CAMILA MARIA PAIVA FRANÇA

**Avaliação da influência de fatores ambientais
sobre o diagnóstico de artrite idiopática juvenil
em crianças e adolescentes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências da Saúde
Programa de Pediatria

Orientadora: Prof. Dr.^a Sylvia Costa Lima Farhat
Coorientadora: Dr.^a Adriana Maluf Elias Sallum

São Paulo

2017

CAMILA MARIA PAIVA FRANÇA

**Avaliação da influência de fatores ambientais
sobre o diagnóstico de artrite idiopática juvenil
em crianças e adolescentes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências da Saúde
Programa de Pediatria

Orientadora: Prof. Dr.^a Sylvia Costa Lima Farhat
Coorientadora: Dr.^a Adriana Maluf Elias Sallum

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

França, Camila Maria Paiva

Avaliação da influência de fatores ambientais sobre o diagnóstico de artrite idiopática juvenil em crianças e adolescentes / Camila Maria Paiva França. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientadora: Sylvia Costa Lima Farhat.

Coorientadora: Adriana Maluf Elias Sallum.

Descritores: 1.Artrite juvenil/diagnóstico 2.Artrite juvenil/fatores ambientais
3.Tabagismo 4.Poluição do ar 5.Exposição ocupacional 6.Poluentes do ar 7.Poluentes ambientais 8.Gravidez 9.Criança 10.Adolescente

USP/FM/DBD-014/17

DEDICATÓRIA

*Ao meu filho Juan, que é minha inspiração
para tentar ser melhor a cada dia.*

*Aos meus pais, Lumena e Mário, e meu esposo, Patrick,
minha eterna gratidão pelo amor, apoio
e confiança incondicionais.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, que sempre me mostrou os melhores caminhos a trilhar, providenciando soluções quando necessário, e por nunca me deixar desistir frente às dificuldades.

À minha mãe, Lumena, minha melhor amiga, meu exemplo de força, generosidade e perseverança, e ao meu pai, Mário, minha gratidão pelo amor, incentivo e apoio desmedidos.

Ao meu esposo, Patrick, que esteve sempre ao meu lado nas conquistas e nas horas difíceis, acreditando em meu potencial e fornecendo todo o apoio necessário para atingir meus objetivos.

À minha orientadora, Dra Sylvia Farhat, uma grata surpresa, que se mostrou uma grande amiga: sensível, compreensiva, solícita, humilde, detentora de um conhecimento teórico admirável e um instinto maternal imensurável. Minha eterna gratidão e admiração!

Ao meu chefe e amigo Dr Clóvis, exemplo de entusiasmo pela pesquisa, grande incentivador para a realização desse trabalho, professor incomparável, chefe agregador e acolhedor, responsável por muitas horas de estudo, pela elevação da minha autoestima, pela confiança e por muitos momentos felizes vividos no Instituto da Criança.

À minha coorientadora, Dra Adriana Sallum, e às demais assistentes da Reumatologia Pediátrica do ICr, Dras Lúcia Campos, Nadia Aikawa e Kátia

Kozu, pela amizade sincera, torcida, palavras de apoio, confiança e orientação na vida pessoal e profissional.

Aos meus amigos e companheiros de todas as horas na Reumatologia Pediátrica, Maria Fernanda, Izabel, Victor, Roberta, Marco Felipe, Erica, Daniela, Gabriela, Andressa e Natali. Obrigada por tornarem os momentos difíceis longe de casa mais fáceis e leves, pelas divisões de trabalho e de experiências e pelos ombros amigos!

Às minhas irmãs, Natália e Débora, à minha sobrinha, Amanda, às minhas tias, Vera Lúcia (in memória), Verônica, Rosa, Socorro, ao meu tio Alberto, e à minha sogra, Graça, pela torcida, pelas orações e por todo o apoio dado para que esse doutorado se realizasse.

Às minhas amigas tão presentes, Livia Timbó e Larissa Bezerra que, em especial, me apoiaram longe da minha família e me ajudaram muito com os controles, sendo essenciais para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos de faculdade, Julianne, Fernanda, Bruno, Rita, Carolina, Matheus, Rosa e Daniela, companheiros de longa jornada, exemplos de médicos honestos e humanos, amigos fiéis e grandes incentivadores das conquistas profissionais.

Aos colegas de plantão, que me ajudaram muito a conseguir controles saudáveis para a pesquisa.

Aos pacientes e familiares, que tornaram possível este estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary/Abstract

1. Introdução	1
1.1. AIJ x AIJ sistêmica	3
1.2. Poluição e inflamação	4
1.3. Poluição e AIJ	7
2. Objetivos	10
2.1. Objetivo geral	10
2.2. Objetivos específicos	10
3. Metodologia	12
3.1. Tipo de estudo	12
3.2. Entrevista com os casos e os controles	14
3.3. Dados de poluição do ar	17
3.4. Análise dos dados	18
4. Resultados	21
4.1. Dados demográficos	21
4.2. Resultados do período da gestação	23
4.3. Resultados do período do nascimento até o diagnóstico de AIJ ...	29
4.4. Resultados da exposição de pacientes com AIJ sistêmica e outras formas de AIJ	32
5. Discussão	33
6. Conclusões	38
7. Anexos	40
8. Referencias	51

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIPEME	Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercados
Anti-ccp	anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AR	Artrite reumatóide
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CO	monóxido de carbono
COV	compostos orgânicos voláteis
DMJ	dermatomiosite juvenil
FR	Fator Reumatóide
IC	intervalo de confiança
IL	interleucina
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
NO, NO₂	óxidos de nitrogênio
O₃	ozônio
OR	odds ratio
PM	material particulado
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
SCS	supressores das citocinas sinalizadoras
SO₂	dióxido de enxofre

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos de pacientes AIJ e controles	21
Tabela 2 – Dados da análise descritiva do período da gestação	24
Tabela 3 – Fatores de risco inalatórios para AIJ durante a gestação – análise univariada	25
Tabela 4 – Fatores de risco inalatórios para AIJ durante a gestação – análise multivariada	27
Tabela 5 – Dados da análise descritiva do período do nascimento até o diagnóstico da AIJ	29
Tabela 6 – Fatores de risco inalatórios para AIJ no período após o nascimento até o diagnóstico – análise univariada	30
Tabela 7 – Fatores de risco inalatórios para AIJ no período após o nascimento até o diagnóstico – análise multivariada	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Descrição das profissões das mães dos pacientes portadores de AIJ durante a gestação	28
Figura 2 – Descrição das profissões das mães dos controles durante a gestação	28

RESUMO

França CMP. *Avaliação da influência de fatores ambientais sobre o diagnóstico de artrite idiopática juvenil em crianças e adolescentes* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

A artrite idiopática juvenil (AIJ) constitui um grupo heterogêneo de doenças que se caracteriza por inflamação crônica em uma ou mais articulações, com diagnóstico em menores de 16 anos de idade. A poluição atmosférica tem sido responsabilizada pelo aumento da morbidade e mortalidade em doenças cardiorrespiratórias, mas poucos estudos avaliaram os efeitos da exposição prolongada sobre doenças inflamatórias crônicas. Alguns estudos demonstram associação entre fumo e início da doença reumatológica em adultos e outros mostram associação de mães fumantes durante a gravidez com desenvolvimento de AIJ nos filhos. Entretanto, existem poucos estudos na literatura avaliando a exposição à poluição do ar e AIJ. **Objetivo:** avaliar a influência de poluentes ambientais inalatórios como fatores de risco no desenvolvimento da AIJ em pacientes residentes na Região Metropolitana de São Paulo, acompanhados em um serviço terciário de Reumatologia Pediátrica. **Metodologia:** Este foi um estudo retrospectivo, do tipo caso-controle, que incluiu 66 pacientes com AIJ e 124 controles saudáveis, semelhantes em idade e gênero, residentes na Região Metropolitana de São Paulo, desde a gestação até o diagnóstico da doença. Um questionário estruturado e com alto índice de confiabilidade (índice kappa para teste-reteste 0,80) avaliou dados demográficos, fatores relacionados à gestação e ao período perinatal, exposição ocupacional materna durante a gravidez a partículas inaláveis e/ou vapor volátil, exposição ao tabaco e exposição à inalação ambiental durante a gravidez e após o nascimento (presença de atividades industriais, pedreiras ou postos de gasolina perto do domicílio/trabalho/ creche/ escola). Foram também analisados poluentes troposféricos nos dois períodos: material particulado (PM₁₀), dióxido de enxofre (SO₂), dióxido de nitrogênio (NO₂), ozônio (O₃) e monóxido de carbono (CO). **Resultados:** Durante a gravidez, o fumo fetal (OR= 3,43, IC 95%: 1,45-8,12, p=0,005) e a exposição ocupacional materna (OR= 13,69, IC95%: 4,43-42,27, p<0,001) se mostraram fatores de risco independentes para AIJ. Em contrapartida, o fato de a mãe trabalhar fora de casa (OR= 0,06, IC 95%: 0,02-0,16, p< 0,001) e o ganho de peso ideal da mãe (OR = 0,36, IC 95%: 0,16-0,83, p= 0,017) apresentaram associação negativa. Para o período após o nascimento até o diagnóstico de AIJ, fumo passivo (OR= 3,6, IC 95%: 1,76-7,31, p< 0,0001) e exposição ao ozônio durante o segundo ano de idade (OR= 2,76, IC 95%: 1,20-6,37, p= 0,017) foram fatores de risco independentes e significativos para o diagnóstico da AIJ. **Conclusão:** O fumo passivo, a exposição ao ozônio no segundo ano de vida e a exposição ocupacional materna são destacados como importantes fatores de risco para a AIJ.

Descritores: artrite juvenil/diagnóstico; artrite juvenil/ fatores ambientais; tabagismo; poluição do ar; exposição ocupacional; poluentes do ar; poluentes ambientais; gravidez; criança; adolescente.

SUMMARY/ABSTRACT

França CMP. *Evaluation of the influence of environmental factors on the juvenile idiopathic arthritis in children and adolescents* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of diseases characterized by chronic inflammation in one or more joints with onset in children under 16 years of age. Air pollution has been blamed for increased morbidity and mortality in cardiorespiratory diseases, but few studies have evaluated the effects of prolonged exposure on chronic inflammatory diseases. Some studies show an association between smoking and onset of rheumatologic illness in adults, and others show an association of smoking mothers during pregnancy with the development of JIA in children. However, there are few studies in the literature to date evaluating exposure to air pollution and JIA. **Objective:** To evaluate the influence of exposure to inhalable environmental factors during pregnancy and after birth until JIA diagnosis in residents of the São Paulo metropolitan area. **Methods:** Case-control study comprising 66 JIA patients and 124 healthy controls matched by age and gender, living in the São Paulo metropolitan area until JIA diagnosis, and whose mothers had resided in this region during pregnancy. A structured and reliable questionnaire (kappa index for test-retest was 0.80) assessed demographic data, gestational and perinatal-related factors, mothers' work-related exposure during pregnancy to inhalable particles and / or volatile vapor, exposure to inhalable elements during pregnancy and after birth (work-related exposure to inhalable particles and/or volatile vapor, exposure to tobacco and the presence of industrial activities, quarries or gas stations near the home/ work/ daycare/ school). Tropospheric pollutants included: particulate matter (PM₁₀), sulphur dioxide (SO₂), nitrogen dioxide (NO₂), ozone (O₃) and carbon monoxide (CO). **Results:** During pregnancy, fetal smoking (OR=3.43, 95%CI: 1.45-8.12, p=0.005) and mothers' work-related exposure (OR=13.69, 95%CI: 4.43-42.27, p<0.001) were independent significant risk factors for JIA diagnosis. In contrast, working mother (OR=0.06, 95% IC: 0.02-0.16, p<0.001) and ideal mother weight gain (OR=0.36, 95% IC:0.16-0.83, p=0.017) presented a negative association. After birth until JIA diagnosis, secondhand smoking (OR=3.6, 95% IC: 1.76-7.31, p<0.0001) and exposure to O₃ during the second year of age (OR=2.76, 95% IC: 1.20-6.37, p=0.017) were independent and significant risk factors for JIA diagnosis. **Conclusion:** Secondhand smoking, exposure to O₃ during the second year of age and mothers' work-related exposure are highlighted as important risk factors to JIA.

Descriptors: arthritis juvenile/ diagnosis; arthritis juvenile/ environmental factors; smoking; air pollution; occupational exposure; air pollutants; environmental pollutants; pregnancy; child; adolescent.

1. INTRODUÇÃO

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) constitui um grupo heterogêneo de doenças que se caracteriza por inflamação crônica (período maior do que seis semanas) em uma ou mais articulações, com início em menores de 16 anos. A AIJ é classificada em sete diferentes subtipos, segundo “*International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification of juvenile idiopathic arthritis*”, revisada em Edmonton, 2001:¹

- a) AIJ sistêmica: artrite crônica em pelo menos 1 articulação, associada a febre diária por pelo menos 14 dias (sendo 3 dias consecutivos) e acompanhada de 1 ou mais das seguintes características:
 - i. rash reumatoide;
 - ii. linfadenomegalia;
 - iii. hepatomegalia e /ou esplenomegalia;
 - iv. serosite (pericardite e/ou derrame pleural).
- b) AIJ oligoarticular: artrite crônica em quatro ou menos articulações afetadas, podendo ter duas subcategorias: persistente (estável após seis meses de doença) ou estendida (mais de quatro articulações envolvidas após 6 meses de doença).

- c) AIJ poliarticular com Fator Reumatóide negativo (FR -): artrite crônica em mais de quatro articulações, com ausência de Fator Reumatóide (FR).
- d) AIJ poliarticular com Fator Reumatóide positivo (FR +): artrite crônica em mais de quatro articulações, com a presença de Fator Reumatóide (FR).
- e) Artrite psoriásica: artrite associada à psoríase, ou associação da artrite com dactilite, alterações ungueais compatíveis com psoríase e história de psoríase em parente de primeiro grau. Em 50% dos casos a artrite pode preceder o início da psoríase.
- f) Artrite relacionada à entesite: caracteriza-se por envolvimento articular periférico, presença de entesite e forte associação com HLA-B27.
- g) Artrite indiferenciada: características não preenchem nenhuma das categorias acima ou preenchem mais de uma das categorias acima.

Estudos realizados com gêmeos idênticos têm mostrado que a genética e fatores ambientais contribuem para o aparecimento da artrite reumatóide (AR).²⁻⁴

1.1. AIJ X AIJ SISTÊMICA

Diferentemente dos demais subtipos de AIJ, a forma sistêmica tem se destacado em estudos mais recentes pelas características clínicas e fisiopatológicas de inflamação sistêmica.⁵ Na AIJ, ocorre uma desregulação mais acentuada das citocinas: enquanto os níveis de interferon- γ são diminuídos, citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), e-selectina e moléculas de adesão intracelular, estão em níveis aumentados.⁵ Além disso, recentemente o papel da interleucina-1 β (IL-1 β) na AIJ sistêmica está sendo amplamente estudado, já que o excesso dessa interleucina pode ocasionar febre, anorexia, hipersensibilidade dolorosa, destruição articular, vasculite e trombose, além de desencadear a elevação da IL-6.⁶ Esta, por sua vez, afeta tanto as manifestações sistêmicas como articulares na AIJ sistêmica, estimulando reagentes de fase aguda, como proteína C reativa (PCR), proteína amiloide sérica A, fibrinogênio e ferritina.⁷

Devido às anormalidades na imunidade inata da AIJ sistêmica, há uma tendência atual em considerar esta entidade como uma doença auto-inflamatória multifatorial complexa.^{5,8,9} A falta de uma forte associação com o complexo maior de histocompatibilidade é vista tanto na AIJ sistêmica como nas doenças autoinflamatórias.^{5,9}

1.2. POLUIÇÃO E INFLAMAÇÃO

Poluição do ar é a contaminação do ar por qualquer agente físico, químico ou biológico que altera as características da atmosfera. Consiste em uma heterogênea mistura de gases e partículas que incluem monóxido de carbono (CO), ozônio (O₃), óxidos de nitrogênio (NO, NO₂), dióxido de enxofre (SO₂), chumbo (Pb), produtos tóxicos da fumaça do cigarro, compostos orgânicos voláteis (COV) e material particulado (PM). O PM é constituído por partículas sólidas e líquidas, de diâmetro aerodinâmico <10µm, com composição variada, onde substâncias carbonáceas, elementos químicos, compostos voláteis (hidrocarbonetos, benzeno, tolueno), entre outros, podem se encontrar adsorvidos.^{10,11}

Muitos dos efeitos nocivos causados por poluentes troposféricos (poluição *outdoor*) têm sido associados ao material particulado com partículas menores que 10µm de diâmetro aerodinâmico (PM₁₀). Essas partículas, provenientes principalmente da queima de combustíveis fósseis de veículos automotores, encontram-se em grande concentração nas grandes áreas urbanas. Partículas finas são aquelas com diâmetros menores que 2,5µm (PM_{2,5}), enquanto as ultrafinas têm um diâmetro inferior a 0,1µm (PM_{0,1}). Quanto menor a partícula, mais facilmente atingirá as porções mais distais das vias respiratórias. Estas pequenas partículas têm ainda o potencial de atingir a corrente sanguínea e causar efeitos sistêmicos, principalmente no sistema cardiovascular.¹²⁻¹⁵ A poluição *indoor* é representada pelos poluentes formados no ambiente interno e

por aqueles trazidos do ambiente externo pela ventilação, principalmente fumaça de cigarro.^{10,16}

Tanto a exposição à poluição *outdoor* como à poluição *indoor* causam danos para a saúde das pessoas. A busca de associações entre doenças cardiorrespiratórias e concentrações de poluentes atmosféricos gerou inúmeras publicações recentes e avanços no conhecimento fisiopatológico da ação dos diversos poluentes sobre o organismo humano.^{12,13,15,17-23}

Na vida intrauterina, exposições a poluentes do ar podem também determinar agravos ao feto e ao recém-nascido. De fato, poluentes inalados exercem efeitos inflamatórios e causam estresse oxidativo no pulmão materno, com consequente envolvimento sistêmico, determinando infarto placentário e vilosite coriônica.²⁴⁻²⁶ Alguns estudos têm sugerido que a exposição a certos poluentes durante a gestação pode levar a alterações nos níveis de metilação da proteína histona H3 com possibilidade de haver modificação epigenética.^{24,27,28} A regulação epigenética consiste na interação entre gene e ambiente^{24,27,28} e ainda mais estudos são necessários para avaliar os efeitos da exposição na vida fetal sobre o desenvolvimento de doenças autoimunes na infância.

O tabaco e as mais de 9600 substâncias químicas contidas na fumaça do cigarro estão entre os poluentes inalatórios mais estudados, causando:

- Dano no epitélio e endotélio pulmonar que leva a aumento da permeabilidade alveolar e resulta na liberação de citocinas para a circulação sanguínea e inflamação sistêmica;^{29,30}

- Desregulação na expressão de moléculas de adesão dos fagócitos circulantes, bem como de seus receptores no endotélio vascular, com consequente infiltração pulmonar de neutrófilos e monócitos;^{29,30}
- Aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias causadas pela: ativação do fator nuclear Kappa nas células do sistema de imunidade inata pulmonar, bem como das células estruturais pelas espécies reativas de oxigênio derivadas do cigarro e de metais pesados; pela inibição da produção de supressores das citocinas sinalizadoras (SCS) 1 e 3 pelos macrófagos alveolares; alteração na expressão dos receptores de interleucina (IL-33) nas células do sistema de imunidade inata pulmonar;^{29,30}
- Aumento da expressão de GPR15 na circulação sanguínea, levando a possível recrutamento de células pró-inflamatórias Th1 e Th17 e de monócitos.^{29,30}

1.3. POLUIÇÃO E AIJ

Alguns estudos têm demonstrado uma associação entre a exposição à fumaça de cigarro em adultos e um risco maior de desenvolver AR.^{4,29-34} Uma meta-análise publicada em 2014, que avaliou 4552 casos de AR, encontrou um risco aumentado de AR em 26% para os pacientes que fumavam menos de 10 maços/ano, enquanto que esse risco foi de 94% para aqueles que fumaram entre 21-30 maços/ano e de 107% para os pacientes que fumaram mais de 40 maços/ano. Além disso, os pacientes fumantes com FR+ tiveram um risco 58% maior quando comparados com pacientes FR-.³⁵

Outros estudos têm mostrado que há uma interação entre fatores genéticos e o ato de fumar no desenvolvimento da AR, especialmente entre os adultos soropositivos (FR+).^{27,36-40}

Há ainda controvérsia em relação à exposição ao tabaco durante a gravidez e sua associação com o desenvolvimento de AIJ. Em 2005, Jaakkola e Gissler avaliaram a influência do tabagismo materno durante a gravidez e o risco de desenvolver poli-artropatia inflamatória crônica, observando uma associação positiva.⁴¹ Entretanto, dois estudos mais recentes não identificaram o fumo materno ou fumo passivo durante a gestação como fator de risco para o desenvolvimento da AIJ.^{42,43}

Além do tabagismo, destaca-se a exposição ocupacional a poluentes inalados, tais como sílica, que pode causar inflamação pulmonar crônica e também tem sido relatada como um possível fator de risco para o

desenvolvimento de doenças autoimunes. Nos últimos 45 anos, estudos têm mostrado uma ligação entre os trabalhadores que foram expostos à sílica e o desenvolvimento de doenças autoimunes como AR.⁴⁴⁻⁴⁸ Em 2014, um estudo caso-controle com 20 pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ) evidenciou que a exposição ocupacional materna à poeira de giz escolar e/ou a vapores voláteis no grupo de DMJ foi fator de risco para o desenvolvimento da doença (OR 35,39, IC 95% 1,97- 632,80, $p=0,01$).¹⁹ Porém, associação entre exposição ocupacional durante a gravidez de mães de pacientes com AIJ e o desenvolvimento da doença em crianças não foi, até o momento, estudada.

Existem poucos estudos que avaliaram a influência da poluição atmosférica sobre AR e AIJ.⁴⁹⁻⁵⁴ Em um estudo de coorte prospectivo, Hart e cols (2009) avaliaram o risco de incidência de AR em mulheres adultas com relação à distância que moravam de rodovias nos Estados Unidos, sendo observado um alto risco de AR naquelas que moravam em um raio de 50 metros das rodovias em comparação às que moravam a mais de 200 metros.⁴⁹ Semelhantemente, em um estudo caso-controle, De Roos e cols (2014), encontraram uma incidência aumentada de RA para pacientes que moravam em uma distância inferior a 50 metros de uma rodovia quando comparados a pacientes que moravam a uma distância superior a 150 metros.⁵² Porém, Hart e cols, em dois estudos publicados em 2013, não encontraram associação entre poluentes atmosféricos e aumento de risco para AR.^{50,51}

Em crianças existem, até o momento, apenas dois estudos que avaliaram exposição à poluição do ar e AIJ. Zeff e cols (2009), em um estudo realizado em

Salt Lake City, Utah, EUA, avaliaram a associação entre a exposição a concentrações de partículas finas no ar e o início dos sintomas de AIJ em crianças entre 1993 e 2006 e observaram um alto risco de aparecimento de AIJ em crianças menores de cinco anos associado com maiores concentrações de $PM_{2,5}$ e condições de estagnação do ar 14 dias anteriores ao início de sintomas.⁵³ Outro estudo analisou a associação da exposição de $PM_{2,5}$ de curto prazo em cinco cidades americanas com o início de sintomas de AIJ forma sistêmica e esta associação não foi estatisticamente significativa.⁵⁴

Diante do exposto, nota-se que a interface dos efeitos ambientais sobre doenças inflamatórias sistêmicas tem crescido enormemente nas últimas décadas. Entretanto, não existem na literatura estudos que avaliaram a correlação entre exposição à poluição do ar e a outros fatores ambientais inalatórios no período gestacional e após a gestação até o diagnóstico da AIJ de forma simultânea.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar a influência de poluentes inalatórios como fatores de risco no desenvolvimento da AIJ em pacientes residentes na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP), acompanhados em um serviço terciário de Reumatologia Pediátrica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a exposição aos poluentes atmosféricos no período gestacional e no período após o nascimento até o diagnóstico da doença e sua possível associação com o desenvolvimento de AIJ.
- Avaliar a exposição materna à fumaça do tabaco no período gestacional (passiva/ ativa), e a exposição passiva da criança no período após nascimento como fator de risco ambiental no desenvolvimento da AIJ.
- Avaliar a exposição ocupacional inalatória no período gestacional e sua possível associação com o desenvolvimento da AIJ.
- Avaliar a exposição a fontes fixas emissoras de poluentes inaláveis em um raio de até 500 metros dos locais de moradia/ trabalho no período gestacional e dos locais de moradia/ escolas ou creches frequentadas

após o nascimento da criança até o diagnóstico da doença e sua possível associação com o desenvolvimento da AIJ.

- Avaliar a influência de fatores ambientais inalatórios estudados, nos períodos desde a gravidez até o diagnóstico da doença, como fatores de risco no desenvolvimento AIJ forma sistêmica e não sistêmica.

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE ESTUDO:

Estudo tipo caso-controle.

3.1.1. População do estudo:

Critérios de inclusão:

Pacientes

- Pacientes com AIJ acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do HC-FMUSP, cujo diagnóstico tenha sido realizado no período de 2007 a 2014.
- Moradores de municípios da Região Metropolitana de São Paulo (RMSP), que dispunham de monitoramento de poluição (São Paulo, São Caetano do Sul, Guarulhos, Santo André, São Bernardo do Campo, Diadema, Osasco, Taboão da Serra, Mauá, Capão Redondo e Carapicuíba). As mães também deviam ter morado nesses municípios durante a gravidez e no ano anterior à gravidez.

Controles

- Grupo controle: crianças e adolescentes sem doenças inflamatórias crônicas ou doenças pulmonares, moradores de cidades da RMSP

que dispunham de monitoramento de poluição.

- Os controles foram semelhantes aos pacientes pela idade e gênero, sendo selecionados em número aproximadamente duas vezes maior ao número de casos.
- As mães também deviam ter morado nesses municípios durante a gravidez e no ano anterior à gravidez.

CrITÉRIOS de exclusão:

- Pacientes e controles que foram adotados ou que, por outros motivos, não puderam fornecer de forma confiável as informações do período gestacional.

3.2. ENTREVISTA COM OS CASOS E OS CONTROLES

Inicialmente foi explicado o projeto de estudo e seus objetivos e solicitada a participação, sendo apresentado o Termo de Consentimento Informado para assinatura pelos pais e/ou responsáveis.

O preenchimento do questionário foi realizado pela pesquisadora. Devido à extensão do questionário e necessidade de informações sobre endereços de moradia, trabalho e/ou escolas pregressos, muitas vezes foi necessário realizar a entrevista em dois tempos: pessoalmente e/ou complementando com entrevista por telefone.

O questionário foi reaplicado pela mesma pesquisadora em uma parte dos responsáveis, com um intervalo mínimo de seis meses entre a primeira e a segunda entrevista. A realização do reteste permitiu avaliar a consistência e coerência das respostas; assim como corroborar a aplicabilidade e funcionalidade do banco de dados, estabelecendo um índice para confiabilidade do teste.

O questionário estruturado teve como objetivo obtenção de dados referentes a dois períodos:

3.2.1. Período da gravidez:

- Endereço(s) de moradia no período.
- Trabalho da mãe: tipo de atividade; tipo de transporte para deslocamento ao local de trabalho e tempo no transporte para chegar ao trabalho com registro de passagem por vias de alto tráfego

de veículos automotores; informações sobre exposição ocupacional a: material particulado inalável (poeira de demolição, giz, decorrente da atividade de costura, construção e/ou pedreira) e/ou exposição a vapor de substâncias voláteis (tintas, vernizes, gasolina, e outras substâncias voláteis).

- Informações sobre presença de fontes fixas produtoras de poluentes inalatórios: indústrias, pedreiras e/ou postos de gasolina em um raio de 500 m do(s) endereço(s) de moradia e do local de trabalho.
- Uso de cigarros pela mãe, pai ou outro morador da residência nos períodos estudados e quantidade de cigarros/dia de cada usuário.
- Ingestão de bebida alcoólica pela mãe durante o período gestacional.⁵⁵
- Ganho de peso materno durante a gestação, sendo considerado o ganho de peso ideal entre 11,5Kg e 16 kg, baseado nas recomendações do Instituto de Medicina Americano (2009).⁵⁶
- Tempo de gravidez, avaliando prematuridade e registro do peso de nascimento do paciente.

3.2.2. Período do nascimento até início dos sintomas da doença

- Endereço(s) de moradia e das creches e/ou escolas frequentadas no período desde o nascimento até o diagnóstico da doença para os casos e até os dias atuais para os controles.
- Idade do início dos sintomas e idade do diagnóstico para os casos.

- Informações sobre presença de fontes fixas produtoras de poluentes inalatórios: indústrias, pedreiras e/ou postos de gasolina em um raio de 500 m do(s) endereço(s) de moradia e das creches e/ou escolas frequentadas até o diagnóstico da doença.
- Tempo de permanência em horas/dia e quantidade de anos frequentados na creche/escola.
- Tipo de transporte e tempo de deslocamento até creches/escolas e possível exposição a vias de alto tráfego.
- Uso de cigarros pela mãe, pai ou outro morador da residência no período pós-nascimento até o diagnóstico da doença.

3.3. DADOS DE POLUIÇÃO DO AR

As concentrações diárias dos poluentes estudados (material particulado inalável - PM_{10} , dióxido de enxofre - SO_2 , dióxido de nitrogênio - NO_2 , ozônio - O_3 e monóxido de carbono - CO) foram fornecidas pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB).⁵⁷ A CETESB fornece a medida diária de cada poluente, considerando o período compreendido entre as 16 horas do dia anterior e às 15 horas do dia em referência, da seguinte maneira:

- PM_{10} : concentração média de 24 horas em $\mu g/m^3$
- SO_2 : concentração média de 24 horas em $\mu g/m^3$
- NO_2 : concentração da maior média horária em $\mu g/m^3$
- O_3 : concentração da maior média horária em $\mu g/m^3$
- CO : concentração da maior média móvel de 8 horas em ppm

Na RMSP existem atualmente 20 estações automáticas medidoras.

Os poluentes do ar registrados em cada estação são altamente correlacionados entre si, e as medidas de cada estação também apresentam alta correlação,⁵⁸ portanto, a média dos valores de cada poluente aferida em todas as estações que realizavam o monitoramento para este poluente foi adotada como representativa da exposição em toda a RMSP.

3.4. ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas junto ao Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental do Laboratório e Poluição Atmosférica Experimental da FMUSP. Foi realizada a análise descritiva das variáveis estudadas, sendo que as variáveis contínuas foram apresentadas em termos de medidas de tendência central e dispersão (média $\pm$ desvio padrão ou mediana e variação) e as variáveis categóricas em valores absolutos e relativos no grupo de casos e controle. Os dados foram comparados pelos testes *t-Student* ou *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas, e pelo teste do chi-quadrado ou teste exato de Fischer para as variáveis categóricas.

Calculamos as médias de exposição aos poluentes no período de gravidez dividido em trimestres e para cada ano após o nascimento até a data do diagnóstico de AIJ para os casos e até a média de anos do diagnóstico da doença (para os controles). Cada variável contínua das médias de exposição aos poluentes foi categorizada em tercís.

As **variáveis contínuas** analisadas foram: idade atual; idade do início dos sintomas nos casos; idade do diagnóstico nos casos; concentrações médias de cada um dos cinco poluentes estudados (CO, NO₂, SO₂, O₃ e PM₁₀).

As **variáveis categóricas** avaliadas foram: gênero; o fato da mãe trabalhar fora durante a gravidez; tempo que a mãe levava para chegar ao trabalho durante a gravidez; exposição ocupacional no trabalho da mãe durante a gravidez; exposição materna à fumaça do tabaco (ativa/passiva) durante a

gravidez; fatores relacionados ao período gestacional e perinatal (consumo de álcool, ganho de peso na gravidez, prematuridade e peso ao nascimento); exposição aos poluentes estudados durante a gravidez (1º/ 2º e 3º trimestre da gravidez) e em cada ano após nascimento (tercil); proximidade de fontes fixas produtoras de poluentes inalatórios: industriais, pedreiras e/ou de posto de gasolina em um raio de 500 m do(s) endereço(s) da moradia/ trabalho da mãe na gravidez e da moradia da criança/ creches ou escolas após o nascimento até o diagnóstico da doença; tempo de traslado para ir à creche ou escola após o nascimento até o diagnóstico da doença; exposição passiva à fumaça de cigarro após o nascimento até o diagnóstico da doença.

Modelos de regressão logística múltipla foram realizados para identificar fatores de risco para o desenvolvimento de AIJ em análises univariada, multinível e multivariada. Foram realizadas análises multinível para determinadas exposições com a finalidade de identificar a melhor variável que representasse essas exposições (semelhante ao utilizado por Orione e cols, 2014).¹⁹ Foram incluídas nas análises multinível e multivariadas as variáveis que apresentaram um nível de significância menor ou igual que 20% nas análises univariadas. Nos modelos finais foi considerado nível de significância de 5%.

Para as análises multinível, as variáveis foram agrupadas da seguinte forma:

- a. Exposição ao tabaco: tabagismo materno e exposição passiva (fumo pelo companheiro/marido/pai ou outra pessoa residente na casa) - dicotômica

- b. Exposição a fontes fixas produtoras de poluentes inalatórios próximas: postos de gasolina, indústrias e pedreiras em distância em metros da residência/ trabalho ou residência/ creche/escola (<100 metros, entre 100-200 metros e entre 200-500 metros).
- c. Exposição ao tráfego: baseado em tempo necessário para o deslocamento diário do local de moradia até o local de trabalho da mãe/ local de estudo da criança (<30 min, 30-60 min e > 60 minutos) e exposição a poluentes troposféricos.
- d. Fatores relacionados à gravidez e perinatal: ganho de peso materno durante a gestação (<11,5 kg, 11,5-16 kg; >16 kg);⁵⁶ presença de prematuridade; peso do paciente ao nascimento (<2,5kg; 2,5-4,0kg; >4,0kg) e; consumo de álcool pela mãe durante a gravidez.⁵⁵
- e. Sazonalidade (no final da gravidez)

Os resultados do modelo de regressão foram apresentados como odds *ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. O programa utilizado para as análises estatísticas foi IBM-SPSS-20.

4. RESULTADOS

4.1. DADOS DEMOGRÁFICOS

No período de realização da pesquisa, foram acompanhados no serviço de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança – FMUSP, 172 pacientes com AIJ, dos quais 66 preencheram os critérios de inclusão do presente estudo. Foram entrevistados 124 controles conforme os critérios de inclusão para o estudo. Os dados demográficos dos pacientes e controles encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes AIJ e controles

	AIJ (n=66)	Controles (n=124)	p
	% (n)	% (n)	
Gênero			
Feminino	59,1 (39)	57,3 (71)	0,43*
Masculino	40,9 (27)	42,7 (53)	
Classe sócio-econômica (ABIPEME)			
A	1,5 (1)	25,0 (31)	<0,001*
B	51,5 (34)	50,8 (63)	0,93*
C	45,5 (30)	21,8 (27)	<0,001*
D	1,5 (1)	2,4 (3)	1
Idade atual (anos) (média $\pm$ dp)	10,80 $\pm$ 3,94	11,15 $\pm$ 4,29	0,59**

*Teste exato de Fischer **Teste t-de Student

A idade média no início dos sintomas foi de 5,7 ($\pm$ 3,9) anos e de 6,6 ($\pm$ 3,8) anos ao diagnóstico da doença.

Em relação ao tipo de AIJ pela classificação do ILAR,¹ 23/66 (34,8%) dos pacientes eram do tipo poliarticular FR-, 4/66 (6%) eram AIJ poliarticular FR+,

20/66 (30%) era do tipo oligoarticular, 17/66 (26%) preenchiavam critérios para AIJ do tipo sistêmico e 2/66 (3%) pertenciam aos outros subtipos. O anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-ccp) foi avaliado em nove pacientes (13,6%) e foi positivo em apenas um caso.

O questionário foi reaplicado em 21 pacientes e controles, pela mesma pesquisadora, com um intervalo mínimo de seis meses entre a primeira e a segunda entrevista, e o índice kappa para teste-reteste obtido foi de 0,80, sendo considerado de concordância substancial.

4.2. RESULTADOS DO PERÍODO DA GESTAÇÃO

A análise descritiva durante a gestação se encontra na tabela 2.

A média do número de cigarros/dia fumados no total (pai, mãe e outras pessoas) foi de 12,9 ($\pm 20,0$) nos casos e de 5,1 ($\pm 13,7$) nos controles, $p=0,002$. Não houve diferença estatística das concentrações médias dos poluentes avaliados no período gestacional entre os dois grupos ($p>0.05$).

A análise de regressão univariada no período gestacional evidenciou a exposição à fumaça de cigarro, ganho de peso materno menor que o ideal e exposição ocupacional materna como fatores de risco para o desenvolvimento de AIJ. Também foi observado que ganho de peso materno ideal, mãe trabalhar fora de casa na gestação, exposição materna a fontes fixas emissoras de poluição inalatória do local de trabalho e do local de domicílio/trabalho (total) a uma distância de 200 a 500 metros do local de trabalho e do local de domicílio/trabalho (total) foram fator protetores para desenvolvimento de AIJ (Tabela 3).

Na regressão univariada da exposição aos poluentes durante a gestação por trimestre notou-se que a exposição ao SO_2 no 3º tercil no segundo trimestre da gestação mostrou-se como fator protetor e o PM_{10} no 1º tercil do segundo trimestre apresentou um $p=0,13$. A análise dos demais poluentes mostrou nível de significância maior do que 20%.

Tabela 2 – Dados da análise descritiva do período da gestação

	AIJ (n=66)	Controles (n=124)	p
	% (n)	% (n)	
Fumo			
Materno (ativo)	15,2 (10)	2,4 (3)	0,002
Pai ou outra pessoa que morava junto (passivo)	42,4 (28)	20,2 (25)	0,002
Passivo e/ou Ativo (“Fetal”)	48,4 (32)	21,0 (26)	<0,001
< 20 cig/dia	51,6 (20)	64,0 (18)	0,42
≥ 20 cig/dia	48,4 (18)	36,0 (10)	0,42
Exposição inalatória no domicílio a postos de gasolina, fábricas, indústrias ou pedreira			
≤ 100 metros	19,7 (13)	13,7 (17)	0,30
100-200 metros	13,6 (9)	18,5 (23)	0,42
200-500 metros	30,3 (20)	32,3 (40)	0,80
Fatores relacionados à gravidez e período perinatal			
Ganho de peso materno durante a gravidez (ideal:11.5-16/kg)			
Menor que o ideal	56,1 (37)	38,7 (48)	0,032
Ideal	24,2 (16)	48,4 (60)	0,002
Maior que o ideal	19,7 (13)	12,9 (16)	0,29
Consumo de álcool (> 1 lata de cerveja ou copo pequeno de vinho ou destilado/dia)	3,0 (2)	0,8 (1)	0,28
Prematuridade	9,1 (6)	4,0 (5)	0,20
Peso de nascimento			
< 2,5 kg	10,6 (7)	8,9 (11)	0,80
2,5 – 4,0 kg	86,4 (57)	89,5 (110)	0,65
> 4,0 kg	3,0 (2)	1,6 (2)	0,61
Mãe trabalhava nesse período	39,4 (26)	79,8 (99)	<0,001
Tempo de deslocamento para o trabalho			
< 30 min	53,8 (14)	43,0 (43)	0,40
30-60 min	34,7 (9)	38,0 (38)	0,82
> 60 min	11,5 (3)	19,0 (19)	0,40
Exposição ocupacional da mãe a partículas inaláveis e a substancias voláteis	22,7 (15)	8,1 (10)	0,006
Exposição inalatória no trabalho a postos de gasolina, fábricas, indústrias ou pedreira			
< 100 metros	15,2 (10)	17,7 (22)	0,69
100-200 metros	7,6 (5)	12,1 (15)	0,46
200-500 metros	15,2 (10)	40,3 (50)	<0,001
Exposição inalatória no trabalho/domicílio maternos a postos de gasolina, indústrias ou pedreira			
< 100 metros	31,8 (21)	24,2 (30)	0,30
100-200 metros	21,2 (14)	28,2 (35)	0,38
200-500 metros	43,9 (29)	56,5 (70)	0,13

Tabela 3 – Fatores de risco inalatórios para AIJ durante a gestação – análise univariada

	OR	IC 95%	p
Exposição ao tabaco			
Fumo materno ativo	7,20	1,91 – 27,19	0,004
Fumo materno passivo	2,92	1,51 – 5,62	0,001
Fumo fetal (materno ativo e/ou passivo)	3,55	1,86 – 6,78	<0,001
Fatores relacionados à gravidez e período perinatal			
Ganho de peso materno (ideal: 11,5-16 kg)			
Abaixo do ideal	2,02	1,10 – 3,70	0,030
Ideal	0,34	0,18 – 0,66	0,002
Acima do ideal	1,50	0,66 – 3,39	0,320
Consumo de álcool	3,84	0,34 – 43,2	0,280
Prematuridade	2,38	0,70 – 8,12	0,170
Peso ao nascimento			
< 2,5 kg	1,22	0,45 – 3,31	0,700
2,5 – 4,0 kg	0,81	0,33 – 1,98	0,640
> 4,0 kg	1,91	0,26 – 13,85	0,520
Trabalho materno			
Trabalho materno durante a gravidez	0,16	0,09 – 0,32	<0,001
Exposição ocupacional materna a partículas inaláveis ou a substâncias voláteis	3,35	1,41 – 7,97	0,006
Exposição inalatória no local de moradia/ trabalho a postos de gasolina, fábricas, indústrias ou pedreiras			
< 100 metros	0,825	0,37 – 1,87	0,650
100-200 metros	0,596	0,21 – 1,72	0,350
200-500 metros	0,264	0,12 – 0,57	0,001
Exposição no tráfego			
Tempo de deslocamento da mãe para o trabalho			
<30 minutos	1,55	0,65 – 3,68	0,32
30-60 minutos	0,52	0,14 – 1,91	0,33
>60 minutos	0,86	0,35 – 2,13	0,75
Poluentes troposféricos			
SO ₂ (3º tercil ≥ 15,6 µg/m ³) no segundo trimestre da gestação	0,35	0,15 – 0,80	0,01
PM ₁₀ (1º tercil ≤ 37,2 µg/m ³) no segundo trimestre da gestação	-	-	0,13
Sazonalidade ao nascimento			
Verão	-	-	0,21
Outono	0,78	0,34 – 1,81	0,57
Inverno	1,57	0,71 – 3,45	0,26
Primavera	0,64	0,26 – 1,58	0,33

Para definir quais variáveis fariam parte da análise multivariada final, foram realizadas análises de regressão multinível para as variáveis que representariam uma determinada exposição (exposição ao tabaco, fatores relacionados à gravidez/perinatal, exposição ao tráfego, exposição a fatores inalatórios próximos dos locais de moradia/trabalho e sazonalidade) e escolhido o de maior significância. Para exposição ao tabaco, a variável “fumo fetal” apresentou-se estatisticamente significativa, com OR de 2,76 (IC 95% 1,37-5,57), e essa variável entrou no modelo final. Para os fatos relacionados à gravidez foram analisadas as variáveis: ganho de peso menor do que o ideal, ganho de peso ideal e prematuridade. A variável “ganho de peso ideal” manteve poder estatístico com OR 0,34 (IC 95% 0,14-0,87; $p=0,024$), entrando no modelo final. Na avaliação da exposição ao tráfego, “exposição a concentrações de SO_2 no segundo trimestre da gestação” foi incluído no modelo final por ter mantido significância estatística. Para definir exposição a fontes fixas emissoras de poluição inalatória na proximidade do local de trabalho e moradia foi considerada a exposição materna a fontes fixas emissoras a uma distância de 200 a 500 metros do local de domicílio/trabalho (total) que apresentou um OR de 0,26 (IC95% 0,12-0,57) e esta foi incluída no modelo final.

A tabela 4 mostra o resultado da análise multivariada FINAL do período durante a gravidez. Observou-se o fumo fetal, e a exposição ocupacional materna a partículas inaláveis e a substâncias voláteis como fatores de risco. Também foi observado que ganho ideal de peso materno durante a gravidez e o fato de a mãe trabalhar fora de casa mostrou-se como fator protetor.

Tabela 4 – Fatores de risco inalatórios para AIJ durante a gestação – análise multivariada

	OR	IC 95%	p
Fumo fetal	3,43	1,45 – 8,12	0,005
Exposição ocupacional materna a partículas inaláveis e a substâncias voláteis	13,69	4,43 – 42,27	<0,001
Ganho de ideal peso materno durante a gravidez	0,36	0,16 – 0,83	0,017
Mãe trabalhava fora de casa	0,06	0,02 – 0,16	<0,001
Exposição inalatória no local de moradia/ trabalho a postos de gasolina, fábricas, indústrias ou pedreiras: 200-500 m	1,47	0,62 – 3,50	0,39
SO ₂ no segundo trimestre de gestação			
1° tercil ≤ 9,9 µg/m ³	-	-	0,23
2° tercil =10,0-15,5 µg/m ³	0,68	0,26 – 1,73	0,40
3° tercil ≥ 15,6 µg/m ³	0,42	0,16 – 1,24	0,09

Apesar da variável “trabalhar fora” ser considerada como fator protetor, a exposição ocupacional a qual as mães foram submetidas no exercício de suas profissões, apresentou maior efeito sobre o desenvolvimento de AIJ. Dentre essas profissões, estão: costureiras, professoras, profissionais da área de limpeza, profissionais de salão de beleza e operadoras de máquinas de xerox.

As profissões das mães dos pacientes com AIJ e controles estão listadas nas figuras 1 e 2, respectivamente.

Figura 1 – Descrição das profissões das mães dos pacientes portadores de AIJ durante a gestação

Figura 2 – Descrição das profissões das mães dos controles durante a gestação

4.3. RESULTADOS DO PERÍODO DO NASCIMENTO ATÉ O DIAGNÓSTICO DE AIJ

A análise descritiva do período referido encontra-se relatada na tabela 5.

Tabela 5 – Dados da análise descritiva do período do nascimento até o diagnóstico da AIJ

	AIJ (n=66)	Controles (n=124)	p
Fumo passivo no domicílio	50,0 (33)	23,4 (29)	<0,001
- Mãe	21,2 (14)	6,5 (8)	0,004
- Pai	25,8 (17)	13,7 (17)	0,05
- Outra pessoa que reside no mesmo domicílio	15,2 (10)	6,5 (8)	0,07
Tempo de exposição ao fumo passivo (anos)	3,53 ± 4,54	2,48 ± 4,89	0,14
Exposição inalatória no local do domicílio a postos de gasolina, indústrias ou pedreira			
≤ 100 metros	25,8 (17)	17,7 (22)	0,26
100-200 metros	21,2 (14)	20,2 (25)	0,85
200-500 metros	40,9 (27)	32,3 (40)	0,27
Criança frequentou creche e/ou escola	71,2 (47)	94,4 (117)	<0,001
Tempo de frequência à creche/escola (anos)	3,96 ± 4,93	6,27 ± 4,44	0,001
Tempo de frequência à escola/creche (horas/dia)	6,65 ± 7,82	7,95 ± 4,55	0,15
Exposição inalatória no local de escolas/creche a postos de gasolina, indústrias ou pedreira			
< 100 metros	18,2 (12)	12,9 (16)	0,40
100-200 metros	24,2 (16)	15,3 (19)	0,17
200-500 metros	31,8 (21)	37,1 (46)	0,52
Exposição inalatória TOTAL no local de escolas/creche e no domicílio a postos de gasolina, indústrias ou pedreira			
< 100 metros	34,8 (23)	24,2 (30)	0,13
100-200 metros	36,4 (24)	27,4 (34)	0,25
200-500 metros	51,5 (34)	48,4 (60)	0,76
% (n); média ± dp			

Os valores das análises de regressão univariada para o período do nascimento até o diagnóstico de AIJ estão demonstrados na tabela 6.

Tabela 6 – Fatores de risco inalatórios para AIJ no período após o nascimento até diagnóstico da doença – análise univariada

	OR	IC 95%	p
Fumo passivo no domicílio	3,28	1,73 – 6,19	<0,001
- Mãe	3,90	1,54 – 9,88	0,004
- Pai	2,18	1,03 – 4,63	0,042
- Outra pessoa que reside no mesmo domicílio	2,59	0,97 – 6,92	0,06
Exposição inalatória TOTAL no local do domicílio/ creche/ escola	1,54	0,81 – 2,94	0,19
< 100 metros	1,43	0,74 – 2,70	0,26
100-200 metros	1,27	0,70 – 2,32	0,43
200-500 metros			
Criança frequentou creche e/ou escola	0,171	0,07 – 0,42	<0,001
Exposição no tráfego			
Tempo total de deslocamento da criança à creche/escola			
<30 min	2,03	0,89 – 4,63	0,09
30-60 min	0,38	0,12 – 1,17	0,09
> 60 min	1,08	0,39 – 2,99	0,89
Poluentes troposféricos			
O ₃ (2º tercil) no 2º ano de vida	2,22	1,06 – 4,65	0,03

Na análise de regressão univariada no período do nascimento até o diagnóstico de AIJ, observou-se que, como no outro período estudado, o fumo passivo no domicílio persiste como fator de risco para o desenvolvimento da doença, seja ele proveniente do fumo materno ou paterno. Por outro lado, o fato de a criança frequentar creche e/ou escola destacou-se como fator protetor.

A regressão univariada da exposição aos poluentes desde o nascimento até a média de idade do diagnóstico de AIJ, realizada a cada ano, mostrou que o O₃ no 2º tercil no segundo ano de vida foi fator de risco para desenvolvimento de AIJ. A análise dos demais poluentes mostrou nível de significância maior do que 20%.

Para definir quais variáveis fariam parte da análise multivariada final, foram realizadas análises de regressão multinível para as variáveis que representariam

uma determinada exposição (exposição ao tabaco, exposição ao tráfego, exposição a fatores inalatórios próximos dos locais de moradia/creche/escola) e escolhido o de maior significância. Para avaliação da exposição ao tabaco, a variável “fumo passivo” apresentou maior OR de 2,61 (IC95% 1,25-5,44). Ao se avaliar a exposição ao tráfego apenas a exposição ao ozônio manteve-se estatisticamente significativa entrando no modelo final.

Os resultados da análise multivariada final encontram-se na tabela 7.

Tabela 7 – Fatores de risco inalatórios para AIJ no período após o nascimento até o diagnóstico da doença – análise multivariada

	OR	IC 95%	p
Exposição a Fumo passivo	3,60	1,76 – 7,31	<0,001
Criança frequentou creche e/ou escola	0,10	0,03 – 0,28	<0,001
Exposição inalatória TOTAL no local do domicílio/ creche/ escola < 100 metros	1,65	0,72 – 3,50	0,188
2º ano após o nascimento:			
O₃ – 2º tercil	2,76	1,20 – 6,37	0,017
O ₃ – 3º tercil	1,26	0,52 – 3,00	0,61

Na análise multivariada final para este período foi observado que a exposição do paciente ao fumo passivo e a exposição ao ozônio no segundo ano de vida (segundo tercil) foram fatores de risco para o desenvolvimento de AIJ, ao passo que o fato de a criança ter frequentado creche e/ou escola destacou-se como fator protetor.

4.4. RESULTADOS DA EXPOSIÇÃO DE PACIENTES COM AIJ SISTÊMICA E OUTRAS FORMAS DE AIJ

Foi realizada uma análise da exposição a poluentes inalatórios no período total desde a gestação até o diagnóstico da doença, avaliando-se separadamente os pacientes com AIJ sistêmica daqueles com as demais formas de AIJ. Observou-se que o ozônio (2º tercil) no segundo ano de vida, foi o único fator de risco para desenvolvimento da doença nos pacientes com a forma sistêmica (n=17), com OR= 10,6 (IC 95% 1,70–66,50, p=0,001).

Enquanto isso, nos pacientes com outras formas de AIJ (n=49), os fatores de risco evidenciados foram: fumo fetal (OR= 4,1, IC 95% 1,44-11,69, p=0,008); exposição ocupacional a poeira fina ou vapores voláteis (OR= 36,65, IC 95% 8,18-164,25, p<0,001) e ozônio (2º tercil) no segundo ano de vida (OR= 5,26, IC 95% 1,52-18,22, p=0,009). Entretanto, destacaram-se por apresentar uma associação negativa: ganho de peso materno ideal durante gestação (OR= 0,21, IC 95% 0,07-0,61, p=0,004), o fato de a mãe trabalhar fora de casa (OR= 0,05, IC 95% 0,01-0,15, p<0,001), o fato de a criança frequentar creche/escola (OR= 0,92, IC 95% 0,02-0,35, p=0,001).

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que analisou simultaneamente a influência da poluição *indoor e outdoor* sobre a AIJ em moradores de uma grande metrópole, desde o período gestacional até o diagnóstico da doença.

Dentre as inúmeras vantagens desta pesquisa, inclui-se o questionário estruturado que avaliou questões acerca da exposição a poluentes ambientes inaláveis desde a gravidez até o diagnóstico da AIJ. Além disso, o alto índice de *kappa* para teste-reteste observado indica que um possível viés de memória não teve impacto significativo sobre a análise. Questionário semelhante foi utilizado por Orione e cols em sua pesquisa sobre avaliação da influência da poluição sobre DMJ e demonstrou também excelente confiabilidade.¹⁹ Outra vantagem deste estudo é que, em contraste com estudos prévios,^{41-43,53,54} foram avaliados outros fatores de risco ambientais além de exposição ao fumo, desde o período gestacional até o diagnóstico da doença, como a presença de fontes fixas emissoras de poluentes inalatórios, tais como postos de gasolina, indústrias e pedreiras, nas proximidades do domicílio da mãe ou da criança e do trabalho da mãe (durante a gravidez) e da escola ou creche da criança após o nascimento. Adicionalmente, outras condições importantes relacionadas à gravidez e ao período neonatal, como presença de consumo de álcool pela mãe, ganho de peso materno durante a gestação, prematuridade, e peso ao nascimento da criança, também foram inquiridas. Por último, a exploração da exposição ocupacional materna durante a gravidez e da exposição a poluentes troposféricos, os quais

foram sistematicamente avaliados através de estações automáticas medidoras da CETESB distribuídas na Região Metropolitana de São Paulo,⁵⁷ reforçam a originalidade e a relevância do estudo.

Durante a gravidez, os fatores de risco para AIJ que se destacaram foram fumo fetal e exposição ocupacional materna. O tabagismo materno e seus efeitos têm sido atribuídos a alterações teciduais e vasculares (vasoconstrição) sofridas pela placenta e à transferência placentária direta de alguns dos 9.600 produtos químicos presentes na fumaça do tabaco, como nicotina, CO, benzeno e alcatrão.^{29,59} Outros estudos também demonstraram uma associação entre o tabagismo materno durante a gestação e a metilação do DNA.⁶⁰⁻⁶³ No entanto, estudos anteriores que evidenciaram a associação entre o início da AIJ e a exposição ao tabaco durante a gravidez permanecem controversos.^{41-43,64} Diferentemente de nossos achados, Shenoi e cols., em dois estudos caso-controles, publicados recentemente, não evidenciaram associação entre AIJ e tabagismo materno durante a gestação.^{42,43} Entretanto, em 2005, Jaakkola e Gissler avaliaram a influência do tabagismo materno durante a gravidez e o risco de desenvolver poli-artropatia inflamatória crônica, especialmente AIJ nos primeiros sete anos de vida. Foi observada uma taxa de poli-artropatia inflamatória crônica e AIJ duas e três vezes superiores, respectivamente, em crianças cujas mães fumaram mais de 10 cigarros por dia durante a gravidez, embora o efeito fosse limitado para meninas.⁴¹ Nossos resultados assemelham-se ao estudo de Jaakkola, demonstrando que a exposição à fumaça do tabaco durante a gravidez aumentou o risco de AIJ anos depois.

Inesperadamente, observamos uma associação negativa entre o fato de a mãe trabalhar no período gestacional e o diagnóstico de AIJ. Porém, dentre as mães que trabalharam, a exposição ocupacional, principalmente daquelas que foram expostas a pó de giz, produtos de limpeza, poeira de costura e vapores voláteis, apresentou uma associação positiva. Na literatura, a exposição ocupacional materna tem recebido pouca atenção nas últimas décadas, e essa questão não havia sido estudada anteriormente na AIJ. Alguns estudos observaram uma associação positiva entre exposição ocupacional materna e outras doenças em crianças como leucemia,^{65,66} linfoma não-Hodgkin⁶⁵ e DMJ,¹⁹ apresentando, este último estudo, um risco aumentado em 35 vezes.

Além disso, observamos que o ganho de peso ideal da mãe durante a gravidez foi um fator protetor para AIJ. Similarmente, Shenoi e cols, em estudo caso-controle, evidenciaram a obesidade durante o período gestacional como um importante fator de risco para AIJ.⁴³ No entanto, ainda serão necessários mais estudos para esclarecer esta associação.

Em nossa análise acerca do período desde o nascimento até o diagnóstico da AIJ, a influência do tabagismo passivo permaneceu relevante. Na AR, esta associação tem sido melhor estudada.^{29,35,36,39} O tabagismo e outros agentes pró-inflamatórios inaláveis podem ter um papel na estimulação da citrulinização de proteínas nas células pulmonares, mediada pela enzima peptidilarginina desiminase e, provavelmente, podem induzir a formação de auto-anticorpos.²⁹ Em indivíduos geneticamente predispostos, a citrulinização de proteína

pode apresentar um risco potencial de produção de anti-ccp,^{29,67} porém estes resultados ainda não foram estudados na população juvenil.

Estudos avaliando o efeito da exposição à poluição troposférica em doenças auto-imunes reumatológicas aumentaram na última década, principalmente em adultos.^{50-52,68-70} Porém, em doenças reumatológicas pediátricas, essa avaliação foi raramente realizada.^{18,19,53,54,71,72} Zeff e cols encontraram um alto risco de desenvolvimento de AIJ em crianças menores de cinco anos associadas a altas concentrações de PM_{2,5} e condições de ar estagnado nos 14 dias anteriores ao diagnóstico de AIJ,⁵³ diferentemente do nosso estudo que avaliou influência da exposição aos poluentes troposféricos a longo prazo. De modo similar ao demonstrado no nosso estudo, De Roos e cols evidenciaram uma associação positiva entre AR e níveis de ozônio cinco anos anteriores ao diagnóstico.⁵² Uma possível explicação para esta associação foi a possibilidade do ozônio em contribuir através do estresse oxidativo para a indução da inflamação sistêmica, podendo alterar a metilação ou os locais de ligação à proteína no DNA, gerando auto-antígenos que podem levar à auto-imunidade.⁷³⁻⁷⁵ Zeff e cols, em um estudo multicêntrico posterior, avaliaram a exposição de curto prazo e encontraram associações positivas, porém não estatisticamente significantes entre a exposição a PM_{2,5} e o risco aumentado de AIJ sistêmica,⁵⁴ em contraste com o presente estudo, que fez uma análise de longo prazo de fatores ambientais inalatórios e no qual a exposição ao ozônio no segundo ano de vida foi identificado como único fator de risco para AIJ sistêmica.

Interessantemente, no que concerne ao período pós-natal até o diagnóstico da doença, a única associação negativa com o desenvolvimento da AIJ observado foi o fato de frequentar creche e/ou escola. Shenoi e cols também avaliaram esta característica, cujo resultado não evidenciou associação significativa.⁴³ De fato, tal como a associação negativa entre o trabalho materno e o diagnóstico da AIJ durante a gravidez, essa informação deve ser interpretada com cautela, e mais estudos serão necessários para esclarecer esse ponto.

A principal limitação do presente estudo foi o fato da avaliação da poluição *indoor* ter sido baseada apenas na exposição à fumaça do tabaco, uma vez que não foram questionados sobre poeira domiciliar e quais combustíveis eram usados nos fogões domésticos (gás, lenha, carvão). Outra limitação é o tamanho da população estudada, porém isso se justifica pelos critérios de inclusão restritos.

Dessa forma, o tabagismo passivo (seja intraútero ou após o nascimento) destacou-se como um importante fator de risco para a AIJ. Além disso, a exposição ao ozônio no segundo ano de vida e a exposição ocupacional materna também foram fatores de risco relevantes, podendo-se inferir que a AIJ é mais uma doença a ser incluída entre os problemas de saúde pública gerados pela exposição aos poluentes inalatórios.

6. CONCLUSÕES

Ao final do estudo, foi possível estabelecer algumas relações entre exposição a poluentes inalatórios e AIJ:

- Poluentes inalatórios mostraram-se como fator de risco para o desenvolvimento de artrite idiopática juvenil.
- Dentre os poluentes atmosféricos estudados, a exposição ao ozônio no segundo ano de vida mostrou-se como fator de risco para o desenvolvimento da AIJ em pacientes residentes na RMSP.
- A exposição à fumaça do tabaco, seja ela ativa por parte da mãe do paciente ou de forma passiva (materna, fetal e pelo paciente pós-nascimento), se destacou como fator de risco importante em todos os períodos avaliados para o desenvolvimento da AIJ.
- Apesar do fato da mãe trabalhar durante a gravidez se apresentar como um fator protetor, a exposição ocupacional materna inalatória a poeira fina e substâncias voláteis, demonstrou ser fator de risco relevante para o desenvolvimento de AIJ.
- A exposição a fontes fixas emissoras de poluentes inaláveis até 500 metros dos locais de moradia/ trabalho/ creche/ escola tanto da mãe durante o período gestacional quanto da criança após o nascimento até o diagnóstico de AIJ não mostraram associação com a doença.

- Exposição ao ozônio após o nascimento foi o único fator de risco para AIJ forma sistêmica, enquanto nas outras formas de AIJ os fatores de risco foram semelhantes aos observados no grupo total.

ANEXOS

I - QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CASOS E CONTROLES

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA SOBRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

DATA DA ENTREVISTA_____

Nome do Paciente:.....

Sexo:..... Data de Nascimento:...../...../.....

Responsável Legal:.....

Grau de Parentesco:..... Data de nascimento da mãe

Início dos sintomas de AIJ (para casos):

Data do diagnóstico de AIJ (para casos):

Endereço atual de moradia: nº.....

Complemento:..... Bairro:.....

Cidade:.....

CEP:..... Telefone:.....

Tempo que mora nesse endereço:.....

QUESTIONÁRIO SOCIO ECONOMICO

Grau de escolaridade (pai ou mãe)

Numero de itens no domicilio:

- TV
- DVD
- RADIO
- BANHEIRO
- EMPREGADA MENSALISTA
- MAQUINA DE LAVAR
- GELADEIRA
- FREEZER

INFORMAÇÕES SOBRE 1 ANO ANTES DA GRAVIDEZ
--

1 ano antes de engravidar vocês moravam no mesmo endereço de toda a gravidez? () Sim () Não

Se NÃO, qual era o endereço?
 nº..... Complemento:..... Bairro:.....
 Cidade:..... CEP:.....

A1) Um ano antes da gravidez havia o uso de cigarros?

Pela mãe da criança () Não () Sim – quantos cigarros por dia?

Pelo pai da criança () Não () Sim – quantos cigarros por dia?

Por outra pessoa que morava na casa () Não () Sim – quantos cigarros por dia?

A2) Um ano antes da gravidez a mãe trabalhava? () Não

() Sim – Que ramo de atividade?

- Qual o local / endereço do local de trabalho

.....
 Existia a uma distância de 5 quadras (mais ou menos 500m) de seu trabalho:

- Fábrica, indústria ou pedreira () Não () Sim – neste caso, sabe o tipo de fábrica / o que produzia?/ a que distância? (metros ou quadras)?

.....
 . Posto de gasolina () Não () Sim – a que distância aproximadamente

Tomava alguma condução para ir até o trabalho?

Ônibus ☐ Perua ☐ Metrô ☐ Van ☐ a Pé ☐

Sabe número ou nome do ônibus ?.....

Sabe por quais avenidas ou ruas de grande movimento passava?

.....
 Tempo dentro do transporte:.....

Tempo para chegar no trabalho.....

Quantas horas passava no local do trabalho?.....

No trabalho havia contato com: () tintas () vernizes () pedreira

() poeira de demolição () fábrica de baterias () metalúrgica () fábrica de lâmpadas fluorescentes () poeira de costura ou tecelagem

A3) Um ano antes da gravidez o Pai trabalhava? () Não

() Sim – Que ramo de atividade?

- Havia contato com: () tintas () vernizes () poeira de demolição

() pedreira () fábrica de baterias () metalúrgica () fábrica de lâmpadas fluorescentes?

<p>INFORMAÇÕES SOBRE A GRAVIDEZ</p>
--

A) Quando soube da gravidez de seu filho (a) vocês moravam nesse mesmo endereço da gravidez inteira? () Sim () Não

B) Se NÃO, qual era o endereço?

.....

nº..... Complemento:..... Bairro:.....

Cidade:..... CEP:.....

A1) Nesse endereço, do início da gravidez, existia a uma distância de 5 quadras (mais ou menos 500m):

- Fábrica, indústria ou pedreira () Não () Sim – neste caso, sabe o tipo de fábrica / o que produzia?/ a que distância? (metros ou quadras)?

.....

.

- Posto de gasolina () Não () Sim – a que distância aproximadamente

DURANTE TODA A GRAVIDEZ morou em outro endereço? () Não () Sim – neste caso qual(is) endereço(s)

1).....

.....bairro.....CEP.....

2).....

.....bairro.....CEP.....

A2) Nos endereços em que você morou durante a gravidez, existia a uma distância de 5 quadras (mais ou menos 500m) de sua moradia:

- Fábrica, indústria ou pedreira () Não () Sim – neste caso, sabe o tipo de fábrica / o que produzia?/ a que distância? (metros ou quadras)?
.....
- Posto de gasolina () Não
() Sim – a que distância aproximadamente

A3) Durante a gravidez havia o uso de cigarros?

- Pela mãe da criança () Não () Sim – quantos cigarros por dia? .
- Pelo pai da criança () Não () Sim – quantos cigarros por dia? .
- Por outra pessoa que morava na casa () Não () Sim – quantos cigarros por dia?

A4) Sobre a gravidez

- Ganho de peso da mãe na gravidez:
- Consumo de álcool:
- Idade gestacional..... (prematureo sim..... não.....)
- Peso do filho ao nascer.....

A5) Durante a gravidez a Mãe trabalhava?

() Não

() Sim – Que ramo de atividade?

.....

Qual o local / endereço do local de trabalho

.....

. Existia a uma distância de 5 quadras (mais ou menos 500m) de seu trabalho:

- Fábrica, indústria ou pedreira () Não () Sim – neste caso, sabe o tipo de fábrica / o que produzia?/ a que distância? (metros ou quadras)?
.....
- Posto de gasolina () Não
() Sim – a que distância aproximadamente

Tomava alguma condução para ir até o trabalho?

Ônibus ☐ Perua ☐ Metrô ☐ Van ☐ a Pé ☐

Sabe número ou nome do ônibus ?.....

Sabe por quais avenidas ou ruas de grande movimento passava?

.....

. Tempo dentro do transporte:.....

Tempo para chegar no trabalho.....

Quantas horas passava no local do trabalho?.....

No trabalho havia contato com: () tintas () vernizes () pedreira

() poeira de demolição () fábrica de baterias () metalúrgica

() fábrica de lâmpadas fluorescentes () poeira de costura ou tecelagem

A6) Durante a gravidez o **Pai trabalhava**? () Não

() Sim

Que ramo de atividade?

.....

No trabalho havia contato com: () tintas () vernizes () pedreira

() poeira de demolição () fábrica de baterias () metalúrgica

() fábrica de lâmpadas fluorescentes () poeira de costura ou tecelagem

DEPOIS DO NASCIMENTO ATÉ HOJE

C) Vocês moravam em endereço diferente do endereço em que moraram durante a gravidez? () Não

() Sim – qual(is) endereço(/)bairro(s)?

1).....

bairro.....CEP.....

2).....

bairro..... CEP.....

3).....

bairro.....CEP.....

C1) A seguir informe (para cada endereço diferente depois do nascimento até HOJE) se existia a uma distância de 5 quadras (mais ou menos 500 m) de sua moradia:

- Fábrica, indústria ou pedreira () Não () Sim – neste caso, sabe o tipo de fábrica / o que produzia? a que distância? (metros ou quadras)

Endereço1

Endereço2

Endereço 3

- Posto de gasolina () Não () Sim – a que distância aproximadamente?

Endereço1

Endereço2

Endereço 3

C2) Depois do nascimento até HOJE havia o uso de cigarros?

- Pela mãe da criança () Não () Sim – quantos cigarros por dia?
- Pelo pai da criança () Não () Sim – quantos cigarros por dia?
- Por outra pessoa que morava na casa () Não () Sim – quantos cigarros por dia?

C3) Depois do nascimento até HOJE, a mãe trabalhava? () Não ()

Sim – Que ramo de atividade?

.....

Qual o local / endereço do local de trabalho

Quantas horas passava no local do trabalho?.....

Havia contato com: () tintas () vernizes () pedreira () poeira de demolição () fábrica de baterias () metalúrgica () fábrica de lâmpadas fluorescentes? () POEIRA SUSPENSA

C4) Depois do nascimento até HOJE, o pai trabalhava? () Não

() Sim – Que ramo de atividade?

Qual o local / endereço do local de trabalho

Quantas horas passava no local do trabalho?.....

Havia contato com: () tintas () vernizes () pedreira () poeira de
demolição () fábrica de baterias () metalúrgica () fábrica de lâmpadas
fluorescentes?

C5) Depois do nascimento até HOJE o/a paciente estudava ou Ficava em Creche?

() Não

() Sim

Se SIM :

1ª) Nome:.....

Endereço da Escola ou Creche:.....

Bairro:.....Cidade:.....CEP:.....

Permaneceu nessa escola /creche por quanto tempo?

Quantas horas passava na escola / creche por dia?

Tomava alguma condução para ir até a escola/creche?

Ônibus ☐ Perua Escolar ☐ Metrô ☐ Van ☐ a Pé ☐

Sabe número ou nome do ônibus ?.....

Sabe por quais avenidas ou ruas de grande movimento passava?

Tempo dentro do transporte:.....

Tempo para chegar na escola/creche.....

2ª) Nome:.....

Endereço da Escola ou Creche:.....

Bairro:.....Cidade:..... CEP.....

Permaneceu nessa escola /creche por quanto tempo?

Quantas horas passava na escola / creche por dia?

Tomava alguma condução para ir até a escola/creche?

Ônibus ☐ Perua Escolar ☐ Metrô ☐ Van ☐ a Pé ☐

Sabe número ou nome do ônibus ?.....

Sabe por quais avenidas ou ruas de grande movimento passava?

Tempo dentro do transporte:.....

Tempo para chegar na escola/creche.....

3ª) Nome:.....

Endereço da Escola ou Creche:.....

Bairro:.....Cidade:.....CEP:.....

Permaneceu nessa escola /creche por quanto tempo?

Quantas horas passava na escola / creche por dia?

Tomava alguma condução para ir até a escola/creche?

Ônibus ☐ Perua Escolar ☐ Metrô ☐ Van ☐ a Pé ☐

Sabe número ou nome do ônibus ?.....

Sabe por quais avenidas ou ruas de grande movimento passava?

Tempo dentro do transporte:.....

Tempo para chegar na escola/creche.....

4ª) Nome:.....

Endereço da Escola ou Creche:.....

Bairro:.....Cidade:.....CEP:.....

Permaneceu nessa escola /creche por quanto tempo?

Quantas horas passava na escola / creche por dia?

Tomava alguma condução para ir até a escola/creche?

Ônibus ☐ Perua Escolar ☐ Metrô ☐ Van ☐ a Pé ☐

Sabe número ou nome do ônibus ?.....

Sabe por quais avenidas ou ruas de grande movimento passava?

Tempo dentro do transporte:.....

Tempo para chegar na escola/creche.....

Existia a uma distância de 5 quadras (mais ou menos 500m) da escola ou creche:

Fábrica, indústria ou pedreira () Não () Sim – neste caso, sabe o tipo de fábrica / o que produzia?/ a que distância? (metros ou quadras)?

- Escola 1
- Escola 2.....
- Escola 3.....
- Escola 4.....

Posto de gasolina () Não () Sim – a que distância aproximadamente?

- Escola 1

- Escola 2.....
- Escola 3.....
- Escola 4.....

No período fora da Escola/creche permanecia em casa?

SIM ☐ NÃO ☐

Se NÃO. Ficava no bairro, próxima a moradia?

SIM ☐ NÃO ☐

Se NÃO. Qual local onde ficava e por quais ruas de grande movimento de veículos passava? O QUE HAVIA NAS PROXIMIDADES?

.....

.....

.....

.....

II – TERMO DE CONSENTIMENTO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO: Avaliação da influência da poluição atmosférica sobre crianças e adolescentes portadores de doenças auto-imunes

1. PESQUISADOR: 1. Dra Camila Maria Paiva França e 2. Dra Sylvia Costa Lima Farhat

CARGO/FUNÇÃO: 1 Doutoranda de Pediatria – FMUSP e 2 SCUT e Grupo de estudo de Poluição Ambiental Pediátrica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 57765 (Dra Sylvia)

UNIDADE DO HCFMUSP: 1Unidade de Reumatologia /2Serviço de Consultas de Urgência e Triagem

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA - 4 anos (fevereiro de 2012 a maio de 2015).

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença articular mais frequente na infância, inflamatória crônica de origem desconhecida, que envolve primariamente as articulações. Existem algumas suposições de que processos infecciosos, trauma físico, estresse psicológico, predisposição genética e condições ambientais podem desencadear a AIJ. Queremos verificar com esse estudo se a poluição do ar é um dos fatores de risco para a AIJ. A exposição à poluição do ar causa problemas nas vias respiratórias e na via cardio-circulatória. Sabe-se que a poluição do ar age piorando a inflamação nessas vias. A poluição do ar pode piorar a inflamação no organismo todo, mas ainda não se conhece como a poluição do ar pode afetar as doenças inflamatórias crônicas. Assim esse estudo tem como objetivo avaliar a influência da poluição atmosférica como fator de risco na Artrite Idiopática Juvenil nos pacientes que moram na região metropolitana de São Paulo acompanhados no ambulatório da Reumatologia do ICr – HC-FMUSP num período de 5 anos.

Para esse estudo, serão coletados dados, na data da consulta ou por telefone, sobre local de moradia, local da escola onde estuda ou local de trabalho, atuais e na época do diagnóstico de AIJ (para os casos), além do tempo de permanência nesses locais.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros – Não se aplica

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – apenas dados de prontuários e informações de questionários

- 4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3- Não se aplica
- 5 – Benefícios para o participante: Não há benefício direto para o participante. Ao final do estudo poderão ser melhor esclarecidos os efeitos da poluição do ar sobre doenças crônicas inflamatórias
- 6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar - Não se aplica
- 7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são **Dra Camila França** e **Dra Sylvia CL Farhat** que podem ser encontradas no endereço **Rua Eneas de Carvalho Aguiar 627** Telefone(s) 26618563 e 30698703. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br
- 8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;
- 10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da influência da poluição atmosférica sobre crianças e adolescentes portadores de doenças auto-imunes”. Eu discuti com a Dra Camila França ou Dra Sylvia CL Farhat e Dra Adriana Sallum sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____/____/____

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

---Assinatura da testemunha

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

REFERÊNCIAS

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–2.
2. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 903–7.
3. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 30–7.
4. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 3085–92.
5. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic Arthritis in Children: A Review of Clinical Presentation and Treatment. *Int J Inflam*. 2012; 2012: 271569. doi: 10.1155/2012/271569.
6. Pascual V, Allantaz F, Patel P, Palucka AK, Chaussabel D, Banchereau J. How the study of children with rheumatic diseases identified interferon- α and interleukin-1 as novel therapeutic targets. *Immunological Reviews*. 2008; 223: 39–59.
7. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2009; 21(5): 533–7.
8. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Practice and Research*. 2009; 23 (5): 655–64.

9. Ozen S, Hoffman MH, Frenkel J, Kastner D. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases; Bethesda, USA; 2005. *Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65: 961–4.
10. Utell MJ, Samet JM, Bates DV, Becklake MR, Dockery DW, Leaderer BP, Mauderly JL, Speizer FE. Air pollution and health. Report on a Symposium. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1988; 10: 1065-8.
11. World Health Organization. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO website [Internet]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/air-qualityguidelines.-global-update-2005.-particulate-matter-ozone-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide>
12. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clinical Science*. 2008; 115: 175-87.
13. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC Jr, Whitsel L, Kaufman JD. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121(21): 2331-78.
14. Ibaldo-Mulli A, Stieber J, Wichmann He, Koenig W, Peters A. Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *Am J Public Health*. 2001; 91: 571–7.
15. Morishita M, Thompson KC, Brook RD. Understanding Air Pollution and Cardiovascular Diseases: Is It Preventable? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015; 9(6): 30.
16. Farhat SC, Mauad T. Poluição Ambiental In: Ferreira C, Carneiro MTRC. *Doenças Pulmonares em Pediatria*. São Paulo: Ed Atheneu; 2014. p. 465-78.
17. Farhat SC, Paulo RLP, Shimoda TM, Conceição, GMS, Lin CA, Braga ALF, Warth MPN. Saldiva PHN. Effect of air pollution on pediatric respiratory emergency room visits and hospital admissions. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(2): 227-35.

18. Farhat SC, Silva CA, Orione MA, Campos LM, Sallum AM, Braga AL. Air pollution in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Autoimmun Rev.* 2011; 11(1): 14-21.
19. Orione MA, Silva CA, Sallum AME, Campos LMA, Omori CH, Braga AL, Farhat SC. Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy. *Arthritis Care & Research.* 2014; 76: 1571-5.
20. Peters A, Frohlich M, Doring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J.* 2001; 22: 1198–204.
21. Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 221-8.
22. Ritz SA. Air pollution as a potential contributor to the 'epidemic' of autoimmune disease. *Med Hypotheses.* 2010; 74: 110-7.
23. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 405–9.
24. Korten I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev.* 2016. [Epub ahead of print]
25. Salvi S. Health effects of ambient air pollution in children. *Paediatric Resp Reviews.* 2007; 8: 275-80.
26. Veras MM, Caldini EG, Dolhnikoff M, Saldiva PH. Air pollution and effects on reproductive-system functions globally with particular emphasis on the Brazilian population. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2010; 13: 1-15.
27. Costenbader KH, Chang SC, De Vivo I, Plenge R, Karlson EW. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 R52.

28. Yamamoto T, Takano N, Ishiwata K, Suematsu M. Carbon monoxide stimulates global protein methylation via its inhibitory action on cystathionine β -synthase. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48: 96-100.
29. Anderson R, Meyer PWA, Ally MM, Tikly M. Smoking and air pollution as pro-inflammatory triggers for the development of rheumatoid arthritis. *Nicotine Tob Res.* 2016; 18(7): 1556-65.
30. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010; 34: 258-65.
31. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 934–9.
32. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 319-24.
33. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 732–5.
34. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H, Momohara S. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008; 47: 1317–22.
35. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(2): R61.
36. Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, Costenbader KH. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 54-60.
37. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 49-54.
38. Van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, Huizinga TW, de Vries RR, Toes RE. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 425–32.

39. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 70-81.
40. Lee DM, Phillips R, Hagan EM, Chibnik LB, Costenbader KH, Schur PH. Quantifying anti-cyclic citrullinated peptide titres: clinical utility and association with tobacco exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 201-8.
41. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol*. 2005; 34: 664–71.
42. Shenoi S, Bell S, Wallace CA, Mueller BA. Juvenile Idiopathic Arthritis in relation to maternal prenatal smoking. *Arthritis Care & Research*. 2015; 67: 725-30.
43. Shenoi S, Shaffer ML, Wallace CA. Environmental risk factors and early-life exposures in juvenile idiopathic arthritis: a case-control study. *Arthritis Care & Research*. 2016; 68: 1186-94.
44. Rosenman KD, Moore-Fuller M, Reilly MJ. Connective tissue disease and silicosis. *Am J Ind Med*. 1999; 35: 375–81.
45. Steenland K, Sanderson W, Calvert GM. Kidney disease and arthritis in a cohort study of workers exposed to silica. *Epidemiology*. 2001; 12: 405–12.
46. Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med*. 2004; 61: 233–8.
47. Stolt P, Kallberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. The EIRA study group Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 582–6.
48. Turner S, Cherry N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup Environ Med*. 2000; 57: 443–7.

49. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1065–9.
50. Hart JE, Källberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, Klareskog L, Alfredsson L, Karlson EW. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 888-94.
51. Hart JE, Källberg H, Laden F, Costenbader KH, Yanosky JD, Klareskog L, Alfredsson L, Karlson EW. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013; 65(7): 1190-6.
52. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environmental Health Perspectives.* 2014; 122: 1075-80.
53. Zeft A.S, Prahalad S, Lefevre S, Clifford B, McNally B, Bohnsack J.F, Pope 3rd C.A. Juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution. *Clin and Exper Rheumat.* 2009; 27: 877-84.
54. Zeft AS, Prahalad S, Schneider R, Dedeoglu F, Weiss PF, Grom AA, Mix C, Pope Rd CA. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 946-52.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol Use and Your Health. Última revisão: 7 de novembro de 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>
56. Institute of Medicine. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines.* Washington DC: National Academy Press; 2009.
57. CETESB. Disponível em: http://www.cetesb.sp.gov.br/Ar/ar_automatica.asp
58. Bravo MA, Bell ML. Spatial heterogeneity of PM₁₀ and O₃ in São Paulo, Brazil, and implications for human health studies. *J Air Waste Manag Assoc.* 2011; 61(1): 69-77.
59. Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res.* 2008; 10: 267-78.

60. Breton CV, Siegmund KD, Joubert BR, Wang X, Qui W, Carey V, Nystad W, Håberg SE, Ober C, Nicolae D, Barnes KC, Martinez F, Liu A, Lemanske R, Strunk R, Weiss S, London S, Gilliland F, Raby B; Asthma BRIDGE consortium. Prenatal tobacco smoke exposure is associated with childhood DNA CpG methylation. *PLoS One* 2014; 9: e99716.
61. Joubert BR, Håberg SE, Nilsen RM, Wang X, Vollset SE, Murphy SK, Huang Z, Hoyo C, Midttun Ø, Cupul-Uicab LA, Ueland PM, Wu MC, Nystad W, Bell DA, Peddada SD, London SJ. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2012; 120: 1425–31.
62. Lee KW, Richmond R, Hu P, French L, Shin J, Bourdon C, Reischl E, Waldenberger M, Zeilinger S, Gaunt T, McArdle W, Ring S, Woodward G, Bouchard L, Gaudet D, Smith GD, Relton C, Paus T, Pausova Z. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ Health Perspect.* 2015; 123: 193–9.
63. Morales E, Vilahur N, Salas LA, Motta V, Fernandez MF, Murcia M, Llop S, Tardon A, Fernandez-Tardon G, Santa-Marina L, Gallastegui M, Bollati V, Estivill X, Olea N, Sunyer J, Bustamante M. Genome-wide DNA methylation study in human placenta identifies novel loci associated with maternal smoking during pregnancy. *Int J Epidemiol.* 2016; 45 (5): 1644–55.
64. Ellis JA, Ponsonby AL, Pezic A, Chavez RA, Allen RC, Akikusa JD, Munro JE. CLARITY: childhood arthritis risk factor identification study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012; 10: 37.
65. Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, Salvan A, Tozzi GA, Ranucci A, Legittimo P, Rondelli R, Bisanti L, Zambon P, Cannizzaro S, Kirchmayer U, Cocco P, Celentano E, Assennato G, Merlo DF, Mosciatti P, Minelli L, Cuttini M, Torregrossa V, Lagorio S, Haupt R, Risica S, Polichetti A; SETIL Working Group, Magnani C. Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to

- solvents and other agents: the SETIL Study. *Occup Environ Med.* 2013; 70: 648-55.
66. Zhou Y, Zhang S, Li Z, Zhu J, Bi Y, Bai Y, Wang H. Maternal benzene exposure during pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110466.
 67. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(6): 490–7.
 68. Bernatsky S, Smargiassi A, Barnabe C, Svenson LW, Brand A, Martin RV, Hudson M, Clarke AE, Fortin PR, van Donkelaar A, Edworthy S, Bélisle P, Joseph L. Fine particulate air pollution and systemic autoimmune rheumatic disease in two Canadian provinces. *Environmental Research.* 2016; 146: 85-91.
 69. Bernatsky S, Smargiassi A, Johnson M, Kaplan GG, Barnabe C, Svenson L, Brand A, Bertazzon S, Hudson M, Clarke AE, Fortin PR, Edworthy S, Bélisle P, Joseph L. Fine particulate air pollution, nitrogen dioxide, and systemic autoimmune rheumatic disease in Calgary, Alberta. *Environ Res.* 2015; 140: 474-8.
 70. Chang KH, Hsu CC, Muo CH, Hsu CY, Liu HC, Kao CH, Chen CY, Chang MY, Hsu YC. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. *Environ Int.* 2016; 94: 495-9.
 71. Vidotto JP, Pereira LA, Braga AL, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Martins LC, Farhat SC. Atmospheric pollution: influence on hospital admissions in paediatric rheumatic diseases. *Lupus.* 2012; 21: 526-33.
 72. Fernandes EC, Silva CA, Braga ALF, Sallum AM, Campos LM, Farhat SC. Exposure to air pollutants increased disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67: 1609-14.
 73. Farhat J, Farhat SC, Braga AL, Cocuzza M, Borba EF, Bonfá E, Silva CA. Ozone decreases sperm quality in systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016; 56: 212-9.

74. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Samoli E, Medina S, Anderson HR, Niciu EM, Wichmann HE, Kriz B, Kosnik M, Skorkovsky J, Vonk JM, Dörtbudak Z. Acute effects of ozone on mortality from the air pollution and health: a European approach project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 15: 1080–7.
75. Watkinson WP, Campen MJ, Nolan JP, Costa DL. Cardiovascular and systemic responses to inhaled pollutants in rodents: effects of ozone and particulate matter. *Environ Health Perspect*. 2001, 109: 539–46.