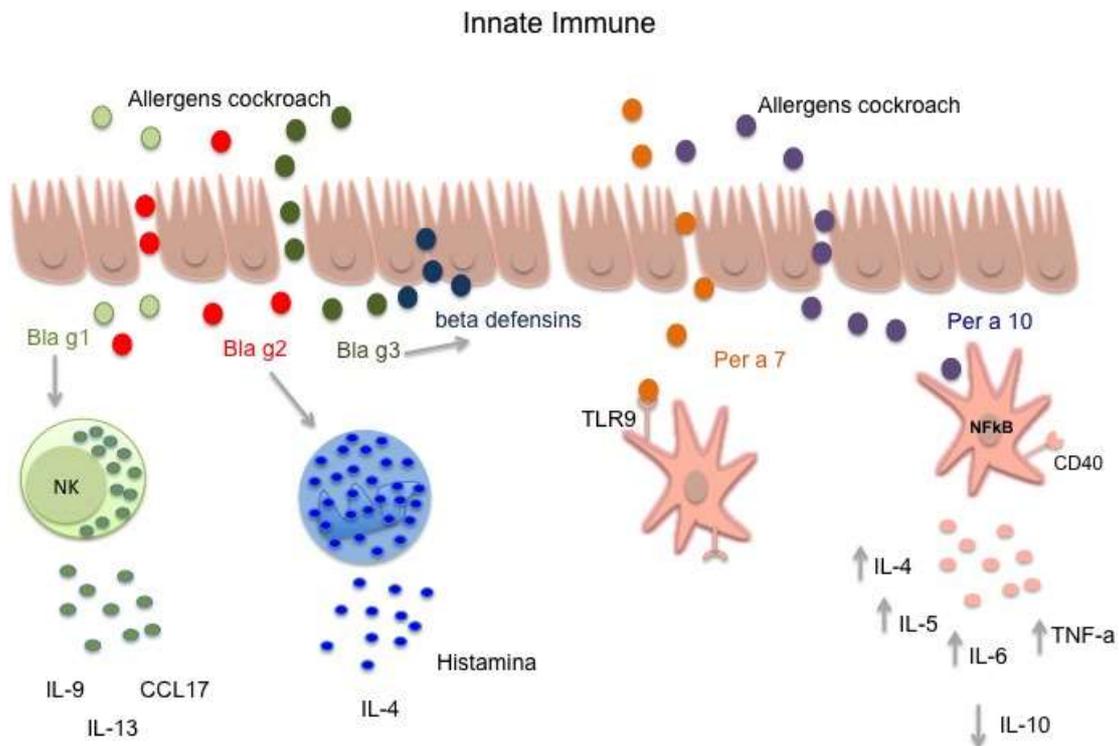


Figura 2. Respostas imune inata aos alérgenos de baratas. Bla g 1 (alérgeno 1 da barata *Blatella germanica*). Bla g 2 (alérgeno 2 da barata *Blatella germanica*). Bla g 3 (alérgeno 3 da barata *Blatella germanica*). Per a 7 (alérgeno 7 da barata *Periplaneta americana*). Per a 10 (alérgeno 10 da barata *Periplaneta americana*). IL (Interleucinas). TLR9 (Receptor do tipo toll 9). CCL17 (quimiocina). TNF-a (Fator de Necrose Tumoral alpha). NFKB (Fator de transcrição K beta).

Estudos mostram também Polimorfismos em um Único Nucleotídeo (SNPs) em moléculas da imunidade inata, tais como, Lectina Ligante a Manose (MBL), IL-12A, TLR6, HLA, IL5RA, ADAM33, CD14 foram associado com os alérgenos de barata (GAO, 2014; SOKOLOWSKA, 2017).

Em relação a imunidade adaptativa os experimentos com o alérgeno Per a10 mostrou que a molécula é capaz de ativar vias de sinalização de cálcio e MAPK via PAR2 (POLLEY, 2017) e polarizar os linfócitos para Th2 com alta produção de IL-23 e OX40L (AGRAWAL, 2015). Além disso, estudos realizados em camundongos sugerem que o extrato da barata ativa uma resposta imune Th2, produtora de citocinas IL-4, IL-5, IL-13 e IFN- γ (LIM, 2017). Estudos realizados com crianças asmáticas sensibilizadas aos alérgenos de barata produziam altos níveis de IL-4, IL-10, IL-17F, IL-21, IL-25, IL-31, IFN- γ e TNF-alpha, e baixos níveis IL-17A (MEDSKER, 2017).

3 CONCLUSÃO

No decorrer do texto podemos concluir que a asma é um problema de saúde pública, tem uma alta prevalência mundialmente, principalmente em crianças e adolescentes. Existem recentes publicações de novas células, como a ILC2, sendo encontradas e descritas nos mecanismos imunológicos da asma. As baratas são fatores de risco para sensibilização e desencadeamento das crises asmáticas, destaca-se principalmente nas populações localizadas nas áreas urbanas, estando relacionado com condições de vida precárias, como falta de saneamento básico e baixa renda familiar. As principais baratas que são mais alergênicas são as *Blattella germanica* e *Periplaneta americana*. Até o presente momento foram descritos 11 alérgenos para *Bla g* e 12 para *Per a*.

Em relação aos mecanismos imunológicos frente aos estímulos de barata deixam a desejar, pois existem poucos estudos científicos sobre este assunto, percebe-se que há déficit tanto na resposta imune inata quanto da adaptativa. Entende-se que a identificação dos alérgenos e a compreensão dos mecanismos sejam importantes para elucidar e desenvolver novas terapias e imunoterapias.

Agradecimentos

Agradecimentos as considerações da Profa. Dra. Rita de Cássia Mendonça de Miranda, aos demais colaboradores, as agências de Fomento: FAPEMA; CNPq e por fim a Universidade CEUMA.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, K., KALE, S. L., ARORA, N. Protease activity of *Per a* 10 potentiates Th2 polarization by increasing IL-23 and OX40L. *Eur J Immunol.* Dec.2015;v.45:n.12:p.3375-85.

AHMADIAFSHAR, A., GHOREISHI, A., AFKHAMI ARDAKANI, S., KHOSHNEVISASL, P., FAGHIHZADEH, S., NICKMEHR, P. The High Prevalence of Depression Among Adolescents With Asthma in Iran. *Psychosom Med.* Jan.2016;v.78:n.1:p.113-4.

ALTMAN, M. C.,WHALEN, E.,TOGIAS, A.,O'CONNOR, G. T.,BACHARIER, L. B.,BLOOMBERG, G. R. et al. Allergen-induced activation of natural killer cells represents an early-life immune response in the development of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 5.2018.

ARRUDA, L. K.,FERRIANI, V. P.,VAILES, L. D.,POMES, A.,CHAPMAN, M. D. Cockroach allergens: environmental distribution and relationship to disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. Sep.2001;v.1:n.5:p.466-73.

ARRUDA, L. K.,VAILES, L. D.,HAYDEN, M. L.,BENJAMIN, D. C.,CHAPMAN, M. D. Cloning of cockroach allergen, Bla g 4, identifies ligand binding proteins (or calycins) as a cause of IgE antibody responses. *J Biol Chem*. Dec 29.1995;v.270:n.52:p.31196-201.

ARRUDA, L. K.,VAILES, L. D.,MANN, B. J.,SHANNON, J.,FOX, J. W.,VEDVICK, T. S. et al. Molecular cloning of a major cockroach (*Blattella germanica*) allergen, Bla g 2. Sequence homology to the aspartic proteases. *J Biol Chem*. Aug 18.1995;v.270:n.33:p.19563-8.

BAO, Y.,CHEN, Z.,LIU, E.,XIANG, L.,ZHAO, D.,HONG, J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep*. Nov 18.2017;v.17:n.12:p.85.

BARBER, M. F.,LEE, E. M.,GRIFFIN, H.,ELDE, N. C. Rapid Evolution of Primate Type 2 Immune Response Factors Linked to Asthma Susceptibility. *Genome Biol Evol*. Jun 1.2017;v.9:n.6:p.1757-1765.

BARBOSA, M. C.,SANTOS, A. B.,FERRIANI, V. P.,POMES, A.,CHAPMAN, M. D.,ARRUDA, L. K. Efficacy of recombinant allergens for diagnosis of cockroach allergy in patients with asthma and/or rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*.2013;v.161:n.3:p.213-9.

BERNTON, H. S.,BROWN, H. Insect Allergy--Preliminary Studies of the Cockroach. *J Allergy*. Nov-Dec.1964;v.35:p.506-13.

BIRBIAN, N.,SINGH, J.,JINDAL, S. K. High risk association of IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) VNTR polymorphism with asthma in a North Indian population: a pilot study. *Cytokine*. Jun.2013;v.62:n.3:p.389-94.

CHEN, P. [Environmental factor control and asthma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. Oct 13.2015;v.95:n.38:p.3091-3.

CHEN, Y.,HE, M.,LI, Z. Q.,ZHANG, Y. N.,HE, P. Identification and tissue expression profile of genes from three chemoreceptor families in an urban pest, *Periplaneta americana*. *Sci Rep*. Jun 9.2016;v.6:p.27495.

CHUNG, K. F. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. Feb.2018;v.39:n.1:p.91-99.

COHN, R. D.,ARBES, S. J., JR.,JARAMILLO, R.,REID, L. H.,ZELDIN, D. C. National prevalence and exposure risk for cockroach allergen in U.S. households. *Environ Health Perspect*. Apr.2006;v.114:n.4:p.522-6.

COLLABORATORS, G. B. D. C. R. D. 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*. Sep.2017;v.5:n.9:p.691-706.

DIETRICH, D. E.,MARTIN, A. D.,BROGDEN, K. A. Human beta-defensin HBD3 binds to immobilized Bla g2 from the German cockroach (*Blattella germanica*). *Peptides*. Mar.2014;v.53:p.265-9.

DO, D. C.,YANG, S.,YAO, X.,HAMILTON, R. G.,SCHROEDER, J. T.,GAO, P. N-glycan in cockroach allergen regulates human basophil function. *Immun Inflamm Dis*. Dec.2017;v.5:n.4:p.386-399.

DURHAM, C. O.,FOWLER, T.,SMITH, W.,STERRETT, J. Adult asthma: Diagnosis and treatment. *Nurse Pract*. Nov 16.2017;v.42:n.11:p.16-24.

EGGLESTON, P. A. Cockroach allergy and urban asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Aug.2017;v.140:n.2:p.389-390.

FALCAI, A.,PEREIRA, P. V.,KUBO, C. A.,RULLO, V.,ERRANTE, P. R.,SOLE, D. et al. Leukocytes from wheezing infants release lower amounts of IL-12 and IFN-gamma compared to non-wheezing infants. *Pediatr Pulmonol*. Nov.2012;v.47:n.11:p.1054-60.

GAO, P.,ZHOU, Y.,XIAN, L.,LI, C.,XU, T.,PLUNKETT, B. et al. Functional effects of TGF-beta1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma. *J Immunol*. May 15.2014;v.192:n.10:p.4560-4570.

GERGEN, P. J.,MORTIMER, K. M.,EGGLESTON, P. A.,ROSENSTREICH, D.,MITCHELL, H.,OWNBY, D. et al. Results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS) environmental intervention to reduce cockroach allergen exposure in inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol*. Mar.1999;v.103:n.3 Pt 1:p.501-6.

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

GOEL, C.,KALRA, N.,DWARAKANATH, B. S.,GAUR, S. N.,ARORA, N. Per a 10 protease activity modulates CD40 expression on dendritic cell surface by nuclear factor-kappaB pathway. *Clin Exp Immunol*. May.2015;v.180:n.2:p.341-51.

GUILBERT, T. W.,BACHARIER, L. B.,FITZPATRICK, A. M. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Sep-Oct.2014;v.2:n.5:p.489-500.

HANG, L. W.,HSIA, T. C.,CHEN, W. C.,CHEN, H. Y., TSAI, F. J. TAP1 gene Accl polymorphism is associated with atopic bronchial asthma. *J Clin Lab Anal*.2003;v.17:n.2:p.57-60.

- HIRAI, K.,SHIRAI, T.,SUZUKI, M.,SHIMOMURA, T.,ITOH, K. Association between (CCTTT)_n repeat polymorphism in NOS2 promoter and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* Mar 5.2018.
- HOLGATE, S. T. Asthma: a simple concept but in reality a complex disease. *Eur J Clin Invest.* Dec.2011;v.41:n.12:p.1339-52.
- INTERNATIONAL SOCIETY FOR, A.,ALTERNATIVE, C. ISAAC position statement on facilitated communication. International Society for Augmentative and Alternative Communication. *Augment Altern Commun.* Dec.2014;v.30:n.4:p.357-8.
- KANG, B.,VELLODY, D.,HOMBURGER, H.,YUNGINGER, J. W. Cockroach cause of allergic asthma. Its specificity and immunologic profile. *J Allergy Clin Immunol.* Feb.1979;v.63:n.2:p.80-6.
- LAN, J. L.,LEE, D. T.,WU, C. H.,CHANG, C. P.,YEH, C. L. Cockroach hypersensitivity: preliminary study of allergic cockroach asthma in Taiwan. *J Allergy Clin Immunol.* Nov.1988;v.82:n.5 Pt 1:p.736-40.
- LAWRENCE, M. G.,STEINKE, J. W.,BORISH, L. Cytokine-targeting biologics for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Feb 1.2018.
- LAWSON, J. A.,CHU, L. M.,RENNIE, D. C.,HAGEL, L.,KARUNANAYAKE, C. P.,PAHWA, P. et al. Prevalence, risk factors, and clinical outcomes of atopic and nonatopic asthma among rural children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Mar.2017;v.118:n.3:p.304-310.
- LIANG, P.,PENG, S.,ZHANG, M.,MA, Y.,ZHEN, X.,LI, H. Huai Qi Huang corrects the balance of Th1 /Th2 and Treg /Th17 in an ovalbumin -induced asthma mouse model. *Biosci Rep.* Nov 21.2017.
- LIM, S.,HO SOHN, J.,KOO, J. H.,PARK, J. W.,CHOI, J. M. dNP2-ctCTLA-4 inhibits German cockroach extract-induced allergic airway inflammation and hyper-responsiveness via inhibition of Th2 responses. *Exp Mol Med.* Aug 4.2017;v.49:n.8:p.e362.
- LYNCH, S. V.,WOOD, R. A.,BOUSHEY, H.,BACHARIER, L. B.,BLOOMBERG, G. R.,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.* Sep.2014;v.134:n.3:p.593-601 e12.
- MAKAMURE, M. T.,REDDY, P.,CHUTURGOON, A.,NAIDOO, R. N.,MENTZ, G.,BATTERMAN, S. et al. Tumour necrosis factor alpha polymorphism (TNF-308alpha G/A) in association with asthma related phenotypes and air pollutants among children in KwaZulu-Natal. *Asian Pac J Allergy Immunol.* Sep.2016;v.34:n.3:p.217-222.
- MEDSKER, B. H.,FORNO, E.,HAN, Y. Y.,ACOSTA-PEREZ, E.,COLON-SEMIDEY, A.,ALVAREZ, M. et al. Cockroach allergen exposure and plasma cytokines among children in a tropical environment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Jul.2017;v.119:n.1:p.65-70 e3.

- MEMONA, H.,MANZOOR, F.,RIAZ, S. Species Diversity and Distributional Pattern of Cockroaches in Lahore, Pakistan. *J Arthropod Borne Dis.* Jun.2017;v.11:n.2:p.249-259.
- NIETO-FONTARIGO, J. J.,SALGADO, F. J.,SAN-JOSE, M. E.,CRUZ, M. J.,CASAS-FERNANDEZ, A.,GOMEZ-CONDE, M. J. et al. The CD14 (-159 C/T) SNP is associated with sCD14 levels and allergic asthma, but not with CD14 expression on monocytes. *Sci Rep.* Mar 7.2018;v.8:n.1:p.4147.
- O'CONNOR, G. T.,GOLD, D. R. Cockroach allergy and asthma in a 30-year-old man. *Environ Health Perspect.* Mar.1999;v.107:n.3:p.243-7.
- PAGE, K. Role of cockroach proteases in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* Oct.2012;v.12:n.5:p.448-55.
- PAVLYK, O.,IEMETS, O.,STROY, D.,VOLOSOVETS, O.,KRYVOPUSTOV, S.,DOSENKO, V. Single-nucleotide polymorphism (rs11204981) in filaggrin gene and its functional significance for asthma among children with eczema. *Fiziol Zh.*2016;v.62:n.3:p.3-8.
- PELAIA, C.,VATRELLA, A.,GALLELLI, L.,TERRACCIANO, R.,NAVALESI, P.,MASELLI, R. et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* Dec.2017;v.17:n.12:p.1565-1572.
- POLLEY, D. J.,MIHARA, K.,RAMACHANDRAN, R.,VLIAGOFTIS, H.,RENAUX, B.,SAIFEDDINE, M. et al. Cockroach allergen serine proteinases: Isolation, sequencing and signalling via proteinase-activated receptor-2. *Clin Exp Allergy.* Jul.2017;v.47:n.7:p.946-960.
- POMES, A.,MUELLER, G. A.,RANDALL, T. A.,CHAPMAN, M. D.,ARRUDA, L. K. New Insights into Cockroach Allergens. *Curr Allergy Asthma Rep.* Apr.2017;v.17:n.4:p.25.
- RIBEYRE, C.,CARLINI, F.,RENE, C.,JORDIER, F.,PICARD, C.,CHIARONI, J. et al. HLA-G Haplotypes Are Differentially Associated with Asthmatic Features. *Front Immunol.*2018;v.9:p.278.
- SAKAGUCHI, M.,INOUE, S.,MIYAZAWA, H.,OKABE, T.,YASUEDA, H.,MUTO, A. et al. Sensitization to cockroach allergens of asthma patients in Japan. *Alerugi.* Dec.1994;v.43:n.11:p.1309-15.
- SENN, S. Childhood asthma exacerbations and ADRB2 polymorphism: Caution is needed. *J Allergy Clin Immunol.* Mar 6.2018.
- SOKOLOWSKA, M.,AKDIS, C. A. Highlights in immune response, microbiome and precision medicine in allergic disease and asthma. *Curr Opin Immunol.* Oct.2017;v.48:p.iv-ix.
- SOOKRUNG, N.,CHAICUMPA, W. A revisit to cockroach allergens. *Asian Pac J Allergy Immunol.* Jun-Sep.2010;v.28:n.2-3:p.95-106.
- STELMACH, I.,JERZYNSKA, J.,STELMACH, W.,MAJAK, P.,CHEW, G.,GORSKI, P. et al. Cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in Polish children with asthma. *Allergy.* Aug.2002;v.57:n.8:p.701-5.

SVENDSEN, E. R., GONZALES, M., COMMODORE, A. The role of the indoor environment: Residential determinants of allergy, asthma and pulmonary function in children from a US-Mexico border community. *Sci Total Environ.* Mar.2018;v.616-617:p.1513-1523.

TOSKALA, E., KENNEDY, D. W. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* Sep.2015;v.5 Suppl 1:p.S11-6.

TSCHUDY, M. M., SHARFSTEIN, J., MATSUI, E., BARNES, C. S., CHACKER, S., CODINA, R. et al. Something new in the air: Paying for community-based environmental approaches to asthma prevention and control. *J Allergy Clin Immunol.* Nov.2017;v.140:n.5:p.1244-1249.

UIEDA, W., HADDAD, V., JR. Cockroach (*Blattella germanica*) bites in Amazonian indigenous peoples. *Int J Dermatol.* Apr.2014;v.53:n.4:p.e277-9.

VIJVERBERG, S. J. H., FARZAN, N., SLOB, E. M. A., NEERINCX, A. H., MAITLAND-VAN DER ZEE, A. H. Treatment response heterogeneity in asthma: the role of genetic variation. *Expert Rev Respir Med.* Jan.2018;v.12:n.1:p.55-65.

VILLENEUVE, C., KOU, H. H., ECKERMANN, H., PALKAR, A., ANDERSON, L. G., MCKENNEY, E. A. et al. Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes Infect.* Nov 10.2017.

WALSH, G. M. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma - an update. *Expert Rev Clin Immunol.* Feb.2017;v.13:n.2:p.143-149.

WANG, L., WAN, H., TANG, W., NI, Y., HOU, X., PAN, L. et al. Critical roles of adenosine A2A receptor in regulating the balance of Treg/Th17 cells in allergic asthma. *Clin Respir J.* Jan.2018;v.12:n.1:p.149-157.

WANG, Y. M., BAKHTIAR, M., ALEXANDER, S. I. ILC2: There's a New Cell in Town. *J Am Soc Nephrol.* Jul.2017;v.28:n.7:p.1953-1955.

WEI, Y., APPEL, A. G., MOAR, W. J., LIU, N. Pyrethroid resistance and cross-resistance in the German cockroach, *Blattella germanica* (L). *Pest Manag Sci.* Nov.2001;v.57:n.11:p.1055-9.

WHYATT, R. M., CAMANN, D. E., KINNEY, P. L., REYES, A., RAMIREZ, J., DIETRICH, J. et al. Residential pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. *Environ Health Perspect.* May.2002;v.110:n.5:p.507-14.

WU, J., WANG, G., HAO, J., GONG, W. The correlation between IL-20 and the Th2 immune response in human asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* Dec.2014;v.32:n.4:p.316-20.

XU, Y., LI, J., DING, Z., LI, J., LI, B., YU, Z. et al. Association between IL-13 +1923C/T polymorphism and asthma risk: a meta-analysis based on 26 case-control studies. *Biosci Rep.* Feb 28.2017;v.37:n.1.

YANG, H.,KONG, X.,WEI, J.,LIU, C.,SONG, W.,ZHANG, W. et al. Cockroach allergen Per a 7 down-regulates expression of Toll-like receptor 9 and IL-12 release from P815 cells through PI3K and MAPK signaling pathways. *Cell Physiol Biochem*.2012;v.29:n.3-4:p.561-70.

YAO, Y.,REN, X.,HE, L.,LI, J.,JIN, Y.,CHANG, W. et al. TLR4 +896A>G (Asp299Gly) polymorphism is not associated with asthma: a update meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*.2014;v.7:n.12:p.5358-61.

ARTIGO 2

Título: **CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E AMBIENTAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA EM SÃO LUÍS-MA**

Título resumido: **CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES ASMÁTICOS**

Maryângela Godinho Pereira Bena¹, Iêda Maria Silva Araújo¹, Giselmo Lopes Pinheiro¹, João Lucas do Carmo Lima¹, Caroline Zilma Kalil de Paula Costa Pereira¹, Poliana Oliveira Lemos de Brito¹, Débora Belo Paz Pinheiro¹, Matheus Silva Alves¹, Silvio Gomes Monteiro¹, Paulo Vítor Soeiro Pereira² e Angela Falcai¹

¹Universidade CEUMA

²Universidade Federal do Maranhão – UFMA.

Autor correspondente: Profa. Dra. Angela Falcai

Endereço: Avenida Deputado Luís Eduardo Magalhães, 1, Calhau, São Luís, Maranhão.

Email: afalcai@gmail.com

Telefone: 98-98102-1200

Financiamento da Pesquisa: FAPEMA e CNPQ

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi realizar a caracterização clínica e ambiental de pacientes com asma de São Luís-MA. Para isto foram selecionados 108 pacientes na faixa etária entre 1 a 17 anos, ambos sexo, classificadas como asmáticas e não asmáticas, na ilha de São Luís-MA, entre os anos de 2016 e 2017. Os pacientes foram submetidos ao questionário ISAAC e um complementar, em seguida foi realizado o teste de hipersensibilidade. As estatísticas foram realizadas no programa STATplus e este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos. Neste estudo podemos observar pacientes com baixa renda familiar, sendo a maioria meninos, com média de idade 8,57 anos. Na caracterização clínica foi observado que os pacientes asmáticos apresentavam uma associação estatisticamente significativa aos sintomas clínico como sibilos (87,23%), sono perturbado a noite pelos sibilos (59,57%), tosse seca (63,82%) e rinite (80,85%). Nos fatores genéticos observou-se uma associação com os pais alérgicos (72,34%) e a asma. Nos fatores ambientais associados a asma foram a exposição ao cachorro (76,59%), exposição aos animais da fazenda (29,78%), presença de fungos na parede (57,44%), falta frequente de troca de colchão (87,23%) e falta de saneamento básico (63,82%). Ao analisar a sensibilização aos diversos alérgenos, observou-se que os pacientes asmáticos foram significativamente mais sensibilizados ao alérgeno da barata *Blatella germanica*. Com isso, podemos concluir que os fatores como sibilos, tosse seca, rinite, pais alérgicos, falta de saneamento básico contribuem para o desencadeamento da asma nas crianças e adolescentes de São Luís-MA sensibilizadas principalmente pela barata *Blatella germanica*.

Palavras Chaves: Asma, prevalência, baratas, saneamento, ambiente.

ABSTRACT

CLINICAL AND ENVIRONMENTAL CHARACTERIZATION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ASTHMA IN SÃO LUÍS-MA

The objective of this study was to perform the clinical and environmental characterization of patients with asthma on the São Luís-MA. For this purpose, 108 patients aged between 1 and 17 years, both sexes, classified as asthmatic and non-asthmatic, on the island of São Luís-MA between 2016 and 2017 were selected. Patients were submitted to the ISAAC questionnaire and one the hypersensitivity test. The statistics were carried out in the STATplus program, and this study was approved by the human research ethics committee. In this study, we can observe patients with low family income, being the majority of boys, with an average age of 8.57 years. In clinical characterization, asthmatic patients had a statistically significant association with clinical symptoms such as wheezing (87.23%), sleep disturbed at night by wheezing (59.57%), dry cough (63.82%) and rhinitis (80.85%). Genetic factors were associated with allergic parents (72.34%) and asthma. The environmental factors associated with asthma were dog exposure (76.59%), exposure to farm animals (29.78%), the presence of fungi on the wall (57.44%), frequent lack of mattress replacement (87, 23%) and lack of basic sanitation (63.82%). When analyzing the sensitization to the various allergens, it was observed that the asthmatic patients were significantly more sensitized to the cockroach allergen *Blatella germanica*. With this, we can conclude that factors such as wheezing, dry cough, rhinitis, allergic parents, lack of basic sanitation contribute to the onset of asthma in children and adolescents from São Luís-MA, sensitized mainly by the cheap *Blatella germanica*.

Keywords: Asthma, prevalence, cockroach, sanitation, environment.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome do lactente sibilante é definida como a presença de sibilância contínua por um mês, ou três episódios de chiado num período de seis meses, em crianças menores de cinco anos de idade. Acredita-se que um terço dos que iniciaram a sibilância antes dos três anos de vida, persistirão com os sintomas, e dentre estes, 60% se manifestarão atópicos aos cinco anos de idade e se tornaram crianças e adolescentes asmáticas (1). Um dos fatores mais relevantes no agravamento da sibilância e desenvolvimento de doenças alérgicas e asma é a exposição ao extrato de ácaro e de barata da poeira domiciliar (2). Evidências também sugerem que ambos os fatores genéticos e ambientais determinam o tipo de resposta imune que está envolvida no desenvolvimento da asma (3).

A asma é uma doença crônica das vias aéreas, caracterizada por repetidas hipersensibilidades imediatas no pulmão. A inflamação e obstrução das vias aéreas relacionam-se aos episódios de sibilância durante o ano, apresentando sintomas respiratórios de sibilos, aperto no peito, dispneia e tosse, podendo haver variabilidade sazonal, com a história familiar positiva da asma ou atopia e exercícios físicos (4).

De acordo com o Relatório Global de Asma 2014, estima-se que 334 milhões de pessoas no mundo tem asma, afetando de 1 a 18% da população (5). Na prevalência da asma, o Brasil ocupa o 8º lugar mundial, com uma variação de 10 a 20% dependendo da região e da faixa etária, já os dados estatísticas do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS), mostra um total de 2.387 óbitos (6). No município de São Luís, estado do Maranhão, o estudo de Lima et al. 2012, mostrou que a prevalência da asma em adolescentes na faixa etária de 13 a 14 anos de idade foi de 19,1% (7).

A prevalência da asma vem aumentando significativamente, o que está associado as modificações no ambiente domiciliar decorrente da modernização das cidades, onde as crianças passam a maior parte do tempo dentro dos próprios domicílios. Carpetes, sistemas de refrigeração e aquecimento das casas resultam em diminuição da ventilação, bem como aumento da umidade, levando à maior proliferação de alérgenos, como ácaros

da poeira, fungos e baratas. Estudos em diferentes países têm confirmado que a sensibilização aos alérgenos domiciliares, principalmente os de baratas, é um importante fator de risco para o desencadeamento da asma (8).

A literatura aponta que entre os grupos de maiores fatores de risco estão os alérgenos de baratas (*Periplaneta americana* e *Blattella germanica*). Os alérgenos de barata podem ser considerados a exposição mais relevante para o desenvolvimento de crises asmáticas, principalmente em áreas urbanas e afetam principalmente crianças e adolescentes (9, 10).

Dentre os fatores de risco associados ao desencadeamento da asma destacam-se a idade, gêneros, etnia, obesidade, fatores psíquicos como depressão e estresse associados a fatores genéticos e ambientais (11). É evidente que o ambiente influencia nos mecanismos desencadeadores da asma, principalmente no início da vida. Os fatores ambientais, como exposição ao cigarro, poluição do ar, condições precárias de moradia e os aeroalérgenos inalatórios também estão envolvidos (12).

A identificação das características socioambientais da região de São Luís pode ser um importante instrumento de planejamento em Saúde voltado para higiene e limpeza, que é visto como instrumento de promoção da saúde, o que permite orientação de ações de promoção, prevenção e de educação em saúde mais eficazes e baseadas em necessidades reais.

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil sócio-epidemiológico, realizar a caracterização clínica e ambiental de crianças e adolescentes com asma de São Luís-MA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Casuística

Estudo experimental, fundamentado na metodologia da pesquisa, desenvolvido com crianças e adolescentes pertencente ao quadro de pacientes acompanhados por pneumologistas no ambulatório do Hospital da Criança, localizado no município de São Luís, Maranhão. O referido ambulatório realiza consultas eletivas e faz parte de um hospital de referência a criança e adolescentes da rede pública de saúde em São Luís, Estado do Maranhão.

Foram selecionados 108 crianças e adolescentes, na faixa etária entre 1 e 17 anos de idade, de ambos os sexos, selecionadas por conveniência, de forma consecutiva, que estivessem realizando consulta eletiva no Hospital da Criança de São Luís, distribuído da seguinte forma:

- a) Asmáticos;
- b) Não asmáticos.

2.2 Aspectos Éticos

O presente estudo é parte de um projeto de pesquisa maior cujo título é “Caracterização do perfil epidemiológico e ambiental das crianças e adolescentes com sibilância e asma no Estado do Maranhão”. Todos os pacientes foram informados sobre a proposta e concordaram em participar mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – que foi aprovado, em conjunto com esse projeto, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade CEUMA, protocolo 58737916.3.0000.5084.

2.3 Critérios de inclusão e não inclusão

O critério de inclusão foi: idade entre 1 e 17 anos, paciente com asma alérgica e sensibilidade atópica comprovada por meio do prick test, positiva *Blatella germanica* e *Periplaneta americana*. Enquanto o critério de não inclusão na amostra foi a existência de outras doenças respiratórias, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Fibrose cística, entre outras.

2.4 Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (*prick test*)

A sensibilização atópica foi mediante a realização do teste cutâneo de resposta imediata (*prick test*), utilizando extratos padronizados de ácaros, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Blomia tropicalis* (Blo t), baratas, *Blatella germanica* (Bla g) e *Periplaneta americana* (Per a), gato, cão, gramíneas, ovo e leite. Como controle negativo foi utilizado solução salina tamponada e como controle positivo, a histamina.

O local escolhido para a execução do teste foi à face anterior do antebraço. Ali foi colocada uma gota de cada alérgeno numa distância aproximada de dois centímetros entre cada ponto de aplicação e, com auxílio de lanceta padronizada, a pele foi perfurada. Para cada solução foi utilizado um puntor diferente. Após quinze a trinta minutos foi realizada a leitura. Considerou-se positiva a pápula com medida maior ou igual a 3mm (três milímetros) de diâmetro em relação à resposta do controle negativo.

2.5 Aplicação do questionário ISAAC e complementar

Nestes pacientes foram aplicados o questionário *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Program* - ISAAC e questionário Complementar. No questionário complementar contemplou-se de perguntas sobre a identificação das condições sociais e econômicas do grupo familiar, condições de moradia (Dados pessoais, doenças e imunizações, sistema de refrigeração, umidade, bichos de estimação, colchões, travesseiros, saneamento básicos, etc.), hábitos de vida e afins, na busca de fatores associados de risco e melhor conhecimento da história natural da doença.

2.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa STATplus. Para análises dos dados clínicos, caracterização da população e estudos de associação com marcadores polimórficos, foi utilizado tabelas de contingência do tipo 2x2, utilizando os testes qui-quadrado, e teste de Fisher, com intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado será de 5%, ou seja, a probabilidade de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Totalizou-se uma amostra de 108 crianças e adolescentes com idade de 1 a 17 anos entre pacientes asmáticos e não asmáticos, sendo 47 asmáticos e 61 não asmáticos.

O questionário ISAAC e o complementar aplicado nos pacientes permitiu avaliar os fatores sócio-econômicos, clínicos e ambientais. A coorte

de crianças e adolescentes apresentam em sua maioria baixa renda familiar, com o nível de escolaridade médio das mães, sendo a maioria meninos, com média de idade nas crianças asmáticas de 7,81 e nas crianças não asmáticas de 9,36. As análises estatísticas Qi-quadrado, teste de fisher mostraram uma associação entre as crianças asmáticas e as características clínicas de presença de sibilos (87,23%), sono perturbado à noite pelo sibilo (59,57%), tosse seca (63,82%), rinite (80,85%) (Tabela 1). Entretanto, não houve uma associação com as crianças asmáticas e a amamentação com leite materno (63,82%), eczema (34,04%) e sono perturbado a noite pela coceira na pele (14,89%) (Tabela 1).

Neste trabalho foi avaliado os fatores genéticos com perguntas como irmãos e/ou irmãs alérgicas e pais e/ou mães alérgicas e os resultados mostraram que existe uma associação significativa de asma com os pais e/ou mães alérgicas (72,34%) (Tabela 1). No entanto, não foi observado essa associação em relação aos irmãos e/ou irmãs alérgicas (23,40%) (Tabela 1).

TABELA 1. Caracterização do Perfil Sócio-econômico e Clínico das Crianças e Adolescentes Asmáticas e Não Asmáticas.

Variável	ASMÁTICO	NÃO ASMÁTICO	valor p	OR (95% CL)
	No. Abs (Porcentagem)	No. Abs (Porcentagem)		
N. Total de Indivíduos	47	61		
<u>Sócio-Econômica</u>			0,92	1,041 (0,478 a 2,327)
Renda Familiar				
Até 1 salário	32 (68,08%)	41 (67,21%)		
2 A 6 salários	15 (31,91%)	20 (32,78%)		
Escolaridade da mãe			0,57	1,359 (0,447 a 4,121)
Fundamental	8 (17,02%)	8 (13,11%)		
Médio/Superior	39 (82,97%)	53 (86,88%)		
Gênero			0,91	1,045 (0,4745 a 2,365)
Meninas	18 (38,29%)	24 (39,34%)		
Meninos	29 (61,70%)	37 (60,65%)		
Média de Idade	9,36	7,81		
<u>Amamentação</u>				
Amamentação com leite materno			0,46	1,354 (0,621 a 2,942)
Não	17 (36,17%)	18 (29,50%)		
Sim	30 (63,82%)	43 (70,49%)		
<u>Co-morbidades</u>				
Sibilos			*<0,000 1	0,0768 (0,028 a 0,208)
NÃO	6 (12,76%)	40 (65,57%)		
SIM	41 (87,23%)	21 (34,42%)		
Sono perturbado a noite pelo sibilo			*<0,000 1	0,166 (0,072 a 0,405)
Nunca acordou com chiado	19 (40,42%)	49 (80,32%)		

Pelo menos uma noite por semana	28 (59,57%)	12 (19,67%)		
Tosse seca			*0,0042	0,319 (0,148 a 0,700)
NÃO	17 (36,17%)	39 (63,93%)		
SIM	30 (63,82%)	22 (36,06%)		
Rinite			*0,0013	0,244 (0,107 a 0,611)
NÃO	9 (19,14%)	30 (49,18%)		
SIM	38 (80,85%)	31 (50,81%)		
Eczema			0,28	0,631 (0,270 a 1,450)
NÃO	31 (65,95%)	46 (75,40%)		
SIM	16 (34,04%)	15 (24,59%)		
Sono perturbado a noite pelo eczema			0,42	0,623 (0,185 a 1,869)
Nunca acordou com chiado	40 (85,10%)	55 (90,16%)		
Pelo menos uma noite por semana	7 (14,89%)	6 (9,83%)		

Teste estatístico utilizado: qi-quadrado – teste de fisher, *p<0,05

Os fatores ambientais obtiveram com as crianças asmáticas e adolescentes associação estatisticamente significativa aos fatores como exposição à cachorro (76,59%), animais da fazenda (29,78%), presença de mofo nas paredes do quarto (57,44%), a falta da frequência da troca de colchão (87,23%) e pela ausência de saneamento básico (63,82%) (Tabela 2). Contudo, quanto aos fatores ambientais como frequentou a creche (38,29%), exposição ao gato (59,57%), exposição ao cigarro (19,14%), dividir o quarto com outras pessoas (87,23%), ar condicionado no quarto (23,40%), ciclo de lavagem das colchas de 2 a 6 vezes na semana (27,65%), troca frequente de travesseiro (25,53%) não foram associados ao quadro de asma (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização Ambiental das Crianças e Adolescentes Asmáticas e Não Asmáticas.

Variável	ASMÁTICO	NÃO ASMÁTICO	valor p	OR (95% CL)
	No. Abs (Porcentagem)	No. Abs (Porcentagem)		
<u>Fatores genéticos</u>				
Irmãos e/ou irmãs alérgicas				
Não	36 (76,59%)	49 (80,32%)	0,63	0,801 (0,323 a 2,040)
Sim	11 (23,40%)	12 (19,67%)		
Pais Alérgicos (Pai e/ou Mãe)				
Não	13 (27,65%)	36 (59,01%)	0,0012	0,265 (0,116 a 0,602)
Sim	34 (72,34%)	25 (40,98%)		
<u>Fatores ambientais</u>				
Frequentou a creche				
Não	29 (61,70%)	40 (65,57%)	0,67	0,845 (0,373 a 1,862)
Sim	18 (38,29%)	21 (34,42%)		
Exposição ao cachorro				
Não	11 (23,40%)	30 (49,18%)	0,009	0,315 (0,140 a 0,743)
Sim	36 (76,59%)	31 (50,81%)		
Exposição ao gato				
Não	19 (40,42%)	35 (57,37%)	0,12	0,504 (0,236 a 1,078)
Sim	28 (59,57%)	26 (42,62%)		
Exposição a animais da fazenda				
Não	33 (70,21%)	55 (90,16%)	0,01	0,257 (0,089 a 0,727)
Sim	14 (29,78%)	6 (9,83%)		
Exposição ao cigarro				
Não	38 (80,85%)	55 (90,16%)	0,26	0,460 (0,146 a 1,402)
Sim	9 (19,14%)	6 (9,83%)		
Dividi o quarto				
			0,31	0,540 (0,186 a 1,558)

Não	6 (12,76%)	13 (21,31%)		
Sim	41 (87,23%)	48 (78,68%)		
Ar condicionado no quarto			>0,9999	1,067 (0,423 a 2,589)
Não	36 (76,59%)	46 (75,40%)		
Sim	11 (23,40%)	15 (24,59%)		
Presença de mofo nas paredes			0,02	0,388 (0,185 a 0,845)
Não	20 (42,55%)	40 (65,57%)		
Sim	27 (57,44%)	21 (34,42%)		
Ciclo de lavagem das colchas			>0,9999	0,929 (0,393 a 2,178)
uma vez por semana	34 (72,34%)	45 (73,77%)		
2 a 6 vezes na semana	13 (27,65%)	16 (26,22%)		
Troca frequente de colchão			<0,0001	14,010 (5,127 to 37,920)
Não	41 (87,23%)	20 (32,78%)		
Sim	6 (12,76%)	41 (67,21%)		
Troca frequente de travesseiro			0,66	1,319 (0,578 a 2,935)
Não	35 (74,46%)	42 (68,85%)		
Sim	12 (25,53%)	19 (31,14%)		
Saneamento Básico			0,04	2,281 (1,024 to 5,102)
Não	30 (63,82%)	31 (50,81%)		
Sim	17 (36,17%)	30 (49,18%)		

Teste estatístico utilizado: qi-quadrado – teste de fisher, *p<0,05

Além disso, os pacientes realizaram o teste de sensibilização aos principais aeroalérgenos, extratos de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Blomia tropicalis* (Blo t), aos extratos de baratas *Periplaneta americana* (Per a) e a *Blatella germanica* (Bla g), aos extratos de cachorro (canis), gato (felix), gramíneas, ovo e leite (Tabela 3). A maior positividade encontrada no grupo de crianças e adolescentes asmáticos foi a de 46,80% de Bla g (Figura 1). Além disso, foi encontrado uma associação estatisticamente significativa com a sensibilização a Bla g e a asma (tabela 3). Os resultados mostram uma positividade de 42,55% ao Der p, 38,29% ao Der f, 40,42% a Blo t em pacientes asmáticos (Tabela 3). Uma positividade de 27,65% a Per a, 8,51% a gato, 6,38% a cachorro, 8,51% a gramíneas, 4,25% a ovo e 19,63% ao leite em crianças asmáticas (Tabela 3).

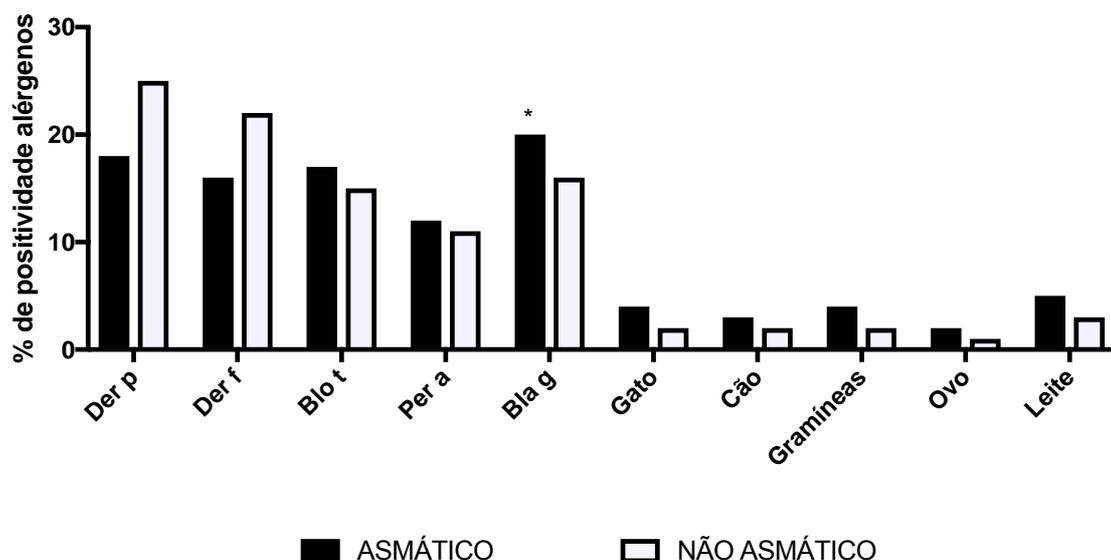


Figura 1. Porcentagem de positividade dos alérgenos em pacientes asmáticos e não asmáticos. Teste de sensibilização utilizando extratos padronizados de ácaros, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Blomia tropicalis* (Blo t), baratas, *Blatella germanica* (Bla g) e *Periplaneta americana* (Per a), gato, cão, gramíneas, ovo e leite. Como controle negativo foi utilizado solução salina tamponada e como controle positivo, a histamina. Foi considerado positivo pápula maior ou igual a 3 mm.

Tabela 3. Sensibilização aos Alérgenos de Crianças e Adolescentes Asmáticas e Não Asmáticas.

Variável	ASMÁTICO	NÃO ASMÁTICO	valor p	OR (95% CL)
	No. Abs (Porcentagem)	No. Abs (Porcentagem)		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>			>0,9999	0,937 (0,431 a 2,058)
Não	27	36		
Sim	20	25		
<i>Dermatophagoides farinae</i>			0,84	0,908 (0,405 a 2,074)
Não	29	39		
Sim	18	22		
<i>Blomia tropicalis</i>			0,096	0,480 (0,209 a 1,053)
Não	28	46		
Sim	19	15		
<i>Periplaneta americana</i>			0,25	0,575 (0,229 a 1,377)
Não	34	50		
Sim	13	11		
<i>Blatella germanica</i>			0,04	0,404 (0,181 a 0,927)
Não	25	45		
Sim	22	16		
Gato			0,40	0,364 (0,067 a 1,638)
Não	43	59		
Sim	4	2		
Cachorro			0,65	0,497 (0,085 a 2,535)
Não	44	59		
Sim	3	2		
Gramíneas			0,40	0,364 (0,067 a 1,638)
Não	43	59		
Sim	4	2		

Ovo				0,57	0,375 (0,025 a 3,331)
Não	45		60		
Sim	2		1		
Leite					
Não	42		58	0,29	0,43 (0,111 to 1,797)
Sim	5		3		

Teste estatístico utilizado: qi-quadrado – teste de fisher, *p<0,05

4 DISCUSSÃO

A sensibilização a aeroalérgeno depende da inter-relação entre a susceptibilidade genética e a exposição a alérgenos. Cada indivíduo tem uma herança genética com probabilidade de ativação de genes, assim como cada população tem suas condições ambientais que podem ativar esses genes que alteram os mecanismos biológicos e conseqüentemente o aparecimento de doença.

É de conhecimento que baratas são fatores ambientais fundamentais para sensibilização e desencadeamento dos sintomas de alergia e desenvolvimento de asma. Nossos resultados mostram alta prevalência de positividade ao alérgeno de barata *Blattella germanica* associada as crianças e adolescentes asmáticas. E o fator ambiental importante para este desencadeamento é a falta de saneamento básico, que em nossos resultados mostrou uma associação com as crianças asmáticas. Dados obtidos do IBGE confirmam nossa pesquisa onde mostram que os esgotamento sanitário de São Luís é de 65,4%, possui 1.091.868 milhões de pessoas, apresenta uma área de 834.785 mil Km² e um dado preocupante é a mortalidade infantil de 17,12 óbitos por mil nascidos vivos. A investigação desta mortalidade infantil é de fundamental importância para o desenvolvimento do país.

Nossos dados contribuem com diversas pesquisas, que vem sendo mostrada desde 1964 em Nova Iorque com os pesquisadores Bernton e Brown publicaram pela primeira vez a utilização do extrato de baratas para realizar o teste cutâneo de hipersensibilidade e encontraram positividade no teste (13). Na Polônia observou que aproximadamente 25% das crianças asmáticas são sensibilizadas aos alérgenos de baratas (14). Os Estados Unidos mostra que cerca de 60% a 80% das crianças que moram em áreas urbanas são sensibilizadas à barata (15). Um estudo em Taiwan mostra que 58% das crianças asmáticas são sensibilizados ao alérgeno Per a2 (16). Estes dados corroboram para mostram a importância de se conhecer os fatores desencadeantes da asma e mostra como podemos prevenir o desenvolvimento da mesma.

Através de políticas públicas podemos intervir e reduzir o risco a

saúde, e pode se inferir que o esgotamento sanitário contribui para o aumento das morbidades, o que se torna um problema de saúde pública. As intervenções ambientais já foram descritas e mostram sucesso. Como podemos observar neste estudo que realiza uma intervenção nas casas de crianças asmáticas sensibilizadas as baratas com pesticidas próprios para baratas e conclui que diminui as crises asmáticas (17). Outra pesquisa mais recente, mostrou que intervenções de colocação estratégica de isca inseticida, tem baixa toxicidade, de baixo custo, e resultou na eliminação baratas ao longo de 12 meses e foi relacionada com a redução das crises asmáticas, sendo considerada uma importante intervenção para melhorar a morbidade da asma (18).

Outros estudos realizados no Brasil, relatam que os ácaros são os mais frequentes aeroalérgenos causadores de sensibilização nos pacientes asmáticos (19), o que difere dos nossos resultados. Este fato pode estar associado a posição geográfica de São Luís, que possui uma região de clima tropical com elevadas temperaturas e alta umidade relativa do ar, o que torna a pesquisa mais interessante que as características deste clima favorecem o crescimento de baratas da espécie americana, como a *Per a*, que predominam nas áreas quentes e úmidas e são encontradas em esgotos (20). Enquanto que a barata alemã, como a *Bla g* é mais comumente encontrada nos ambientes de clima frio e seco, por outro lado, a *Bla g* são baratas que se infestam em ambientes fechados, como cozinhas, áreas de armazenamento especialmente onde os alimentos são preparados e/ou armazenados (21).

Além da infestação de barata estar relacionada com áreas muito povoadas, ambientes urbanos, comunidades localizadas no centro da cidade, um fator concomitante que vem sendo associado ao desenvolvimento de asma é o baixo status socioeconômico. A coorte de estudo deste trabalho mostra que a maioria das crianças possuem renda familiar baixa, isto se deve ao fato da pesquisa ser realizada em um hospital público, o qual recebe crianças e adolescentes de toda grande ilha, a qual corresponde a São Luís, São José de Ribamar, Paço do Lumiar e Raposa. Além disso, de acordo com os dados do IBGE, São Luís apresenta um IDHM de 0,768. Entretanto, a baixa renda familiar se apresentava tanto nas crianças asmáticas como não asmáticas e não deu diferença estatística entre os grupos. Estes resultados diferem com

os resultados obtidos nos Estados Unidos que mostram que infestações crônicas de baratas, principalmente a *Blattella germanica*, e apesar da disponibilidade de produtos de controle efetivos de baixo custo está associado a moradias de baixa renda (22).

No trabalho também foi abordado quanto ao gênero, e os resultados mostram que não houve diferença estatística entre os grupos de asmáticos e não asmáticos. No entanto, na coorte de pacientes asmáticos há uma alta prevalência (61,70%) são do gênero masculino. De acordo com a literatura o gênero masculino é considerado um fator de risco para asma na infância, o que está relacionado em parte ao menor diâmetro e maior tônus das vias aéreas e maiores níveis de IgE observados em meninos. Enquanto na adolescência essa relação se inverte, fica maior para as meninas, o que parece ser decorrente, possivelmente, de fatores hormonais, além de que meninos têm a tendência de subestimar seus sintomas; ao contrário, as meninas podem superestimá-los (7).

Sobre um fator importante e muito discutido no meio científico é a importância do aleitamento materno, os resultados deste artigo mostram que a maioria das crianças asmáticas e não asmáticas foram amamentadas pelas mães, não havendo associação estatística com o desencadeamento da asma. Todavia, estudos mostram que a amamentação direta pelo leite materno é mais protetora em comparação com alimentação em fórmula, e que o leite materno dado indiretamente confere proteção intermediária (23).

Outro fator ambiental importante foi analisado neste estudo foi a exposição ao cigarro, e neste estudo a exposição ao cigarro não foi associado estatisticamente às crianças asmáticas. O que diferente de outros artigos que mostram que a fumaça perinatal pode afetar o risco de asma, reduzir a função pulmonar e o crescimento da função pulmonar na adolescência, sendo mais suscetíveis em meninas (24). Além disso, mostra a importância de se fazer intervenções na prevenção da exposição ao cigarro de pais ou cuidadores fumantes em crianças com alto risco de asma (25).

Fatores ambientais como cachorro e animais de fazenda corroboram estatisticamente com o desenvolvimento da asma, juntamente com presença de fungos, a falta frequente da troca de colchão. Estes fatores já foram descritos como fatores de risco para o desenvolvimento de asma e para

sensibilização aos alérgenos de cachorro, fungos e ácaros. Em 2014, foi publicado um artigo da cidade de São Luís, que encontraram uma soropositividade alta aos alérgenos de fungos (*penicillium* e *fusarium*) em indivíduos com asma e rinite/sinusite. A sensibilização ao fungo foi alto em indivíduos assintomáticos (26). Neste trabalho não foi realizado o teste de sensibilização para o alérgeno de fungo, mas o artigo Bezerra, 2014 explica a associação com os fungos presentes nas paredes dos quartos das crianças asmáticas.

A caracterização clínica destas crianças e adolescentes são importantes para tentar entender os mecanismos associados. Sabe-se que a sensibilização aos alérgenos e a asma podem ter co-morbidades associados. Nossos resultados mostram que a presença de sibilos, acordar a noite com a presença de chiado no peito, tosse seca e rinite são sintomas que foram associados nas crianças asmáticas. Estes resultados corroboram com os dados de artigos que mostram que são doenças comuns que ocorrem frequentemente em conjunto. Estudos epidemiológicos mostram que a maioria dos pacientes com asma tem rinite concomitante e que a presença de rinite é um fator de risco importante para o desenvolvimento de asma (27) (28).

Um resultado interessante avaliado através da pergunta realizada se os pais e/ou mães das crianças são alérgicas nos mostra uma associação com o fator de risco genético nas crianças asmáticas. Pesquisadores cada vez mais vem demonstrando que os fatores genéticos estão envolvidos com o desenvolvimento de asma em indivíduos sensibilizados aos alérgenos de baratas. Pode-se citar que Polimorfismos em um Único Nucleotídeo (SNPs) em moléculas como, Lectina Ligante a Manose (MBL), IL-12A, TLR6, HLA, IL5RA, ADAM33, CD14 foram associado com a asma aos alérgenos de barata (29, 30).

Por fim, a asma por ser uma doença crônica, com alta prevalência, principalmente em crianças e adolescentes, é uma doença multifatorial de alta complexidade, com envolvimento de fatores genéticos e ambientais. O entendimento destes fatores são a chave para evolução nas melhorias da qualidade de vida dos pacientes asmáticos. Este trabalho foi importante porque permitiu traçar um perfil sócio-epidemiológico, além de avaliar os principais fatores de risco associados às crianças e adolescentes asmática da ilha de

São Luís e a melhor forma de tratamento aos pacientes asmáticos é identificar os fatores ambientais que gatilham seu desenvolvimento e propor através disto, uma qualidade de vida melhor. Como podemos observar nos pacientes sensibilizados as baratas condições favoráveis de moradia, através de um saneamento básico para promover a saúde humana.

REFERÊNCIAS

1. Bonato M, Bazzan E, Snijders D, Tine M, Biondini D, Turato G, et al. Clinical and Pathologic Factors Predicting Future Asthma in Wheezing Children. A Longitudinal Study. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018.
2. Duenas-Meza E, Torres-Duque CA, Correa-Vera E, Suarez M, Vasquez C, Jurado J, et al. High prevalence of house dust mite sensitization in children with severe asthma living at high altitude in a tropical country. *Pediatr Pulmonol*. 2018.
3. Hallit S, Raheison C, Malaeb D, Hallit R, Kheir N, Salameh P. The AAA Risk Factors Scale: A New Model to Screen for the Risk of Asthma, Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis in Children. *Med Princ Pract*. 2018.
4. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):489-500.
5. Reddel HK, Hurd SS, FitzGerald JM. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(5):505-6.
6. Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Suppl 1:106-15.
7. Lima WL, Lima EV, Costa Mdo R, Santos AM, Silva AA, Costa ES. [Asthma and associated factors in students 13 and 14 years of age in Sao Luis, Maranhao State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(6):1046-56.
8. Lawson JA, Chu LM, Rennie DC, Hagel L, Karunanayake CP, Pahwa P, et al. Prevalence, risk factors, and clinical outcomes of atopic and nonatopic asthma among rural children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(3):304-10.
9. Eggleston PA. Cockroach allergy and urban asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):389-90.
10. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):397-401.
11. Jarvis D, Newson R, Janson C, Corsico A, Heinrich J, Anto JM, et al. Prevalence of asthma-like symptoms with ageing. *Thorax*. 2017.
12. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1:S11-6.
13. Bernton HS, Brown H. Insect Allergy--Preliminary Studies of the Cockroach. *J Allergy*. 1964;35:506-13.

14. Stelmach I, Jerzynska J, Stelmach W, Majak P, Chew G, Gorski P, et al. Cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in Polish children with asthma. *Allergy*. 2002;57(8):701-5.
15. Sohn MH, Kim KE. The cockroach and allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(5):264-9.
16. Lee SL, Lau YL, Wong HS, Tian L. Prevalence of and Risk Factors for Childhood Asthma, Rhinitis, and Eczema in Hong Kong: Proposal for a Cross-Sectional Survey. *JMIR Res Protoc*. 2017;6(6):e106.
17. Gergen PJ, Mortimer KM, Eggleston PA, Rosenstreich D, Mitchell H, Ownby D, et al. Results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS) environmental intervention to reduce cockroach allergen exposure in inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 1):501-6.
18. Rabito FA, Carlson JC, He H, Werthmann D, Schal C. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):565-70.
19. Rizzo MC, Arruda LK, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TA, et al. IgG and IgE antibody responses to dust mite allergens among children with asthma in Brazil. *Ann Allergy*. 1993;71(2):152-8.
20. Chen Y, He M, Li ZQ, Zhang YN, He P. Identification and tissue expression profile of genes from three chemoreceptor families in an urban pest, *Periplaneta americana*. *Sci Rep*. 2016;6:27495.
21. Uieda W, Haddad V, Jr. Cockroach (*Blattella germanica*) bites in Amazonian indigenous peoples. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):e277-9.
22. Wang C, Bennett GW. Cost and effectiveness of community-wide integrated pest management for German cockroach, cockroach allergen, and insecticide use reduction in low-income housing. *J Econ Entomol*. 2009;102(4):1614-23.
23. Klopp A, Vehling L, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE, et al. Modes of Infant Feeding and the Risk of Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *J Pediatr*. 2017;190:192-9 e2.
24. Dai X, Dharmage SC, Lowe AJ, Allen KJ, Thomas PS, Perret J, et al. Early smoke exposure is associated with asthma and lung function deficits in adolescents. *J Asthma*. 2017;54(6):662-9.
25. Clawson AH, McQuaid EL, Borrelli B. Smokers who have children with asthma: Perceptions about child secondhand smoke exposure and tobacco use initiation and parental willingness to participate in child-focused tobacco interventions. *J Asthma*. 2017:1-12.
26. Bezerra GF, de Almeida FC, Neto da Silva MA, Nascimento AC, Meireles Guerra RN, Viana GM, et al. Respiratory allergy to airborne fungi in Sao Luis--MA: clinical aspects and levels of IgE in a structured asthma program. *J Asthma*. 2014;51(10):1028-34.

27. Pite H, Pereira AM, Morais-Almeida M, Nunes C, Bousquet J, Fonseca JA. Prevalence of asthma and its association with rhinitis in the elderly. *Respir Med*. 2014;108(8):1117-26.
28. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):357-61.
29. Sokolowska M, Akdis CA. Highlights in immune response, microbiome and precision medicine in allergic disease and asthma. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:iv-ix.
30. Gao P, Zhou Y, Xian L, Li C, Xu T, Plunkett B, et al. Functional effects of TGF-beta1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma. *J Immunol*. 2014;192(10):4560-70.

CONCLUSÕES

No decorrer da pesquisa podemos concluir que existe uma quantidade relevante de instrumentos para avaliar o conhecimento de asma, mas a grande maioria dos pacientes e seus responsáveis não possuem conhecimento satisfatório sobre a enfermidade.

Muitos pacientes vivem em situações de risco pela falta de saneamento básico e se torna perceptível a urgência da necessidade de atitudes eficazes e de impacto imediato para o melhoramento e despoluição de áreas precárias, educação junto à população para melhoramento e controle mais eficaz dos pacientes asmáticos, visto que a exacerbação da asma ocorre pela falta do saneamento básico.

É perceptível que os riscos ambientais são considerados mecanismos de ação no desenvolvimento da asma e a relação entre asma e atopia é bastante significativa.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, L. K. et al. Clonagem molecular de um alérgeno principal de barata (*Blattella germanica*), Bla g 2: homologia de sequência com as proteases aspárticas. **J Biol Chem**, v. 270, p. 19563-19568, 1995.

BARBOSA, M. C. et al. Eficácia de alérgenos recombinantes para o diagnóstico de alergia a baratas em pacientes com asma e/ou rinite. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 161, p. 213-119, 2013.

BARRETO, M.L.; RIBEIRO-SILVA, R.C.; MALTA, D.C.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; ANDREAZZI, M.A.; CRUZ, A.A. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012), **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.17(1), p.106-115, 2014.

BERNTON, H.; BROWN, H. Insect allergy: preliminary studies of the cockroach. **Journal of Allergy**, v. 35, n. 6, p. 506–513, 1964.

BOZZETTO, S. et al. Severe asthma in childhood: diagnostic and management challenges. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 21, n. 1, p. 16–21, 2015.

BROZOSKI, L.; SILVA, L.G.; SANTOS, A.B.R. Prevalência de alergia para diferentes alérgenos dentre os pacientes asmáticos da cidade de Indaiatuba – SP, **Journal of the Health Sciences Institute**, v.32(1), p.18-22, 2014.

CAMPO, P. et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 23, n. 2, p. 76-88, 2013.

DO, D. C.; ZHAO, Y.; GAO, P. Cockroach allergen exposure and risk of asthma. **Allergy**, v. 71, n. 4, p. 463-474, abr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26706467>>. Acesso em: 25 mar. 2017.

GALOWITZ, S.; CHANG, C. Immunobiology of critical pediatric asthma. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 48, n. 1, p. 84-96, 2015.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention, 2017**. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org>>. Acesso em: 8 abr. 2017.

GRUCHALLA, R. S. et al. Inner city asthma study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 3, p. 478–485, 2005.

GUILBERT, T. W.; BACHARIER, L. B.; FITZPATRICK, A. M. Severe asthma in children. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 2, n. 5, p. 489–500, 2014.

KANG, B. et al. Cockroach as a cause of allergic asthma: its specificity and immunologic profile. **J Allergy Clin Immunol**, v. 63, p. 80–86, 1979.

KEET, C. A. et al. Bairro, pobreza, residência urbana, raça/etnia e asma: repensando a epidemia de asma no interior da cidade. **O jornal de alergia e imunologia clínica**, v. 135, n. 3, p. 655-662, 2015.

LIMA, W. L. et al. Asma e fatores associados em adolescentes de 13 e 14 anos em São Luís, Maranhão, Brasil. **Cad Saude Publica**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 1046-1056, jun. 2012.

NUNES, C.; PEREIRA, A. M.; MORAIS-ALMEIDA, M. Asthma costs and social impact. **Asthma Research and Practice**, v. 3, n. 1, p. 1, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **O relatório global de asma 2014**. 2014. Disponível em: <<http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>>. Acesso em: 5 abr. 2015.

POMÉS, A. et al. Alérgenos de baratas: função, estrutura e alergenicidade. **Protein Pept Lett**, v. 14, p. 960-969, 2007.

POMÉS, A.; ARRUDA, L. K. Investigating cockroach allergens: aiming to improve diagnosis and treatment of cockroach allergic patients. **Methods**, v. 66, n. 1, p. 75-85, 2014.

PORTNOY, J. et al. Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: a practice parameter. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 4, p. 802-808, 2013.

RONCADA, Cristian et al. Asthma treatment in children and adolescents in an urban area in southern Brazil: popular myths and features. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 2, p. 136-142, 2016.

ROSENSTREICH, D. L. et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. **N Engl J Med**, v. 336, n. 19, p. 1356–1363, 1997.

Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. [Portuguese-language version of the Asthma Control Test]. **J Bras Pneumol**. 2010;36(2):159-66.

SHEEHAN, W. J.; PHIPATANAKUL, W. Difficult to control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 15, n. 5, p. 397, 2015

SILVA, E. C. F.; DIAS, G. A. C. Patogenia da asma. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, abr./jun. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais e pulmonares da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**, v. 38, s. 2, p. s1-s133, 2012.

SOOKRUNG, N.; CHAICUMPA, W. Uma revisão aos alérgenos da barata. **Asian Pac J Allergy Immunol**, v. 28, p. 95-106, 2010.

STELMACH, R. et al. A workshop on asthma management programs and centers in Brazil: reviewing and explaining concepts. **J Bras Pneumol**, v. 41, n. 1, p. 3-15, 2015.

WANG, J. et al. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. **Clin Exp Allergy**, v. 39, n. 9, p. 1381-1389, set. 2009.

WENZEL, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nat Med**, v. 18, n. 5, p. 716-25, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561835>>. Acesso em: 2 maio 2017.

XU, L. et al. Cockroach allergen Bla g 7 promotes TIM4 expression in dendritic cells leading to Th2 polarization. **Mediators Inflamm**, v. 2013, 2013.

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

Artigo 1 – Inglês enviado para Revista Ciências e Natura – Qualis B2 para Ciências Ambientais.

Impact of cockroach allergens in immune response as asthma trigger

Maryangela Godinho Pereira Bena¹, Iêda Maria Silva Araújo¹, Giseldo Lopes Pinheiro¹ and Angela Falcai¹

¹University CEUMA, São Luís, Brazil

E-mail: maryangelapereira@hotmail.com.br; iedamed@gmail.com; giselmopinheiro@hotmail.com; afalcai@gmail.com

Abstract

This work consists of a literature review that aims to provide a comprehensive overview of asthma and show the importance of cockroach allergens as a trigger for disease as well as the immune mechanisms involved. Asthma is a public health problem, with a high prevalence in the world, especially in children and adolescents, characterized by type 1 hypersensitivity. It is a multifactorial disease triggered by environmental, genetic and immunological factors. Several articles have been correlating asthma to cockroach allergens, and your prevalence has been increasing. Environmental conditions, low income, urban centers, lack of basic sanitation are associated with cockroach infestations that contribute to asthma attacks. The identification of cockroach proteins capable of triggering asthma is essential, as are the immunological mechanisms involved in responding to cockroach allergens. This study concludes that the prevalence of asthma triggered by cockroach allergens is high. Only two allergenic cockroaches have been identified, the *Blatella germanica* (Bla g) and *Periplaneta americana* (Per a), with 11 allergens in Bla g and 12 in Per a. Furthermore, there are very few jobs that show how the immune system of asthmatic children behaves in the face of these cockroach allergens.

Keywords: Asthma. Allergens. Cockroach. Environmental.

1 Introduction

Asthma is a multifactorial disease, with complexity in the interaction between environmental, genetic and immunological factors (HOLGATE, 2011). Most studies show that allergens present in the environment together with genetically predisposed individuals may characterize bronchial hyper reactivity, triggered by a type 1 or immediate immune response (BAO, 2017; TOSKALA, 2015). Among all categories, inhalant allergens were as the principal cause of respiratory allergy episodes, more specifically those from house dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f) and *Blomia tropicalis*)), cockroaches (*Periplaneta americana* (Per a), *Blattella germanica* (Bla g), domestic animals (dog, cat) and fungi (GIBSON, 2017; LAWSON, 2017). One of the determining factors is that exposure to environmental allergens early in life is important for the triggering of allergic asthma (LYNCH, 2014).

Severe asthma affects mainly children and adolescents and has become a public health problem in the last decades due to the increase in its prevalence worldwide. The main issues are the high costs to the health system, absence of parents to work and children in schools (CHUNG, 2018). The prevalence of asthma morbidity acquired through cockroach allergens may vary among the world's populations. Estimated that the incidence of allergies to cockroaches ranges from 17 to 41% in the US population, reaching children and adults, and affecting mainly urban and low-income families. Also observed that 85% of the homes in the city centers have cockroach allergens inside the houses and 60 to 80% of the children with asthma who live in these centers are sensitized to the same ones (COHN, 2006; SVENDSEN, 2018).

House cockroaches include more than 25 species, but the predominant ones are: the German cockroach (Bla g), commonly found in cold and dry climates and the American cockroach (Per a) predominate in hot and humid areas (POMES, 2017). Efficient environmental control is essential to contribute to a better quality of life and a decrease in allergic crises. The literature indicates that the awareness and preventive measures of exterminations of cockroaches when carried out in the houses diminish the quantity of these insects and it decreases the asthmatic crises. Effective control of pests can be done with inexpensive insecticide baits low cost (CHEN, 2015; TSCHUDY, 2017).

However, beyond to environmental control, it is essential to know the physiology of these allergies, the identification of proteins that are more allergenic, the immunological mechanisms involved in the recognition of these allergens and the cellular activation, which are important for elucidating the pathological mechanisms of the disease and consequently may help in the search for new therapies. This review aims to provide a comprehensive view of asthma and show the importance of cockroach allergens as triggers for crisis and the immune mechanisms involved in the recognition and activation of cells and molecules in asthma.

2 Review

2.1 Asthma

Asthma is characterized by airway hyper responsiveness, is considered a chronic disease, that manifested with recurrent episodes of wheezing, shortness of breath, tightness in the chest and coughing, particularly at night or early in the morning (COLLABORATORS, 2017). The classification according to with severity in mild, moderate and severe, with severe asthma occurring early in life, usually associated with atopic conditions and corresponds to 50% of healthcare costs (GUILBERT, 2014).

According to the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), asthma can affect up to 334 million people (INTERNATIONAL SOCIETY FOR, 2014). In Latin America, the prevalence of childhood asthma ranges from 4% to 30%, with a high rate of severe asthma. According to data made available in 2015 by the Brazilian government, asthma is responsible for 100,000 hospitalizations in the single health system (SUS), and according to the Hospital Information System (SIH), these hospitalizations cost about R\$ 57.2 million in the public health network. Despite the efforts to implement asthma centers and programs in an attempt to reduce the rates of asthma hospitalizations in Brazil, there is still a lack of planning in several phases (conception, implementation, and maintenance). Also, there are high rates of physical inactivity, school absenteeism and parents to work. In an attempt to reduce these numbers, the Global Asthma Network (RIBEYRE) was created with aims to reduce 50% of severe asthma worldwide by 2025.

The pathophysiology of asthma is characterized by a type 1 or immediate hypersensitivity response. This response consists in the sensitization of the individual to the allergen, dendritic cells recognized an allergen and presented to naive T lymphocytes, which differentiate into lymphocytes type 2 (Th2 lymphocytes), which mainly produce interleukin type cytokines (IL) 4, IL-5 and IL-13 (LIANG, 2017). More recently, a new cell type was discovered, the innate lymphoid cells of group 2 (ILC2), belong to innate immunity, and are producers of IL-4, IL-5 and IL-13 cytokines that collaborate for an immune response of type Th2 (WANG, 2017).

The cytokines IL-4, IL-5, and IL-13 have function activation the eosinophil and a B-lymphocyte, witch differentiated in plasmocytes producing of immunoglobulin (Ig) E (IgE). Mast cells present on the tissues have on their surface the high-affinity IgE receptor, called CD23. The circulating IgE binds to CD23, and subsequently repeated exposures to allergens, the mast cell are activated and degranulate mediators, such as biogenic amines (for example histamine, prostaglandin, leukotrienes, thromboxanes), cytokines (Tumor Necrosis Factor - TNF- α) and enzymes such as vasodilation, vascular extravasation, bronchoconstriction, intestinal hypermotility, inflammation and tissue injury (BARBER, 2017; WU, 2014) (Figure 1). Besides that, other cytokines were described as essential for the inflammatory process of asthma, such as IL-17 produced by Th17 lymphocytes, has neutrophil recruitment function and is related to the increase of serum cytokine in patients with neutrophilic asthma (WANG, 2018).

Immunological studies have been published and discussed on the possible mechanisms

involved in the pathophysiology of asthma, which is controversial. For a long time, it was believed in the hypothesis theory of hygiene, which consists of sensitizing patients to allergens in the first months of life. Studies suggest that high exposure to endotoxin in early life leads to a development of a Th1 response, whereas low exposure to endotoxin leads to a Th2 type immune response, favoring allergies (VILLENEUVE, 2017). However, other studies had shown that non-wheezing children who were exposed to high endotoxin levels early in life at two years of age when the cells mononuclear (PBMC) was stimulated with lipopolysaccharide (LPS) produced high levels of IL-12 and IFN- γ , Th1-type cytokines. While wheezing children even being exposed to high levels of endotoxin, PBMC were not able to produce Th1-type cytokines, suggesting a Th1-axis deficiency (FALCAI, 2012).

Furthermore, studies of genetic polymorphisms have also been published in order to elucidate the genetic defects involved in the context of asthma, single nucleotide polymorphism (SNP) in the filaggrin gene (RS 11204981) (PAVLYK, 2016), haplotypes in the leukocyte antigen numbers of polymorphisms of pentanucleotides (HIRAI, 2018), CD14 (NIETO-FONTARIGO, 2018), TAP-1 (HLA-g) (RIBEYRE, 2018), ADRB2 (SENN, 2018), NOS2 (HANG, 2003), cytokines TNF-alpha (MAKAMURE, 2016), IL-1 beta (BIRBIAN, 2013), IL-13 (XU, 2017), TLR4 (YAO, 2014), among others.

The immunological mechanisms studied were fundamental to try to develop strategies for the treatment of asthmatic patients. Currently there are therapies such as the use of corticosteroids, β 2-AR agonists and leukotriene modulators (DURHAM, 2017), immunotherapies to desensitize patients to allergens and in more severe immunotherapy cases that block the main proinflammatory cytokines such as IL-5, IL-13, IL-4 or IL-17 (PELAIA, 2017; WALSH, 2017). Also, recent studies show a possible future pharmacogenetic and pharmacogenomic interventions (LIANG, 2017; VIJVERBERG, 2018).

However adherence to asthma treatment is a problem all over the world, and even in developed countries, there are difficulties: health professionals are don't know about the newly available therapies, and one of the main problems patients suffer from socioeconomic limitations to their use (BARRETO et al., 2014). One of the treatment strategies is the environmental intervention that through the measurement of specific IgE, performed by RAST test and/or test hypersensitivity although the prick test. Therewith is possible identify which allergens the individual is sensitized and from here take preventive measures in the environment to reduce asthma attacks. The main environmental factors associated with onset of asthma are home dust mites (Der p, Der f, and Blo t), cockroach allergens (Per a and Bla g), allergens of domestic animals (dog, cat), fungi (BROZOSKI; SILVA; SANTOS, 2014), Food (TOSKALA, 2015), among all these factors we highlight the cockroaches.

2.2 Asthma and cockroach

Cockroaches are considered pests that are distributed worldwide. Infestations of cockroach occur in the various types of human dwellings, including hospitals, homes, and schools. Environmental factors such as sites that are not suitable for housing, low economic status, lack of basic sanitation contribute to its dissemination (MEMONA, MANZOOR and RIAZ, 2017). Infestations of cockroaches are a serious public health problem because, in addition to causing contamination of food by pathogenic

microorganisms such as bacteria, fungi, and viruses. It is public health problems, being a source of allergens for the triggering of allergic diseases, mainly asthma (ARRUDA, 2001).

In 1964 in New York, Bernton and Brown used the cockroach extract to perform the hypersensitivity skin test and found positivity in test (BERNTON, 1964). Years later, in 1979 a group of researchers demonstrated early and late bronchoconstriction after inhalation of cockroach extract by asthmatic patients, thus making a relationship between cockroach and asthma (KANG, 1979). From there, successive studies have shown that exposure to allergen in cockroaches increases morbidity and asthma attacks in children and adults (AHMADI AFSHAR, 2016; EGGLESTON, 2017; LAN, 1988; O'CONNOR, 1999; SAKAGUCHI, 1994; STELMACH, 2002).

An epidemiological study conducted in the United States confirms that in about 60% to 80% of children living in homes located in urban centers are sensitized to cockroaches, presenting a positive hypersensitivity test for cockroaches (SOHN, KIM, 2012). Other countries such as Poland reported approximately 25% of asthmatic children are sensitized to cockroaches, and most households have detectable levels of allergens in household dust (STELMACH et al., 2002). In Asia, cockroach allergens are found in 11-98% of household dust samples (Zhengen et al., 2015). In Taiwan, 58% of asthmatics are sensitized to the Per-2 allergen, which corroborates that exposure and sensitization to cockroach allergens are relevant in the development of allergic asthma across the continent (LEE et al., 2012).

Environmental interventions have also been described and show a success. A study identified asthmatic children sensitized to cockroaches and carried out an intervention in the houses of these children with their pesticides for cockroaches and at the end of their study concluded that this small intervention diminished the asthmatic crises (GERGEN, 1999). However, other studies show that for example German cockroaches present in residences are resistant to multiple insecticides and, together with the high reproductive potential of the cockroach, the practice of environmental pest control becomes ineffective (WEI, 2001). Another vital point to be discussed is the exposure to insecticide and herbicide residues indoors, which has a potential health risk especially for children and pregnant women (WHYATT, 2002).

The detection of these asthma trigger factors is fundamental for a quality of life of the asthmatic individuals since the reduction of the exposure depends on the identification and removal of facilitating factors, such as food debris, lack of basic sanitation and cleaning, which are an entry for morbidity.

2.3 Cockroaches Allergens

This allergy is caused by the particles present in the saliva of the cockroach, fecal material, spermatophore and desiccated remains of the insect (FUJIKAWA, 2015; KNIGHT et al, 2001). The cockroach allergens constitute a vast group of proteins that have been identified, sequenced, purified and produced as biologically active recombinant proteins in recent years. These cockroach allergens

were only identified from the development of molecular cloning conducted by the Allergen Nomenclature database of the World Health Organization and International Union of Societies of Immunology (WHO / IUIS) (FANG et al., 2015).

There are approximately 4600 thousand-cockroach species distributed throughout the world, being well adapted to a wide range of habitats. Most of them live in tropical forests and, despite the diversity of species, only a few have adapted to human environments, functioning as a source of proteins that contribute to the development of asthma and allergic diseases (MEMONA, 2017). Despite the existence of thousands of species of cockroaches, only 50 were reported as plagues that have adapted in the domestic habitat and those that predominate are: the German cockroach and the American cockroach and their allergens vary between populations depend on location and climatic factors (SOOKRUNG, 2010).

The German cockroach is most commonly found in cold and dry climates. Its preferred habitat is in kitchens, storage areas especially where food is being prepared or stored (UIEDA, 2014). While the American cockroach predominates in hot and humid regions and it is found in sewers and basements especially around pipes and drains (CHEN, 2016). In Brazil, the predominant cockroach species is the *Periplaneta americana*, and IgE reactivity to the Per 1 allergen varies in Brazil, while in Taiwan it is 50%, and in Thailand, it reaches 100% (BARBOSA, 2013).

Currently, Bla g has 11 allergens (Bla g 1-9 and Bla g 11), the first cockroach allergen to be cloned Bla g in 1995 (ARRUDA VAILESMANN, 1995), Bla g 2 is an aspartic protease, Bla g 3 is hemocyanin, Bla g 4 is a calmycin, Bla g 5 is a glutathione S-transferase, Bla g 6 is a troponin C, Bla g 7 is a tropomyosin, Bla g 8 is a myosin, light chain, Bla g 9 is an arginine kinase, Bla g 11 is an alpha-amylase (ARRUDA VAILESHAYDEN, 1995).

On the other hand, the Per a contains 12 allergens (Per a1-3; Per a 5-7 and Per a 9-12), where Per a2 is a type of aspartic protease, Per a3 is an arylphorines, Per a5 is a glutathione S-transferase, Per a 6 is a troponin C, Per a 7 is a tropomyosin, Per a 9 is an arginine kinase, Per a 10 is a serine protease, Per an 11 is an alpha-amylase, Per a 12 is a chitinase (ARRUDA, 2001).

Most of these allergens were detected as immunoglobulin E (IgE) ligands and possible allergy-triggering molecules and asthma. From the knowledge about the structure and function of cockroach allergens, we can better develop, diagnose and treat new implantation strategies in the fight against allergen exposure.

2.4 Innate and adaptive immune response to cockroach allergens

The innate immune response is triggered by the inhalation of the cockroach allergens, in regarding Bla g has described that Bla g1 activates natural Killer cells by increasing the expression of IL-9, IL-13, and CCL17 (ALTMAN, 2018). Experiments with Bla g2 revealed the importance of basophils in the production of IL-4 and histamine, in addition to suggesting the involvement of DC-SIGN and DCRR

(DO, 2017). The Bla g 3 allergen is a molecule capable of activating human beta-defensins in the mucous membranes (DIETRICH, 2014) (Figure 2).

In relation to *Periplaneta americana*, it has been described that the Per a7 allergen can increase the expression of toll-like receptors (TLR), mainly TLR9 (YANG, 2012) and that Per a10 polarizes dendritic cells (DC) to a standard of type 2, with increased production of IL-4, IL-5, IL-6 and TNF-alpha and low IL-10 production. Also, Per 10 modulates the expression of CD40 in dendritic cells via the NFkB signaling pathway (Nuclear Kappa B Factor) and modulates DC to th2 up regulation to CD86 and low IL-12 production (GOEL, 2015) (Figure 2).

Studies also show single nucleotide polymorphisms (SNPs) in innate immunity molecules, such as mannose-binding lectin (MBL), IL-12A, TLR6, HLA, IL5RA, ADAM33, CD14 were associated with the cockroach allergens (GAO, 2014, SOKOLOWSKA, 2017).

Regarding adaptive immunity, the experiments with the Per a10 allergen showed that the molecule could activate calcium and MAPK signaling pathways via PAR2 (POLLEY, 2017) and to polarize Th2 lymphocytes with high production of IL-23 and OX40L (AGRAWAL, 2015). Besides, studies in mice suggest that the cockroach extract activates a Th2 immune response, producing cytokines IL-4, IL-5, IL-13 and IFN-γ (LIM, 2017). Studies of asthmatic children sensitized to cockroach allergens produced high levels of IL-4, IL-10, IL-17F, IL-21, IL-25, IL-31, IFN-γ and TNF-alpha, and low IL levels -17A (MEDSKER, 2017).

3 Conclusions

Throughout the text we can conclude that asthma is a public health problem, it has a high prevalence worldwide, especially in children and adolescents. There are recent publications of new cells, such as ILC2, being found and described in the immunological mechanisms of asthma. Cockroaches are risk factors for sensitization and triggering of asthma attacks, especially in populations located in urban areas, related to precarious living conditions such as lack of basic sanitation and low family income. The main cockroaches that are most allergenic are the *Blattella germanica* and *Periplaneta americana*. To date, 11 allergens were described for Bla g and 12 for Per a.

In immunological mechanisms against the inexpensive stimuli of the cockroach, there are few scientific studies about the issue. It is perceived that there a deficit in both the innate and adaptive immune response. Understood that the identification of allergens and the understanding of the mechanisms are essential for elucidating and developing new therapies and immunotherapies.

Acknowledgment

Thanks to the considerations of PhD. Rita de Cássia Mendonça de Miranda, to the other collaborators, the funding agency: FAPEMA; CNPq and finally the University of CEUMA.

References

- AGRAWAL, K.,KALE, S. L.,ARORA, N. Protease activity of Per a 10 potentiates Th2 polarization by increasing IL-23 and OX40L. *Eur J Immunol.* Dec.2015;v.45:n.12:p.3375-85.
- ALTMAN, M. C.,WHALEN, E.,TOGIAS, A.,O'CONNOR, G. T.,BACHARIER, L. B.,BLOOMBERG, G. R. et al. Allergen-induced activation of natural killer cells represents an early-life immune response in the development of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* Mar 5.2018.
- ARRUDA, L. K.,FERRIANI, V. P.,VAILES, L. D.,POMES, A.,CHAPMAN, M. D. Cockroach allergens: environmental distribution and relationship to disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* Sep.2001;v.1:n.5:p.466-73.
- BIRBIAN, N.,SINGH, J.,JINDAL, S. K. High risk association of IL-1 receptor antagonist (IL-1RN) VNTR polymorphism with asthma in a North Indian population: a pilot study. *Cytokine.* Jun.2013;v.62:n.3:p.389-94.
- CHEN, Y.,HE, M.,LI, Z. Q.,ZHANG, Y. N.,HE, P. Identification and tissue expression profile of genes from three chemoreceptor families in an urban pest, *Periplaneta americana*. *Sci Rep.* Jun 9.2016;v.6:p.27495.
- CHUNG, K. F. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* Feb.2018;v.39:n.1:p.91-99.
- COHN, R. D.,ARBES, S. J., JR.,JARAMILLO, R.,REID, L. H.,ZELDIN, D. C. National prevalence and exposure risk for cockroach allergen in U.S. households. *Environ Health Perspect.* Apr.2006;v.114:n.4:p.522-6.
- DIETRICH, D. E.,MARTIN, A. D.,BROGDEN, K. A. Human beta-defensin HBD3 binds to immobilized Bla g2 from the German cockroach (*Blattella germanica*). *Peptides.* Mar.2014;v.53:p.265-9.
- FALCAI, A.,PEREIRA, P. V.,KUBO, C. A.,RULLO, V.,ERRANTE, P. R.,SOLE, D. et al. Leukocytes from wheezing infants release lower amounts of IL-12 and IFN-gamma compared to non-wheezing infants. *Pediatr Pulmonol.* Nov.2012;v.47:n.11:p.1054-60.
- GERGEN, P. J.,MORTIMER, K. M.,EGGLESTON, P. A.,ROSENSTREICH, D.,MITCHELL, H.,OWNBY, D. et al. Results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS) environmental intervention to reduce cockroach allergen exposure in inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol.* Mar.1999;v.103:n.3 Pt 1:p.501-6.
- GOEL, C.,KALRA, N.,DWARAKANATH, B. S.,GAUR, S. N.,ARORA, N. Per a 10 protease activity modulates CD40 expression on dendritic cell surface by nuclear factor-kappaB pathway. *Clin Exp Immunol.* May.2015;v.180:n.2:p.341-51.
- GUILBERT, T. W.,BACHARIER, L. B.,FITZPATRICK, A. M. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Sep-Oct.2014;v.2:n.5:p.489-500.
- HIRAI, K.,SHIRAI, T.,SUZUKI, M.,SHIMOMURA, T.,ITOH, K. Association between (CCTTT)_n repeat polymorphism in NOS2 promoter and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* Mar 5.2018.
- HOLGATE, S. T. Asthma: a simple concept but in reality a complex disease. *Eur J Clin Invest.* Dec.2011;v.41:n.12:p.1339-52.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR, A.,ALTERNATIVE, C. ISAAC position statement on facilitated communication. International Society for Augmentative and Alternative Communication. Augment Altern Commun. Dec.2014;v.30:n.4:p.357-8.

KANG, B.,VELLODY, D.,HOMBURGER, H.,YUNGINGER, J. W. Cockroach cause of allergic asthma. Its specificity and immunologic profile. J Allergy Clin Immunol. Feb.1979;v.63:n.2:p.80-6.

LIANG, P.,PENG, S.,ZHANG, M.,MA, Y.,ZHEN, X.,LI, H. Huai Qi Huang corrects the balance of Th1 /Th2 and Treg /Th17 in an ovalbumin -induced asthma mouse model. Biosci Rep. Nov 21.2017.

LYNCH, S. V.,WOOD, R. A.,BOUSHEY, H.,BACHARIER, L. B.,BLOOMBERG, G. R.,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. Sep.2014;v.134:n.3:p.593-601 e12.

MAKAMURE, M. T.,REDDY, P.,CHUTURGOON, A.,NAIDOO, R. N.,MENTZ, G.,BATTERMAN, S. et al. Tumour necrosis factor alpha polymorphism (TNF-308alpha G/A) in association with asthma related phenotypes and air pollutants among children in KwaZulu-Natal. Asian Pac J Allergy Immunol. Sep.2016;v.34:n.3:p.217-222.

MEDSKER, B. H.,FORNO, E.,HAN, Y. Y.,ACOSTA-PEREZ, E.,COLON-SEMIDEY, A.,ALVAREZ, M. et al. Cockroach allergen exposure and plasma cytokines among children in a tropical environment. Ann Allergy Asthma Immunol. Jul.2017;v.119:n.1:p.65-70 e3.

MEMONA, H.,MANZOOR, F.,RIAZ, S. Species Diversity and Distributional Pattern of Cockroaches in Lahore, Pakistan. J Arthropod Borne Dis. Jun.2017;v.11:n.2:p.249-259.

NIETO-FONTARIGO, J. J.,SALGADO, F. J.,SAN-JOSE, M. E.,CRUZ, M. J.,CASAS-FERNANDEZ, A.,GOMEZ-CONDE, M. J. et al. The CD14 (-159 C/T) SNP is associated with sCD14 levels and allergic asthma, but not with CD14 expression on monocytes. Sci Rep. Mar 7.2018;v.8:n.1:p.4147.

PAVLYK, O.,IEMETS, O.,STROY, D.,VOLOSOVETS, O.,KRYVOPUSTOV, S.,DOSENKO, V. Single-nucleotide polymorphism (rs11204981) in filaggrin gene and its functional significance for asthma among children with eczema. Fiziol Zh.2016;v.62:n.3:p.3-8.

POMES, A.,MUELLER, G. A.,RANDALL, T. A.,CHAPMAN, M. D.,ARRUDA, L. K. New Insights into Cockroach Allergens. Curr Allergy Asthma Rep. Apr.2017;v.17:n.4:p.25.

RIBEYRE, C.,CARLINI, F.,RENE, C.,JORDIER, F.,PICARD, C.,CHIARONI, J. et al. HLA-G Haplotypes Are Differentially Associated with Asthmatic Features. Front Immunol.2018;v.9:p.278.

SENN, S. Childhood asthma exacerbations and ADRB2 polymorphism: Caution is needed. J Allergy Clin Immunol. Mar 6.2018.

SOOKRUNG, N.,CHAICUMPA, W. A revisit to cockroach allergens. Asian Pac J Allergy Immunol. Jun-Sep.2010;v.28:n.2-3:p.95-106.

SVENDSEN, E. R.,GONZALES, M.,COMMODORE, A. The role of the indoor environment: Residential determinants of allergy, asthma and pulmonary function in children from a US-Mexico border community. Sci Total Environ. Mar.2018;v.616-617:p.1513-1523.

TOSKALA, E.,KENNEDY, D. W. Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol. Sep.2015;v.5 Suppl 1:p.S11-6.

UIEDA, W.,HADDAD, V., JR. Cockroach (*Blattella germanica*) bites in Amazonian indigenous peoples. *Int J Dermatol.* Apr.2014;v.53:n.4:p.e277-9.

VILLENEUVE, C.,KOU, H. H.,ECKERMANN, H.,PALKAR, A.,ANDERSON, L. G.,MCKENNEY, E. A. et al. Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes Infect.* Nov 10.2017.

WEI, Y.,APPEL, A. G.,MOAR, W. J.,LIU, N. Pyrethroid resistance and cross-resistance in the German cockroach, *Blattella germanica* (L). *Pest Manag Sci.* Nov.2001;v.57:n.11:p.1055-9.

WHYATT, R. M.,CAMANN, D. E.,KINNEY, P. L.,REYES, A.,RAMIREZ, J.,DIETRICH, J. et al. Residential pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. *Environ Health Perspect.* May.2002;v.110:n.5:p.507-14.

XU, Y.,LI, J.,DING, Z.,LI, J.,LI, B.,YU, Z. et al. Association between IL-13 +1923C/T polymorphism and asthma risk: a meta-analysis based on 26 case-control studies. *Biosci Rep.* Feb 28.2017;v.37:n.1.

YANG, H.,KONG, X.,WEI, J.,LIU, C.,SONG, W.,ZHANG, W. et al. Cockroach allergen Per a 7 down-regulates expression of Toll-like receptor 9 and IL-12 release from P815 cells through PI3K and MAPK signaling pathways. *Cell Physiol Biochem.*2012;v.29:n.3-4:p.561-70.

YAO, Y.,REN, X.,HE, L.,LI, J.,JIN, Y.,CHANG, W. et al. TLR4 +896A>G (Asp299Gly) polymorphism is not associated with asthma: a update meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.*2014;v.7:n.12:p.5358-61.

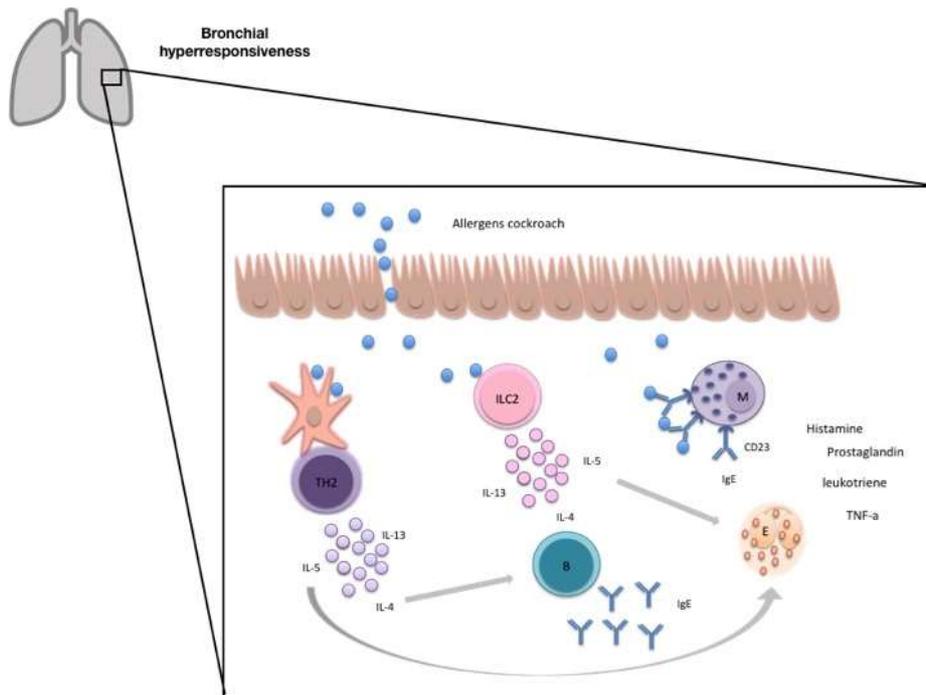


Figure 1. Immunologic mechanisms of asthma. TH2 (Type 2 lymphocytes), ILC-2 (lymphoid cells 2), M (mast cells), E (eosinophils), IgE (Immunoglobulin E), IL (Interleukins), B (B lymphocytes), CD23 (High-affinity IgE receptor).

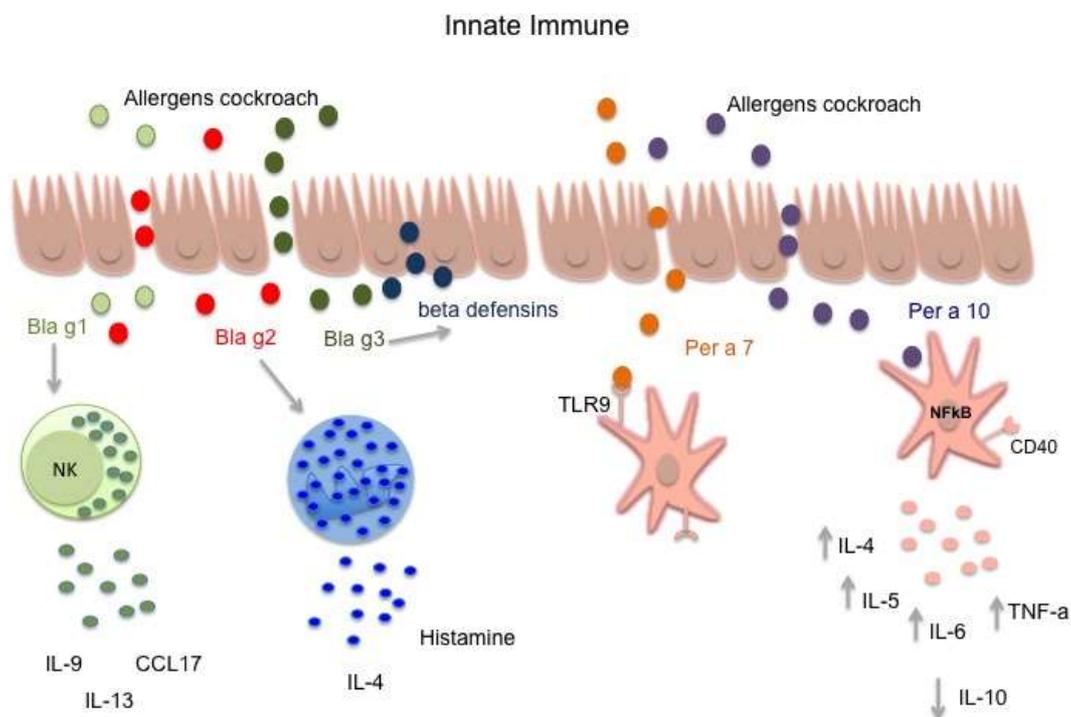


Figure 2. Innate immune responses to cockroach allergens. Bla g1 (allergen 1 from cockroach *Blatella germanica*), Bla g 2 (allergen 2 from cockroach *Blatella germanica*), Bla g 3 (allergen 3 from cockroach *Blatella germanica*), Per a7 (allergen 7 from *Periplaneta americana* cockroach), Per a10 (allergen 10 from *Periplaneta americana* cockroach), IL (Interleukins), TLR9 (Receiver of type toll 9), CCL17 (chemokine), TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha), NfκB (K beta transcription factor).

Normas da Revista de Saúde Pública – WebQualis A2 para Ciências Ambientais.

Categorias de artigos

a) Artigos Originais

Incluem estudos observacionais, estudos experimentais ou quase-experimentais, avaliação de programas, análises de custo-efetividade, análises de decisão e estudos sobre avaliação de desempenho de testes diagnósticos para triagem populacional. Cada artigo deve conter objetivos e hipóteses claras, desenho e métodos utilizados, resultados, discussão e conclusões.

Incluem também ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes) e artigos dedicados à apresentação e discussão de aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em saúde pública. Neste caso, o texto deve ser organizado em tópicos para guiar o leitor quanto aos elementos essenciais do argumento desenvolvido.

Instrumentos de aferição em pesquisas populacionais

Manuscritos abordando instrumentos de aferição podem incluir aspectos relativos ao desenvolvimento, a avaliação e à adaptação transcultural para uso em estudos populacionais, excluindo-se aqueles de aplicação clínica, que não se incluem no escopo da RSP.

Aos manuscritos de instrumentos de aferição, recomenda-se que seja apresentada uma apreciação detalhada do construto a ser avaliado, incluindo seu possível gradiente de intensidade e suas eventuais subdimensões. O desenvolvimento de novo instrumento deve estar amparado em revisão de literatura, que identifique explicitamente a insuficiência de propostas prévias e justifique a necessidade de novo instrumental.

Deve ser detalhada a proposição, a seleção e a confecção dos itens, bem como o emprego de estratégias para adequá-los às definições do construto, incluindo o uso de técnicas qualitativas de pesquisa (entrevistas em profundidade, grupos focais etc.), reuniões com painéis de especialistas, entre outras. O trajeto percorrido na definição da forma de mensuração dos itens e a realização de pré-testes com seus conjuntos preliminares necessitam ser descritos no texto. A avaliação das validades de face, conteúdo, critério, construto e/ou dimensional deve ser apresentada em detalhe.

Análises de confiabilidade do instrumento também devem ser apresentadas e discutidas, incluindo-se medidas de consistência interna, confiabilidade teste-reteste e/ou concordância inter-observador. Os autores

devem expor o processo de seleção do instrumento final e situá-lo em perspectiva crítica e comparativa com outros instrumentos destinados a avaliar o mesmo construto ou construtos semelhantes.

Para os manuscritos sobre adaptação transcultural de instrumentos de aferição, além de atender, de forma geral, às recomendações supracitadas, faz-se necessário explicitar o modelo teórico norteador do processo. Os autores devem, igualmente, justificar a escolha de determinado instrumento para adaptação a um contexto sociocultural específico, com base em minuciosa revisão de literatura. Finalmente, devem indicar explicitamente quais e como foram seguidas as etapas do modelo teórico de adaptação no trabalho submetido para publicação. Obs: O instrumento de aferição deve ser incluído como anexo dos artigos submetidos.

No preparo do manuscrito, além das recomendações citadas, verifique as instruções de formatação a seguir.

Formatação:

- Devem conter até 3500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número de tabelas/figuras: até 5 no total.
- Número de referências: até 30 no total.
- Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.
- **Autoria**
- O conceito de autoria está baseado na contribuição substancial de cada uma das pessoas listadas como autores, no que se refere sobretudo à concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica. A contribuição de cada um dos autores deve ser explicitada em declaração para esta finalidade. Não se justifica a inclusão de nome de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima.
- **Dados de identificação dos autores (cadastro)**
- **Nome e sobrenome:** O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados.
- **Correspondência:** Deve constar o nome e endereço do autor responsável para troca de correspondência.
- **Instituição:** Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: departamento, faculdade, universidade).
- **Coautores:** Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

- **Financiamento da pesquisa:** Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.
- **Apresentação prévia:** Tendo sido apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, local e ano da realização.

Preparo do Manuscrito

Título no idioma original do manuscrito e em inglês

O título deve ser conciso e completo, contendo informações relevantes que possibilitem recuperação do artigo nas bases de dados. O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços. Se o manuscrito for submetido em inglês, fornecer também o título em português.

Título resumido

Deve conter até 45 caracteres.

Descritores

Devem ser indicados entre 3 a 10, extraídos do vocabulário "**Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)**", nos idiomas português, espanhol e inglês, com base no **Medical Subject Headings (MeSH)**. Se não forem encontrados descritores adequados para a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos livres (ou *key words*) mesmo não existentes nos vocabulários citados.

Figuras e Tabelas

Todos os elementos gráficos ou tabulares apresentados serão identificados como figura ou tabela, e numerados sequencialmente a partir de um, e não como quadros, gráficos, etc.

Resumo

São publicados resumos em português, espanhol e inglês. Para fins de cadastro do manuscrito, deve-se apresentar dois resumos, um na língua original do manuscrito e outro em inglês (ou em português, em caso de manuscrito apresentado em inglês). As especificações quanto ao tipo de resumo estão descritas em cada uma das **categorias de artigos**. Como regra geral, o resumo deve incluir: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

Estrutura do texto

Introdução – Deve ser curta, relatando o contexto e a justificativa do estudo, apoiados em referências pertinentes ao objetivo do manuscrito, que deve estar explícito no final desta parte. Não devem ser mencionados resultados ou conclusões do estudo que está sendo apresentado.

Métodos – Os procedimentos adotados devem ser descritos claramente; bem como as variáveis analisadas, com a respectiva definição quando necessária e a hipótese a ser testada. Devem ser descritas a população e a amostra, instrumentos de medida, com a apresentação, se possível, de medidas de validade; e conter informações sobre a coleta e processamento de dados. Deve ser incluída a devida referência para os métodos e técnicas empregados, inclusive os métodos estatísticos; métodos novos ou substancialmente modificados devem ser descritos, justificando as razões para seu uso e mencionando suas limitações. Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética.

Resultados – Devem ser apresentados em uma sequência lógica, iniciando-se com a descrição dos dados mais importantes. Tabelas e figuras devem ser restritas àquelas necessárias para argumentação e a descrição dos dados no texto deve ser restrita aos mais importantes. Os gráficos devem ser utilizados para destacar os resultados mais relevantes e resumir relações complexas. Dados em gráficos e tabelas não devem ser duplicados, nem repetidos no texto. Os resultados numéricos devem especificar os métodos estatísticos utilizados na análise. Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

Discussão – A partir dos dados obtidos e resultados alcançados, os novos e importantes aspectos observados devem ser interpretados à luz da literatura científica e das teorias existentes no campo. Argumentos e provas baseadas em comunicação de caráter pessoal ou divulgadas em documentos restritos não podem servir de apoio às argumentações do autor. Tanto as limitações do trabalho quanto suas implicações para futuras pesquisas devem ser esclarecidas. Incluir somente hipóteses e generalizações baseadas nos dados do trabalho. As conclusões devem finalizar esta parte, retomando o objetivo do trabalho.

Referências

Listagem: As referências devem ser normalizadas de acordo com o **estilo Vancouver - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication**, ordenadas por ordem de citação. Os títulos de periódicos devem ser referidos de forma abreviada, de acordo com o PubMed e grafados no formato itálico. No caso de publicações com até seis autores, citam-se todos; acima de seis, citam-se os seis primeiros, seguidos da expressão latina “et al”. Referências de um mesmo autor devem ser organizadas em ordem cronológica crescente. Sempre que possível incluir o DOI do documentado citado, de acordo com os exemplos a seguir.

Exemplos:**Artigos de periódicos**

Narvai PC. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Cienc Saude Coletiva*. 2000;5(2):381-92. DOI:10.1590/S1413-81232000000200011

Zinn-Souza LC, Nagai R, Teixeira LR, Latorre MRDO, Roberts R, Cooper SP, et al. Fatores associados a sintomas depressivos em estudantes do ensino médio de São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2008;42(1):34-40. DOI:10.1590/S0034-89102008000100005

Livros

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. *Patologia do trabalho*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer* Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13] Disponível em: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10149

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas (“Citing Medicine”) da National Library of Medicine, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>.

Referências a documentos não indexados na literatura científica mundial, em geral de divulgação circunscrita a uma instituição ou a um evento (teses, relatórios de pesquisa, comunicações em eventos, dentre outros) e informações extraídas de documentos eletrônicos, não mantidas permanentemente em sites, se relevantes, devem figurar no rodapé das páginas do texto onde foram citadas.

Citação no texto

A referência deve ser indicada pelo seu número na listagem, na forma de **expoente** antes da pontuação no texto, sem uso de parênteses, colchetes ou similares. Nos casos em que a citação do nome do autor e ano for relevante, o número da referência deve ser colocado a seguir do nome do autor. Trabalhos com dois autores devem fazer referência aos dois autores ligados por “e”. Nos outros casos apresentar apenas o primeiro autor (seguido de ‘et al.’ em caso de autoria múltipla).

Exemplos:

A promoção da saúde da população tem como referência o artigo de Evans e Stoddart⁹, que considera a distribuição de renda, desenvolvimento social e reação individual na determinação dos processos de saúde-doença.

Segundo Lima et al.9 (2006), a prevalência de transtornos mentais em estudantes de medicina é maior do que na população em geral.

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve, não se utilizando traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título. Se houver tabela extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que a publicou, para sua reprodução.

Para composição de uma tabela legível, o número máximo é de 10 colunas, dependendo da quantidade do conteúdo de cada casela. Notas em tabelas devem ser indicadas por letras e em sobrescrito.

Figuras

As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos, etc.) devem ser citadas como Figuras e numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e apresentadas após as tabelas. Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital, preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3-D). Se houver figura extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização, por escrito, para sua reprodução.

Checklist para submissão

1. Nome e instituição de afiliação de cada autor, incluindo e-mail e telefone.
2. Título do manuscrito, em português e inglês, com até 90 caracteres, incluindo os espaços entre as palavras.
3. Título resumido com 45 caracteres.
4. Texto apresentado em letras arial, corpo 12, em formato Word ou similar (doc, docx e rtf).
5. Resumos estruturados para trabalhos originais de pesquisa em dois idiomas, um deles obrigatoriamente em inglês.
6. Resumos narrativos para manuscritos que não são de pesquisa em dois idiomas, um deles obrigatoriamente em inglês.
7. Carta de Apresentação, constando a responsabilidade de autoria e conflito de interesses, assinada por todos os autores.
8. Nome da agência financiadora e número (s) do (s) processo (s).
9. Referências normalizadas segundo estilo Vancouver, ordenadas por ordem de citação, verificando se todas estão citadas no texto.

10. Tabelas numeradas sequencialmente, com título e notas, com no máximo 10 colunas.
11. Figura no formato vetorial ou em pdf, ou tif, ou jpeg ou bmp, com resolução mínima 300 dpi; em se tratando de gráficos, devem estar sem linhas de grade e sem volume.
12. Tabelas e figuras não devem exceder a cinco, no conjunto.

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 ()

3.13. Quem respondeu esse questionário?

3.14. Pai ()

Mãe ()

Outra pessoa ()

ANEXO C – 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:

Caracterização do perfil epidemiológico e ambiental das crianças e adolescentes com sibilância e asma no estado do Maranhão.

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

Pesquisador responsável
Mest. Maryângela Bena
Contato: (98)98207-1533

São Luís, ____/____/____

Assinatura do sujeito ou responsável

ANEXO D – Comprovante de Envio do Projeto

	CENTRO UNIVERSITÁRIO DO MARANHÃO - UNICEUMA	
COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização do perfil imunológico e ambiental das crianças e adolescentes com sibilância e asma no estado do Maranhão.

Pesquisador: Angela Falcal

Versão: 2

CAAE: 58737916.3.0000.5084

Instituição Proponente: Centro Universitário do Maranhão - UNICEUMA

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 081089/2016

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Caracterização do perfil imunológico e ambiental das crianças e adolescentes com sibilância e asma no estado do Maranhão, que tem como pesquisador responsável Angela Falcal, foi recebido para análise ética no CEP Centro Universitário do Maranhão - UNICEUMA em 15/08/2016 às 18:49.

Endereço: DOS CASTANHEIROS	CEP: 65.075-120
Bairro: JARDIM RENASCENÇA	
UF: MA Município: SÃO LUÍS	
Telefone: (98)3214-4212	E-mail: cep@ceuma.br