CLARISSA CARVALHO DE MIRANDA VALÕES

A influência de fatores ambientais sobre a dermatomiosite juvenil, curso e refratariedade ao tratamento

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Adriana Maluf Elias Sallum

São Paulo

2022

CLARISSA CARVALHO DE MIRANDA VALÕES

A influência de fatores ambientais sobre a dermatomiosite juvenil, curso e refratariedade ao tratamento

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Adriana Maluf Elias Sallum

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Valões, Clarissa Carvalho de Miranda
A influência de fatores ambientais sobre a dermatomiosite juvenil, curso e refratariedade ao tratamento / Clarissa Carvalho de Miranda Valões. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientadora: Adriana Maluf Elias Sallum.

Descritores: 1.Dermatomiosite 2.Poluição por fumaça de tabaco 3.Exposição ocupacional 4.Poluição do ar 5.Tratamento 6.Doença ambiental

USP/FM/DBD-297/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Às minhas amadas filhas, Clara e Joana e ao meu esposo Arlindo, que são minha força e meu refrigério.

Aos meus pais, Edma e Antonio, que sempre acreditaram em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por ter me proporcionado saúde e paz em meio às turbulências dessa jornada.

Aos meus pais, Edma e Antonio, por me proporcionarem sempre o melhor, um lar saudável com conforto e segurança. Agradeço a Deus a vida dos dois, que sempre apoiaram minhas escolhas, sempre foram exemplo de persistência e dedicação. Agradeço por me ensinarem diariamente que o aprendizado é trabalho para uma vida inteira e não existem atalhos.

À Clara e Joana, minhas amadas filhas, por manterem meus pés no chão e me lembrarem todos os dias qual é a minha função mais importante.

Ao meu esposo Arlindo pela paciência, compreensão e apoio em todas as etapas da nossa vida.

Agradeço às minhas irmãs que sempre foram companheiras e motivo de grande alegria.

À Dra. Adriana Maluf Elias pela orientação, paciência, apoio e por trazer tranquilidade a cada uma das fases da elaboração desse trabalho. Agradeço imensamente a confiança depositada em mim, por todo o carinho e exemplo de ética, profissionalismo, empatia e dedicação ao trabalho e à família.

À Dra. Sylvia Costa Lima Farhat pela confiança, pelas orientações e ensinamentos em todas as fases do trabalho, por compartilhar os conhecimentos de estatística e de poluição, pela paciência e pelo exemplo de dedicação à pesquisa e à família.

Ao Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, meu querido e eterno chefe, por ter me apresentado à Reumatologia Pediátrica e me proporcionado tantas oportunidades de aprendizado e de pesquisa. Agradeço todo o incentivo antes mesmo de eu optar pela reumatologia. Serei eternamente grata por ter aberto tantas portas mesmo tão distante fisicamente. Obrigada por ser exemplo de dedicação e carinho com os pacientes.

À minha querida “família reumato-ICr” e minhas eternas chefes: Dra. Katia, Dra. Nádia, Dra. Lúcia, exemplos de profissionalismo, empatia e comprometimento com a saúde dos pacientes e com o exercício da medicina baseada na melhor evidência. Agradeço a contribuição que cada uma teve na minha formação.

Às amigas Glaucia e Juliana, que dividiram comigo os anos de formação em reumatologia pediátrica, agradeço o ombro amigo e as palavras de incentivo. Agradeço à amiga Verena pela paciência em me ouvir.

À Mariza por sempre ajudar com as pesquisas bibliográficas.

Aos familiares dos pacientes pela confiança depositada em mim no cuidado dos seus filhos.

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 Annelise 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 E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO 1

2. OBJETIVOS..... 10

2.1. Geral..... 11

2.2. Específico..... 11

3. METODOLOGIA..... 12

3.1. Tipo de Estudo..... 13

3.2. População de Estudo..... 13

3.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 16

3.4. Aprovação pelo Comitê de Ética..... 16

3.5. Avaliação da Exposição aos Poluentes Atmosféricos..... 16

3.6. Questionário Estruturado..... 17

3.7. Análise Estatística..... 18

4. RESULTADOS..... 21

4.1. Análise entre Grupo DMJ *versus* Grupo Controle..... 23

4.2. Análise entre Monocíclico *versus* Policíclico e Crônico 30

4.3. Análise entre Refratários *versus* Não Refratários 35

5. DISCUSSÃO..... 41

6. CONCLUSÕES..... 48

7. REFERÊNCIAS..... 50

8. APÊNDICES..... 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu g/m^3$=	Microgramas por metro cúbico
µm=	Micrometro
AIJ=	Artrite Idiopática Juvenil
CARRA=	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CETESB=	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CMAS=	Childhood Myositis Assessment Scale
CO=	Monóxido de carbono
CONAMA=	Conselho Nacional do Meio Ambiente
DM=	Dermatomiosite
DMJ=	Dermatomiosite juvenil
DP=	Desvio Padrão
HC-FMUSP=	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HFC=	Hidrofluorcarbonetos
HLA=	Antígeno Leucocitário Humano
IC=	Intervalo de Confiança
LES=	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MHC-I=	Complexo Principal de Histocompatibilidade tipo 1
MIIJ=	Miopatias Inflamatórias Idiopáticas Juvenis
MMT-8=	Manual Muscle Testing
MYOGEN=	Consórcio Internacional de Genética em Miosite
NO_2=	Dióxido de nitrogênio
O_3=	Ozônio

OR= *Odds Ratio* (razão de probabilidade)

PCVC= Poluentes Climáticos de Vida Curta

PGA= Physician's Global Assessment

PMJ= Polimiosite Juvenil

PM_{10}= Material Particulado

Ppm= Partículas por milhão

RMSP= Região Metropolitana de São Paulo

SO_2= Dióxido de enxofre

UV= Ultra-violeta

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados demográficos dos grupos monocíclico, policíclico/crônico e controle..... 22

Tabela 2- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo com DMJ..... 26

Tabela 3- Segunda etapa da análise multivariada nos modelos de regressão logística com os poluentes troposféricos que apresentaram diferença estatística na análise multivariada anterior apresentada na Tabela 2 durante a gestação no grupo com DMJ..... 27

Tabela 4- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos no quinto ano de vida no grupo com DMJ..... 28

Tabela 5- Análise multivariada nos modelos de regressão logística no grupo com DMJ..... 29

Tabela 6- Análise multivariada final nos modelos de regressão logística no grupo com DMJ..... 30

Tabela 7- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo com curso monocíclico..... 32

Tabela 8- Análise multivariada nos modelos de regressão logística no grupo com DMJ subtipo monocíclico..... 33

Tabela 9- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos um e dois anos antes do diagnóstico da doença e um e dois anos após o diagnóstico da doença no grupo de pacientes do curso monocíclico..... 34

Tabela 10- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação

no grupo de pacientes refratários ao tratamento..... 38

Tabela 11- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos um e dois anos antes do diagnóstico da doença e um e dois anos após o diagnóstico da doença no grupo de pacientes refratários ao tratamento..... 40

Resumo

Valões CCM. *A influência de fatores ambientais sobre a Dermatomiosite Juvenil, seu curso e a refratariedade ao tratamento* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Objetivo: Avaliar a influência de fatores ambientais sobre a DMJ, seu curso e refratariedade ao tratamento. **Métodos:** Caso-controle com 35 pacientes seguidos em um hospital terciário. Todos os participantes residiam na região metropolitana de São Paulo. Foram classificados de acordo com o curso da doença em monocíclico, policíclio ou crônicos e se foram refratários ou não ao tratamento. A concentração diária dos poluentes (material particulado, dióxido de enxofre, dióxido de nitrogênio, ozônio e monóxido de carbono) foram fornecidos pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Os dados dos participantes foram obtidos por preenchimento de questionário. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética. **Resultados:** Quinze pacientes tinham curso monocíclio e 19 curso policíclico/crônico. Dezoito pacientes foram refratários ao tratamento. A exposição ocupacional materna a um dos agentes inaláveis (OR=17,88; IC 95% 2,15-148,16, p=0,01) e a exposição ao O3 no quinto ano de vida (terceiro tercil >86,28µg/m3; OR=6,53, IC95% 1,60-26,77, p=0,01) foram fatores de risco para DMJ na análise multivariada nos modelos de regressão logística. A presença de fábricas/pedreiras a uma distância entre 200-500 metros das creches/escolas foi um fator protetor para a doença. A exposição aos poluentes atmosféricos/ fumaça do cigarro/ outras fontes emissoras de poluentes inalatórios nos locais de moradia e trabalho da mãe no período gestacional não foi associada à DMJ, nem ao curso da doença e refratariedade ao tratamento. **Conclusão:** A exposição materna aos poluentes ocupacionais durante a gestação e a exposição ao O3 no quinto ano de vida foram fatores de risco para DMJ.

Descritores: Dermatomiosite; Poluição por fumaça de Tabaco; Exposição ocupacional; Poluição do ar; Tratamento; Doença ambiental.

Abstract

Valões CCM. *The influence of environmental factors related to Juvenile Dermatomyositis (JDM), its course and refractoriness to treatment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Objective: To evaluate the influence of environmental factors relating to JDM, its course and refractoriness to treatment. **Methods:** A case-control study with 35 patients followed up at a tertiary hospital. All resided São Paulo. They were classified according to monocyclic, polycyclic or chronic disease courses and refractoriness to treatment. The daily concentrations of pollutants (inhalable particulate matter-PM10, sulfur dioxide-SO2, nitrogen dioxide-NO2, ozone-O3 and carbon monoxide-CO) were provided by the Environmental Company of São Paulo. Data from the population were obtained through a questionnaire. The study was approved by the Ethics Committee. **Results:** Fifteen patients had monocyclic course, and 19 polycyclic/chronic courses. Eighteen patients were refractory to treatment. Occupational exposure to one of the inhalable agents (OR=17.88; IC 95% 2.15-148.16, p=0.01) and exposure to O3 in the fifth year of life (third tertile >86.28µg/m3; OR=6.53, IC95% 1.60-26.77, p=0.01) were a risk factors for JDM in the multivariate logistic regression model. The presence of a factory/quarry at a distance between 200-500 meters from daycare/school (OR=0.22; IC 95% 0.06-0.77; p=0.02) was a protective factor in the same analysis. Exposure to air pollutants/cigarette smoke/sources of inhalable pollutants in the mother's places of residence and work during the gestational period were not associated with JDM. Maternal exposure to occupational pollutants during pregnancy was not associated with disease course and treatment refractoriness. **Conclusion:** Risk factors for JDM were maternal occupational exposure and exposure to O3 in the fifth year of life.

Descriptors: Dermatomyositis; Tobacco smoking pollution; Occupational exposure; Air pollution; Treatment; Environmental illness; Chronic disease.

1. INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis (MIIJ) são doenças autoimunes inflamatórias adquiridas do sistema músculo-esquelético. Podem ser agrupadas em subgrupos menores e mais homogêneos de doenças inflamatórias que compartilham fenótipos clínicos, alterações histopatológicas, perfis sorológicos, características demográficas e respostas à terapia semelhantes[1,2]. As MIIJ podem ser classificadas em: dermatomiosite juvenil (DMJ), polimiosite juvenil (PMJ), miosite por sobreposição e dermatomiosite juvenil amiopática[3].

A DMJ é a miopatia inflamatória mais comum da infância[4], correspondendo a 80% dos casos de MIIJ[3] e 94,2% numa coorte brasileira[5]. Alguns estudos relatam uma incidência de DMJ isolada ou associada a PMJ variando de 2,5 a 5,1/milhão/ano[6,7], Existe um predomínio no sexo feminino na proporção de 2:1. Dos pacientes com dermatomiosite (DM), 12 a 20% têm o início da doença na infância. O padrão de acometimento é bimodal, com maiores incidências entre os 2 e 5 anos de idade e na adolescência, entre 12 e 13 anos de idade[8].

Os mecanismos patológicos da maioria das doenças imunomediadas estão relacionados à inflamação crônica de órgãos, que pode ser causada por interações entre fatores genéticos e ambientais[9,10]. A ativação imune em tais doenças geralmente envolve mecanismos inatos e adaptativos, bem como outros mecanismos não imunes; no entanto, os detalhes e a interações dessas diferentes vias ainda não são bem esclarecidos[11].

Recentemente, o Consórcio Internacional de Genética em Miosite (MYOGEN) concluiu a primeira análise do genoma das miopatias inflamatórias (incluindo crianças com DMJ) e identificou alelos de risco e de proteção no

antígeno leucocitário humano (HLA), genes de citocinas e de sinalização de linfócitos. Alguns alelos estão associados a doença mais grave, com a progressão para calcinose e ulceração[10]. Outro aspecto relevante da fisiopatologia da DMJ é a expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC-I) e ativação do complemento com depósito do complexo de ataque de membrana (C5b9) nos capilares endomisiais, resultando em inflamação perivascular, depleção capilar, isquemia muscular, necrose e atrofia da fibra muscular[12].

Os critérios diagnósticos de DMJ publicados por Bohan e Peter há mais de 40 anos são ainda amplamente utilizados, apesar das tentativas de atualizá-los para incorporar avanços imunológicos e histopatológicos[4].

Tradicionalmente, o curso da doença tem sido descrito como monocíclico (definido com remissão com ou sem tratamento imunossupressor, sem evidência de atividade da doença nos primeiros 2 anos do diagnóstico), crônico ou persistente (pacientes que mantiveram atividade persistente da doença por mais de 2 anos apesar do tratamento imunossupressor) e policíclico (pacientes que apresentaram recorrência da doença após remissão clínica)[13]. Em 2000, Huber et al. questionaram se alguns pacientes com doença policíclica estavam realmente em remissão ou se eles de fato tinham doença subclínica (representando assim um curso crônico contínuo) ao utilizar testes sensíveis que avaliam atividade da doença, como a ressonância nuclear magnética[14]. Em 2021, um estudo realizado com crianças com DMJ no Reino Unido mostrou que, um subgrupo de pacientes com doença clinicamente inativa apresentou aumento de células endoteliais circulantes, sugerindo lesão endotelial e atividade da doença não detectada por parâmetros laboratoriais[15].

Além da classificação quanto ao curso, existe a classificação quanto à resposta ao tratamento, na qual os pacientes que apresentam intolerância ou resposta inadequada ao corticosteróide e pelo menos um medicamento imunossupressor são considerados refratários[16].

Poluição Atmosférica

A poluição do ar é reconhecidamente um problema de saúde pública mundial e ocorre pela contaminação do ar por qualquer agente físico, químico ou biológico que altere as características da atmosfera. Esses agentes são resultantes da atividade humana ou de processos naturais. A poluição consiste em uma mistura de gases e partículas que incluem monóxido de carbono (CO), ozônio (O_3), dióxido de nitrogênio (NO_2), dióxido de enxofre (SO_2), chumbo, produtos tóxicos da fumaça do cigarro, compostos orgânicos voláteis e material particulado (PM_{10})[17,18].

A exposição à poluição do ar refere-se ao contato com concentrações dos poluentes a que um indivíduo está submetido no decorrer do tempo. Sua avaliação pode ser realizada de forma direta, por meio de instrumentos que medem essas concentrações no sistema respiratório e por métodos indiretos, utilizando estimativas de exposição e informações sobre concentração dos poluentes no ambiente[19].

Os métodos indiretos utilizam medidas da qualidade do ar em monitores instalados em centros urbanos. Essas medidas são comparadas com valores de referência determinados por diretrizes da Organização Mundial de Saúde para qualidade do ar. As concentrações de material particulado fino, com

diâmetro menor do que 2,5µm ($PM_{2,5}$) podem ser associadas diretamente a estimativas de risco para a saúde e por isso são de particular interesse[20].

Principais Poluentes

O conhecimento dos níveis de concentração de poluentes no ar, por meio de redes de monitoramento, possibilita a gestão adequada da qualidade do ar.

No Brasil, os padrões de qualidade do ar são estabelecidos pela Resolução CONAMA nº 491/2018, que determina os limites de concentração de um poluente específico na atmosfera em um intervalo de tempo de exposição, visando à proteção do meio ambiente e da saúde da população.

Os parâmetros regulamentados pela legislação ambiental envolvem os seguintes poluentes:

Dióxido de Enxofre (SO_2) - é um gás tóxico e incolor, emitido por fontes naturais (como vulcões) ou por fontes antropogênicas (queima de combustíveis fósseis para geração de energia – tanto no uso veicular quanto no aquecimento doméstico). Pode reagir com outros compostos na atmosfera, formando material particulado de diâmetro reduzido e chuva ácida ao reagir com a água. Está associado ao agravamento dos sintomas de asma e aumento das internações hospitalares decorrentes de problemas respiratórios[21].

Dióxido de Nitrogênio (NO_2) - é um gás poluente produzido principalmente por fontes naturais (vulcanismos, ações bacterianas, descargas elétricas) e antropogênicas (processos de combustão em fontes móveis e fixas), que participa da formação do ozônio troposférico. Em altas

concentrações pode levar ao aumento de internações hospitalares por problemas respiratórios. No ambiente, pode levar à formação de smog fotoquímico e a chuvas ácidas[21].

Hidrocarbonetos (HC) - compostos formados de carbono e hidrogênio. Podem se apresentar na forma de gases, partículas finas ou gotas. São produzidos por processos naturais e industriais. Nos centros urbanos as principais fontes emissoras são os carros, ônibus e caminhões, nos processos de queima e evaporação de combustíveis. São precursores da formação do ozônio troposférico e apresentam potencial causador de efeito estufa (metano)[21].

Material Particulado (PM) - é constituído de partículas sólidas e líquidas onde substâncias carbonáceas, elementos químicos e compostos voláteis (hidrocarbonetos, benzeno, tolueno), entre outros, podem se encontrar adsorvidos[17,18]. Em geral o material particulado é classificado de acordo com o diâmetro das partículas, devido à relação existente entre diâmetro e possibilidade de penetração no trato respiratório. As principais fontes são a queima de combustíveis fósseis, queima de biomassa vegetal, emissões de amônia na agricultura e emissões decorrentes de obras e pavimentação de vias. Os efeitos do material particulado sobre a saúde incluem o câncer respiratório, arteriosclerose e agravamento de sintomas de asma[21].

Monóxido de Carbono (CO) - é um gás inodoro e incolor, formado no processo de queima de combustíveis quando não há oxigênio suficiente para realizar sua queima completa. A maior parte das emissões em áreas urbanas é decorrente dos veículos automotores. Tem alta afinidade com hemoglobina, substituindo a ligação do oxigênio nessa molécula. Em baixa concentração

causa fadiga e dor no peito, em alta concentração pode levar a asfixia e morte[21].

Ozônio (O_3) – O ozônio é encontrado naturalmente na estratosfera (camada situada entre 15 e 50 km de altitude), onde tem a função positiva de absorver radiação solar e impedir que grande parte dos raios ultravioletas cheguem à superfície terrestre. É considerado um poluente secundário, ou seja, não é emitido diretamente, mas formado a partir de outros poluentes atmosféricos. A formação do ozônio na troposfera (camada inferior da atmosfera) ocorre através de reações químicas entre o dióxido de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis (produzidos principalmente pela queima de combustíveis fósseis), na presença de radiação solar. O monóxido de nitrogênio (NO), emitido na queima de combustíveis, atua também no consumo do ozônio troposférico disponível, fazendo com que as concentrações de ozônio sejam baixas próximo a vias de tráfego. A exposição ao ozônio está associada ao agravamento dos sintomas de asma, enfisema pulmonar e bronquite[21].

Poluentes Climáticos de Vida Curta (PCVC) - são poluentes que têm vida relativamente curta na atmosfera (de alguns dias a algumas décadas), apresentam efeitos nocivos à saúde e ao ambiente e também agravam o efeito estufa. Os principais PCVC são o *black carbon*, o metano, o ozônio troposférico e os hidrofluorocarbonetos (HFC). O *black carbon* é um dos componentes do material particulado, o qual exerce efeitos nocivos sobre os sistemas respiratório e sanguíneo, podendo levar a óbito. Suas principais fontes são a queima ao ar livre de biomassa, motores a diesel e a queima residencial de combustíveis sólidos (carvão, madeira). O metano tem grande potencial de

aquecimento global, além de ser precursor da formação do ozônio troposférico. Suas fontes antropogênicas são sistemas de óleo e gás, agricultura, criação de animais, aterros sanitários e tratamentos de esgotos. Com relação aos HFCs seu uso ocorre principalmente em sistemas de ar-condicionado, refrigeração, supressores de queima, solventes e aerossóis e estão associados ao aquecimento global[21].

Fatores Ambientais e Dermatomiosite Juvenil

Postula-se que fatores ambientais atuem como gatilho no sistema imunológico de pessoas geneticamente suscetíveis e desencadeiem o aparecimento da DMJ ou influenciem no seu curso.

Já foram descritos alguns gatilhos associados ao desenvolvimento de miopatias inflamatórias, como por exemplo as infecções pelos vírus da hepatite B e C, influenza, picornavirus, echovirus[11,22].

A exposição direta aos raios UV e as exposições tóxicas maternas (pó de giz, vapor de gasolina, fumo e monóxido de carbono) também foram descritos como gatilhos ambientais associados à DMJ[13,23,24].

Além de gatilhos para o desenvolvimento de DMJ, a presença de infecção nos primeiros seis meses da doença aumenta o risco de evolução para um curso policíclico[10] e a exposição aos raios ultravioletas em meninos, um mês antes do diagnóstico de DMJ, aumentou o risco de evolução para um curso crônico[13].

A exposição à poluição do ar também foi associada a atividade de doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistêmico juvenil, artrite idiopática

juvenil, DMJ, púrpura de Henoch-Schönlein, esclerose sistêmica, poliarterite nodosa e espondilite anquilosante) em crianças e adolescentes[25]. Os autores encontraram para uma variação de SO_2 um aumento no número de internações hospitalares devido à exacerbação das doenças estudadas após 14 dias da exposição.

A prematuridade (nascimento antes de 37 semanas de idade gestacional) tem sido descrita como fator de risco para diversas morbidades crônicas como hipertensão, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, obesidade, doenças psiquiátricas[26] e lúpus pediátrico[27]. A explicação de como a prematuridade pode influenciar nessas patologias inclui os mecanismos epigenéticos.

Assim sendo, a avaliação da influência de fatores ambientais inaláveis no curso e refratariedade ao tratamento em crianças e adolescentes com DMJ se torna importante num contexto em que esses fatores têm sido cada vez mais associados às doenças auto-imunes.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a influência de fatores ambientais inalatórios e fatores relacionados a gravidez como fatores de risco para desenvolvimento da DMJ, para a refratariedade ao tratamento e para o curso da doença em pacientes residentes na região metropolitana de São Paulo (RMSP) acompanhados em um serviço terciário de Reumatologia Pediátrica.

2.2. Específico

2.2.1. Avaliar a exposição aos poluentes atmosféricos/fumaça do cigarro/outras fontes emissoras de poluentes inalatórios nos locais de moradia e trabalho da mãe no período gestacional e pós nascimento, bem como nos locais das escolas ou creches após o nascimento e sua possível associação com o desenvolvimento de DMJ;

2.2.2. Avaliar a exposição aos poluentes atmosféricos/fumaça do cigarro/outras fontes emissoras de poluentes inalatórios nos locais de moradia, trabalho da mãe no período gestacional e pós nascimento, bem como nos locais das escolas ou creches após o nascimento até dois anos posteriores ao diagnóstico e sua possível associação com a refratariedade ao tratamento e curso da doença em pacientes com DMJ;

2.2.3. Avaliar a exposição ocupacional materna no período gestacional e sua possível associação com o diagnóstico de DMJ, curso da doença e refratariedade ao tratamento em pacientes com DMJ.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo tipo caso-controle exploratório.

3.2. População do Estudo

3.2.1. Critérios de Inclusão

a) Pacientes

- Pacientes com DMJ acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), que preenchem os critérios de classificação para o diagnóstico de DMJ de acordo com os critérios de Bohan e Peter.
  - Critérios de Bohan e Peter[28]: para o diagnóstico definitivo é necessária a presença das alterações cutâneas e de mais três dos outros critérios.
    - Alterações cutâneas características: heliotropo e/ou pápulas de Gottron.
    - Fraqueza muscular proximal simétrica.
    - Elevação dos níveis séricos de uma ou mais enzimas musculares (creatinoquinase, transaminase oxalacética, desidrogenase láctica e aldolase).
    - Alterações na eletromiografia características de miopatia e denervação, incluindo a tríade de potenciais curtos da unidade motora polifásica; fibrilação, ondas

agudas positivas, irritabilidade insercional aumentada e descargas repetitivas de alta frequência.

- Biópsia muscular mostrando evidência histológica de necrose e inflamação.

- Moradores de municípios da Região Metropolitana de São Paulo (RMSP), que disponham 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 devem ter morado nesses municípios durante a gravidez.

b) Controles

- Grupo controle: crianças e adolescentes sem doenças inflamatórias crônicas ou doenças pulmonares, moradores de cidades da RMSP que disponham de monitoramento de poluição.
- Os controles foram selecionados em número aproximadamente três vezes maior ao número de casos, na mesma faixa etária e sexo do grupo de pacientes.
- As mães também moraram nos municípios da RMSP durante a gravidez.

3.2.2. Critérios de Exclusão

- Grupo controle: crianças e adolescentes portadores de doenças inflamatórias crônicas ou doenças pulmonares.
- Pacientes e controles que foram adotados ou que, por outros

motivos, não puderam ser fornecidas informações do período gestacional e pré-gestacional.

3.2.3. Classificação do Curso da Doença e Refratariedade

- Curso monocíclico: pacientes com doença inativa com ou sem tratamento imunossupressor, sem evidência de atividade da doença nos primeiros 2 anos do diagnóstico, baseado na avaliação pelo médico assistente da força muscular e rash e valores séricos das enzimas musculares que indicam ausência de atividade da doença[13].
    - Doença inativa: preenchem pelo menos 3 dos 4 critérios: creatinoquinase menor 150 U/L, *Childhood Myositis Assessment Scale* (CMAS) maior ou igual a 48; *Manual Muscle Testing* em oito grupos musculares (MMT-8) maior ou igual a 78 e *Physician's global assessment of overall disease activity* (PGA) menor ou igual a 0,2[29].
- Curso policíclico: pacientes que apresentaram recorrência da doença após remissão clínica[13].
- Curso crônico: pacientes que mantiveram atividade persistente da doença por mais de 2 anos apesar do tratamento imunossupressor[13].
- Refratariedade ao tratamento: paciente apresenta intolerância ou resposta inadequada ao corticosteróide e pelo menos um medicamento imunossupressor[16].

3.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- Foi obtido de todos os pacientes, controles e seus guardiões legais.

3.4. Aprovação pelo Comitê de Ética

- O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Pesquisa do HCFMUSP (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: 73409717.0.0000.0068).

3.5. Avaliação da Exposição aos Poluentes Atmosféricos

- As concentrações diárias dos poluentes (material particulado inalável - PM_{10}, dióxido de enxofre - SO_2, dióxido de nitrogênio - NO_2, ozônio - O_3 e monóxido de carbono - CO) foram providenciadas pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), que 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
- A média dos valores de cada poluente aferida em todas as estações foi adotada como representativa da exposição em toda a região metropolitana.

3.6. Questionário Estruturado

Os dados dos pacientes com DMJ e controles saudáveis foram obtidos das mães através do questionário estruturado modificado usado por Guimarães et al.[30], com o objetivo de obter dados referentes a dois períodos:

a) Período da gravidez:

- Endereço(s) de moradia no período.
- Trabalho da mãe: tipo de atividade; endereço do local de trabalho; tipo de transporte para deslocamento ao local de trabalho e tempo no transporte para chegar ao trabalho; informações sobre exposição ocupacional (contato com substâncias como poeira de demolição, resíduos de pedreiras, tintas, verniz, fluido de baterias, lâmpadas fluorescentes ou trabalho em metalúrgica) da mãe.
- Informações sobre presença de fontes fixas produtoras de poluentes inalatórios: indústrias, pedreiras e/ou postos de gasolina em um raio de 500 metros do(s) endereço(s) de moradia e do local de trabalho.
- Uso de cigarros pela mãe, pai ou outro morador da residência no período e quantidade de cigarros/dia de cada usuário.
- Ingestão de bebida alcoólica pela mãe durante o período[31].
- 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[32].

- Tempo de gravidez, avaliando prematuridade e registro do peso de nascimento do paciente.

b) Período do nascimento até início dos sintomas da doença:

- Endereço(s) de moradia no período desde o nascimento até o início dos sintomas para os casos e até o dia do preenchimento do questionário 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 metros do(s) endereço(s) de moradia e das creches e/ou escolas frequentadas até o início 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 início dos sintomas.

3.7. Análise Estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em termos de medidas de tendência central e dispersão (média ± 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.

As concentrações médias dos poluentes troposféricos foram calculadas em *tercis* para cada participante em cada um dos períodos avaliados.

Foram utilizados modelos de regressão logística para identificar fatores de risco para diagnóstico de DMJ, para a determinação do curso da doença e para a classificação como doença refratária ao tratamento inicial. No modelo multivariado foram incluídas como variáveis independentes aquelas que apresentaram um nível de significância menor ou igual que 20% no modelo univariado.

Para a análise do curso da doença, os pacientes com curso policíclico e crônico permaneceram juntos no mesmo grupo visto que novas evidências sugerem que os pacientes com curso policíclico podem manter atividade subclínica indetectável com os atuais métodos de avaliação da doença[14].

Em relação à exposição ao fumo, para a análise da exposição materna ao tabagismo durante a gravidez, foi considerado além do hábito tabagista materno, o tabagismo de outros moradores do mesmo domicílio.

Na análise entre o grupo da DMJ e o grupo controle foi utilizado o quinto ano de vida para avaliação da exposição aos poluentes troposféricos devido à mediana de idade ao diagnóstico.

Ao compararmos o curso da doença e a refratariedade ao tratamento, consideramos a exposição aos poluentes troposféricos até 2 anos após o diagnóstico, tempo necessário para classificarmos o paciente de acordo com o curso da doença.

Os resultados do modelo foram apresentados como *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95%. Em todos os testes estatísticos o nível de significância foi fixado em 5% ($p<0,05$).

Conforme as informações obtidas do questionário, as variáveis independentes estudadas foram:

- Tabagismo materno e exposição passiva ao fumo (companheiro/pai/marido ou outra pessoa residente no mesmo domicílio);
- Prematuridade (idade gestacional < 37 semanas), ganho de peso na gestação e peso ao nascer;
- Exposição ocupacional materna a um dos agentes inalados: poeira de demolição/construção/pedreiras ou poeira de giz escolar e componentes voláteis (tintas, verniz, fluido de baterias e resíduos de combustíveis);
- Distância em metros entre a residência/trabalho/creche/escola e fontes de poluentes inalatórios presentes no ambiente, incluindo postos de gasolina, indústrias e pedreiras (distância menor do que 100 metros, entre 100 a 200 metros e entre 200-500 metros);
- Indicadores de exposição a poluentes atmosféricos na gestação, em cada trimestre da gestação e do nascimento até 2 anos após o diagnóstico da doença (exposição ao PM_{10}, SO_2, NO_2, O_3 e CO).

O programa usado para as análises estatísticas foi IBM-SPSS-23.

4. RESULTADOS

O índice *kappa* para o teste-reteste foi de 0,81, significando concordância das respostas das mães e confiabilidade do instrumento utilizado.

Participaram deste estudo 35 pacientes diagnosticados com dermatomiosite juvenil (DMJ), sendo 15 (42,85%) pacientes com curso monocíclico, 19 (54,28%) com curso crônico ou policíclico e 124 controles. A média de idade dos pacientes com DMJ no diagnóstico foi de 5,8 (± 2,5) anos e a mediana foi de 5,5 anos (1,25-12). A média de idade do início dos sintomas foi de 5,1 (± 2,4) anos e mediana de 5 anos (1,16-12).

A Tabela 1 mostra os dados referentes à idade e sexo.

Tabela 1- Dados demográficos dos grupos monocíclico, policíclico/crônico e controle

	Monocíclico n=15(%)	**Policíclico/ crônico n=19(%)**	**Controle n=124**	**Mono *versus* poli/crônico *p***	**DMJ *versus* controle *p***
Sexo feminino	8 (53%)	10 (52%)	71 (57%)	1,00	0,85
Média de idade ao diagnóstico em anos (DP)	6,25 (±2,5)	5,7(±2,4)	-	0,96	-
Refratários	5 (33%)	12 (63%)	-	0,17	-

DMJ: dermatomiosite juvenil; *versus*: versus; DP: desvio padrão.

Do total de pacientes com DMJ, 18 (51%) foram classificados como sendo refratários ao tratamento; destes, 9 (50%) eram do sexo feminino.

Uma paciente do sexo feminino, classificada como refratária, apresentava dados incompletos no prontuário após 2 anos do diagnóstico da doença impedindo que ela fosse classificada quanto ao curso, portanto, foi excluída das análises dessa classificação, permanecendo na análise com o grupo controle e com os casos refratários.

Nenhuma mãe consumiu álcool durante a gestação e por isso esse dado não foi usado nas análises.

4.1. Análise entre Grupo DMJ *versus* Grupo Controle

A média de idade cronológica foi comparável entre os pacientes com DMJ e o grupo controle (13,83 ± 4,9 anos *versus* 11,15 ± 4,2 anos, p=0,17, respectivamente), assim como a frequência do sexo feminino (54% versus 57%, p=0,87, respectivamente).

Em relação ao hábito tabagista, o grupo de pacientes com DMJ apresentou percentual maior de mães tabagistas durante a gravidez quando comparado ao grupo controle (12,12% *versus* 2,40%, p=0,036, respectivamente) e exposição materna ao tabagismo durante a gravidez (mãe, pai ou outra pessoa que morava no mesmo domicílio) (48,50% no grupo com DMJ *versus* 20,96% do grupo controle, p=0,003). No modelo de regressão logística univariada, foi observada uma associação entre o tabagismo materno (OR=5,56; IC 95% 1,18-26,26; p=0,03), a exposição materna ao tabagismo durante a gestação (tabagismo de outras pessoas que moravam no mesmo domicílio) (OR=3,55; IC 95% 1,58-7,96; p=0,002) e a DMJ. Em relação à exposição da criança ao fumo passivo após o nascimento, não houve diferença estatística entre os dois grupos (33,30% do grupo com DMJ *versus* 23,40% no grupo controle, p=0,26) e na análise univariada não foi encontrada associação com a doença (OR=1,93, IC 95% 0,79-4,67; p=0,15).

Na avaliação do trabalho materno durante a gravidez, no grupo com DMJ, 42,42% das mães trabalhavam fora de casa enquanto no grupo controle, 83% o faziam (p<0,001). Porém, apenas 5,94% das mães do grupo controle

tinham história de exposição ocupacional a um dos agentes inalatórios (poeira de demolição/construção/pedreiras ou poeira de giz escolar e compostos voláteis como tintas, verniz, fluido de baterias e resíduo de combustíveis) enquanto 26,60% das mães dos pacientes com DMJ foram expostas a algum desses agentes no seu trabalho (p=0,024). Na análise univariada nos modelos de regressão logística, foi encontrada associação entre a exposição ocupacional materna e a DMJ (OR=5,76; IC 95% 1,40-23,60, p=0,015).

Em relação à presença de fontes emissoras de poluentes inalatórios (Apêndice A) houve diferença estatística entre o grupo com DMJ e o grupo controle ao ser avaliada a presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor que 500 metros do endereço residencial (48,50% no grupo com DMJ *versus* 13,70% no grupo controle, p=<0,001) e do trabalho durante a gravidez (35,70% no grupo com DMJ *versus* 10% no grupo controle, p=0,02), do endereço da creche/escola (20,80% dos pacientes com DMJ *versus* 6,45% do grupo controle, p=0,04) e do endereço residencial após o nascimento (46,66% do grupo com DMJ *versus* 10,48% do grupo controle, p<0,001). Na análise univariada, a presença de fontes emissoras de poluentes entre 200-500 metros do endereço de trabalho e/ou do domicílio durante a gestação apresentou associação com a DMJ (OR=2,36; IC 95% 1,04-5,33; p=0,04), a distância menor de 100 metros e entre 100-200 metros não apresentaram associação com a doença [(OR=1,33; IC 95% 0,50-3,55, p=0,57) e (OR=1,35; IC 95% 0,53-3,41; p=0,53)]. A distância entre as fontes de poluentes e o endereço da creche/escola entre 200-500 metros apresentou associação negativa com a DMJ (OR=0,24; IC 95% 0,05-0,74; p=0,013).

Em relação à prematuridade, houve diferença entre os dois grupos (4% dos pacientes do grupo controle *versus* 14% no grupo com DMJ, p=0,042). Na análise univariada, a prematuridade apresentou associação com a DMJ (OR=3,97; IC 95% 1,08-14,59; p=0,038). Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao peso ao nascer (88% dos pacientes com DMJ e 89% dos pacientes do grupo controle nasceram com peso entre 2500g e 4000g, p=0,73) e ao ganho de peso na gestação (50% das mães do grupo com DMJ e 48,39% das mães do grupo controle apresentaram ganho de peso dentro da faixa ideal e 11-16Kg, p=0,49).

A Tabela 2 mostra a análise univariada e a primeira etapa da multivariada dos poluentes troposféricos (O_3, PM_{10}, NO_2, SO_2 e CO) no grupo com DMJ. A Tabela 3 apresenta os resultados da segunda etapa da análise multivariada, com os poluentes que apresentaram p<0,05 na primeira etapa. A Tabela completa pode ser encontrada no Apêndice A.

Tabela 2- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo com DMJ

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Gestação						
O_3 (µg/m³)						
Primeiro tercil (< 77,84)	-	-	0,044	-	-	0,045
Segundo tercil (77,84-84,94)	0,22	0,067-0,72	0,013	0,14	0,30-0,66	0,01
Terceiro tercil (>84,95)	0,69	0,28-1,71	0,42	0,40	0,10-1,53	0,18
NO_2 (µg/m³)						
Primeiro tercil (<85,23)	-	-	0,37	-	-	0,34
Segundo tercil (85,23-98,84)	0,73	0,28-1,89	0,52	0,84	0,21-3,37	0,81
Terceiro tercil (>98,85)	0,48	0,17-1,34	0,16	0,28	0,04-1,88	0,19
SO_2 (µg/m³)						
Primeiro tercil (<9,92)	-	-	0,40	-	-	0,67
Segundo tercil (9,92-15,08)	1,57	0,55-4,5	0,40	2,53	0,28-22,52	0,41
Terceiro tercil (>15,08)	2,03	0,72-5,67	0,18	2,13	0,13-33,85	0,59
Primeiro trimestre de gestação						
PM_{10} (µg/m³)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,09	-	-	0,036
Segundo tercil (38,69 - 49,41)	2,49	0,92-6,76	0,07	6,27	1,51-25,97	0,01
Terceiro tercil (>49,41)	0,98	0,32-3,02	0,97	3,27	0,33-32,53	0,31
SO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<9,9)	-	-	0,07	-	-	0,15
Segundo tercil (9,9-15,39)	2,24	0,85-5,88	0,10	2,23	0,53-9,35	0,27
Terceiro tercil (>15,39)	0,72	0,23-2,24	0,57	0,42	0,02-7,98	0,56
Terceiro trimestre de gestação						
NO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,35	-	-	0,09
Segundo tercil (84,05-103,32)	1,98	0,75-5,23	0,17	4,31	1,005-18,5	0,049
Terceiro tercil (>103,33)	1,25	0,45-3,47	0,67	2,05	0,21-20,37	0,54
SO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<10,32)	-	-	0,30	-	-	0,13
Segundo tercil (10,32-14,66)	0,47	0,17-1,29	0,14	0,27	0,03-2,36	0,23
Terceiro tercil (>14,67)	0,90	0,37-2,21	0,82	0,07	0,005-1,03	0,05
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,92)	-	-	0,11	-	-	0,35
Segundo tercil (1,92-2,49)	0,47	0,61-1,40	0,18	1,15	0,12-10,81	0,90
Terceiro tercil (>2,50)	1,43	0,59-3,52	0,43	3,49	0,37-33,15	0,28

O_3: ozônio, NO_2: dióxido de nitrogênio, SO_2: dióxido de enxofre, PM_{10}: material particulado; CO: monóxido de carbono, OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

Tabela 3- Segunda etapa da análise multivariada nos modelos de regressão logística com os poluentes troposféricos que apresentaram diferença estatística na análise multivariada anterior apresentada na Tabela 2 durante a gestação no grupo com DMJ

	Análise Multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**
O_3 (μg/m^3) na gestação			
Primeiro tercil (< 77,84)	-	-	0,016
Segundo tercil (77,84-84,94)	0,15	0,04-0,54	0,004
Terceiro tercil (>84,95)	0,48	0,16-1,42	0,18
Primeiro trimestre de gestação			
PM_{10} (μg/m^3)			
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,025
Segundo tercil (38,69 - 49,41)	3,95	1,2-13,02	0,024
Terceiro tercil (>49,41)	1,18	0,32-4,31	0,80
Terceiro trimestre de gestação			
NO_2(μg/m^3)			
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,09
Segundo tercil (84,05-104,11)	2,37	0,82-6,79	0,11
Terceiro tercil (>104,12)	0,78	0,252,49	0,68

O_3: ozônio, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio. OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

A Tabela 4 apresenta os resultados da análise multivariada dos poluentes no quinto ano de vida após nascimento e a primeira etapa da análise multivariada com os poluentes cujo p>0,20 na análise univariada.

Tabela 4 - Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos no quinto ano de vida no grupo com DMJ

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Quinto ano após nascimento						
O_3 ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<80,54)	-	-	0,01	-	-	0,07
Segundo tercil (80,54-86,27)	2,29	0,72-7,22	0,16	2,42	0,67-8,69	0,18
Terceiro tercil (> 86,28)	5,08	1,72-15,02	0,003	5,43	1,29-22,7	0,02
PM_{10} ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<36,97)	-	-	0,11	-	-	0,94
Segundo tercil (36,97-41,79)	0,89	0,31-2,51	0,82	0,77	0,16-3,62	0,74
Terceiro tercil (>41,80)	2,17	0,86-5,49	0,10	0,85	0,13-5,59	0,87
SO_2 ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<8,58)	-	-	0,13	-	-	1,00
Segundo tercil (8,58-10,97)	0,87	0,31-2,46	0,79	1,02	0,04-23,6	0,99
Terceiro tercil (>10,98)	2,07	0,82-5,22	0,12	-	-	1,00
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,32)	-	-	0,11	-	-	0,93
Segundo tercil (1,32-2,00)	0,89	0,31-2,51	0,82	1,8	0,07-45,7	0,72
Terceiro tercil (>2,01)	2,17	0,86-5,49	0,10	-	-	1,00

O_3: ozônio, PM_{10}: material particulado; SO_2: dióxido de enxofre; CO: monóximo de carbono, OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

4.1.1. Exposição Fetal

Foi realizada análise multivariada para identificar os possíveis fatores de risco para o diagnóstico de DMJ incluindo os fatores gestacionais e fetais encontrados na análise univariada e na segunda etapa da análise multivariada dos poluentes troposféricos que apresentaram $p<0,05$. Os resultados encontram-se na Tabela 5. Nesta análise, a exposição materna aos poluentes ocupacionais durante a gestação é encontrada como fator de risco para DMJ.

Tabela 5- Análise multivariada nos modelos de regressão logística no grupo com DMJ

Variáveis independentes	OR	IC (95%)	p
Durante a gravidez			
O_3 ($\mu g/m^3$)			
Primeiro tercil (<77,84)	-	-	0,29
Segundo tercil (77,84 – 84,94)	0,65	0,07-5,81	0,70
Terceiro tercil (>84,95)	0,26	0,05-1,48	0,13
PM_{10} ($\mu g/m^3$) no primeiro trimestre de gestação			
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,11
Segundo tercil (38,69 - 49,41)	2,41	0,18-32,08	0,50
Terceiro tercil (>49,41)	6,51	0,98-43,42	0,05
Prematuridade	0,20	0,01-2,69	0,22
Exposição ao fumo			
Exposição materna ao tabagismo durante a gravidez*	3,34	0,06-1,12	0,07
Exposição materna durante a gravidez			
Exposição da mãe aos poluentes ambientais no trabalho e/ou em casa	3,40	0,87-13,25	0,08
Exposição ocupacional materna a um dos agentes inalatórios**	17,88	2,15 – 148,16	0,01

O_3: ozônio; PM_{10}: material particulado; OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).
*Exposição materna ao tabagismo considerando o tabagismo materno e ao hábito tabagista de outros moradores do mesmo domicílio da mãe.
**poeira de demolição/ construção/ pedreiras ou poeira de giz escolar e compostos voláteis como tintas, verniz, fluido de baterias e resíduo de combustíveis.

4.1.2. Exposição da Criança após o Nascimento

A Tabela 6 apresenta o resultado da análise multivariada no grupo com DMJ após o nascimento com as variáveis apresentadas anteriormente relacionadas com o período após nascimento. Nessa análise, o O_3 foi encontrado como fator de risco para DMJ no quinto ano de vida e a exposição ambiental maior que 200 metros de creches ou escolas como fator protetor.

Tabela 6- Análise multivariada final nos modelos de regressão logística no grupo com DMJ

Variáveis independentes	OR	IC (95%)	p
Quinto ano de vida			
O_3 Terceiro tercil (> 86,28μg/m^3)	6,53	1,60 – 26,77	0,01
Exposição ambiental			
Creche ou escola até 100 metros	0,08	0,005 – 1,42	0,86
Creche ou escola entre 100-200 metros	0,37	0,09 – 1,57	0,18
Creche ou escolar maior que 200 metros	0,22	0,06 – 0,77	0,02
Prematuridade	1,47	0,24 – 9,12	0,68
Exposição ao fumo passivo após nascimento	0,23	0,62 - 7,47	2,14

O_3: ozônio; OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

4.2. Análise entre Monocíclico *versus* Policíclico e Crônico

A média de idade ao diagnóstico foi comparável entre os pacientes com curso monocíclico e o grupo com curso policíclico ou crônico (6,25 ± 2,5 anos *versus* 5,7 ± 2,39 anos, p=0,96, respectivamente), assim como a frequência do sexo feminino (53,30% *versus* 52,60%, p= 1,00, respectivamente).

Em relação ao hábito tabagista materno durante a gravidez, não houve diferença entre os dois grupos (6,60% no grupo monocíclico *versus* 17,60% no grupo policíclico/crônico, p=0,60). Também não houve diferença ao avaliar o hábito tabagista de outras pessoas que moravam no mesmo domicílio da mãe (40% *versus* 58,80%, p=0,48, respectivamente), assim como a exposição da criança ao fumo passivo após o nascimento (36,60% *versus* 40%, p=1,00). Na análise univariada nos modelos de regressão logística, não houve associação do tabagismo materno (OR=0,33; IC 95% 0,03-3,31; p=0,37) ou exposição materna ao tabagismo durante a gestação (OR=0,33; IC 95% 0,11-1,92; p=0,29).

Na avaliação do trabalho materno durante a gravidez, no grupo com curso monocíclico, 53,30% das mães trabalhavam fora de casa, o que não foi diferente dos 29,40% das mães dos pacientes com curso policíclico ou crônico (p=0,28). Também não houve diferença entre os dois grupos ao ser avaliada a exposição ocupacional materna durante a gravidez (contato com substâncias como poeira de demolição/resíduos de pedreiras/tintas/verniz/fluido de baterias/lâmpadas fluorescentes ou trabalho em metalúrgica) (25% *versus* 16,60%, p=1,00, respectivamente).

Em relação à presença de fontes emissoras de poluentes inalatórios (Apêndice B) (postos de gasolina, indústrias e pedreiras), próxima ao domicílio (endereço durante a gravidez e após nascimento), próxima ao endereço de trabalho materno durante a gravidez e próxima a creche ou escola, não houve diferença estatística entre os dois grupos (p>0,05). Na análise univariada não encontramos diferença entre os dois grupos na avaliação da presença de fábricas (OR=2,86, IC 95% 0,67-12,11, p=0,15) e em relação a postos de gasolina (OR=0,28, IC 95% 0,06-1,20, p=0,09) no endereço da gravidez.

A prematuridade não apresentou associação com o curso monocíclico (26,60% no grupo com curso monocíclico e 5,26% no grupo policíclico/crônico, p=0,15) e não apresentou associação com o curso da doença na análise univariada (OR=0,15, IC 95% 0,01-1,55; p=0,19). O peso ao nascer (92,30% dos pacientes do curso monocíclico e 83,55% dos pacientes do curso policíclico/crônico nasceram com peso entre 2.500g-4000g, p=0,59) e ganho de peso na gravidez (54,54% das mães dos pacientes com curso monocíclico e 42,85% das mães do curso policíclico/crônico apresentaram ganho de peso

ideal, entre 11-16Kg, p=1,00) também não apresentaram associação com o curso da doença.

A Tabela 7 mostra a análise univariada e a primeira etapa da análise multivariada com os poluentes troposféricos que apresentaram p<0,20. A Tabela completa pode ser encontrada nos Apêndice B.

Tabela 7- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo com curso monocíclico

	Análise univariada			**Análise multivariada**		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Gestação						
O_3 (µg/m³)						
Primeiro tercil (< 77,84)	-	-	0,28	-	-	0,21
Segundo tercil (77,84-84,94)	2,25	0,23-22,14	0,49	0,22	0,01-5,00	0,35
Terceiro tercil (>84,95)	3,94	0,72-21,59	0,11	0,08	0,005-1,31	0,07
PM_{10} (µg/m³)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,31	-	-	0,93
Segundo tercil (38,69-49,41)	3,00	0,45-20,15	0,26	0,92	0,08-9,94	0,95
Terceiro tercil (>49,41)	3,75	0,59-23,40	0,16	1,71	0,07-43,00	0,74
NO_2 (µg/m³)						
Primeiro tercil (<85,23)	-	-	0,10	-	-	0,18
Segundo tercil (85,23-98,84)	3,00	0,49-18,17	0,23	0,08	0,005-1,49	0,09
Terceiro tercil (>98,85)	15,00	1,21-182,20	0,03	0,02	0,00-2,00	0,09
Primeiro trimestre de gestação						
NO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,19	-	-	0,29
Segundo tercil (84,05 - 104,11)	1,43	0,18-11,08	0,73	1,14	0,12-11,03	0,91
Terceiro tercil (>104,11)	5,83	0,70-48,87	0,10	5,26	0,42-65,26	0,20
CO (ppm)						
Primeiro tercil	-	-	0,35	-	-	0,59
Segundo tercil	5,83	0,52-64,82	0,15	3,30	0,26-41,23	0,35
Terceiro tercil	5,00	0,34-64,39	0,22	1,77	0,09-34,82	0,70
Segundo trimestre de gestação						
PM_{10}(µg/m³)						
Primeiro tercil (<39,01)	-	-	0,17	-	-	0,30
Segundo tercil (39,01-50,06)	5,00	0,72-34,73	0,10	0,17	0,48-76,05	0,17
Terceiro tercil (>50,07)	4,00	0,73-27,74	0,10	0,77	0,03-17,79	0,77
NO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<84,83)	-	-	0,04	-	-	0,08
Segundo tercil (84,83-101,64)	10	1,28-78,12	0,03	16,80	1,34-209,9	0,03
Terceiro tercil (>101,65)	10	1,28-78,12	0,03	32,30	0,77-1354,9	0,07
Terceiro trimestre de gestação						
O_3(µg/m³)						
Primeiro tercil (<75,95)	-	-	0,21	-	-	0,45
Segundo tercil (75,95-87,20)	3,75	0,59-23,94	0,16	0,66	0,07-6,34	0,72
Terceiro tercil (>87,21)	4,50	0,73-27,74	0,10	0,26	0,03-2,27	0,22
NO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,045	-	-	0,09
Segundo tercil (84,05-103,32)	0,27	0,04-1,79	0,18	2,16	0,27-17,89	0,48
Terceiro tercil (>103,33)	3,50	0,43-28,45	0,24	0,17	0,02-17,87	0,15

O_3: ozônio, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio, SO_2: dióxido de enxofre, CO: monóxido de carbono, OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

4.2.1. Exposição Fetal

A Tabela 8 mostra a análise multivariada final entre os fatores gestacionais que apresentaram p<0,20 na análise univariada e na primeira etapa da análise multivariada dos poluentes. Nessa análise, não foram encontrados fatores de risco para o curso da doença.

Tabela 8- Análise multivariada nos modelos de regressão logística no grupo com DMJ subtipo monocíclico

Segundo trimestre de gravidez	**OR**	**IC (95%)**	**p**
NO_2 ($\mu g/m^3$)			
Primeiro tercil (<84,83)	-	-	0,21
Segundo tercil (84,83 – 101,64)	1,01	0,04 – 26,99	1,00
Terceiro tercil (>101,65)	10,18	0,29 – 362,8	0,20
Prematuridade	0,74	0,04 – 12,65	0,84
Presença de fábrica ou pedreira próxima ao endereço da gravidez	3,03	0,33-27,45	0,32
Presença de postos de gasolina próximo ao endereço da gravidez	0,08	0,004-1,69	0,10

DMJ: dermatomiosite juvenil, NO_2: dióxido de nitrogênio; OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

4.2.2. Exposição da criança pós nascimento

Em relação às variáveis avaliadas após o nascimento, somente os poluentes troposféricos apresentaram p<0,20 na análise univariada. Os resultados da análise multivariada final encontram-se na Tabela 9 e a mesma pode ser encontrada completa nos Apêndice B.

Tabela 9- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos um e dois anos antes do diagnóstico da doença e um e dois anos após o diagnóstico da doença no grupo de pacientes do curso monocíclico

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Dois anos antes do diagnóstico						
O_3 (μg/m³)						
Primeiro tercil (<82,42)	-	-	0,18	-	-	0,75
Segundo tercil (82,42-90,65)	1,12	0,20-6,41	0,90	-	-	1,00
Terceiro tercil (>90,66)	0,20	0,03-1,53	0,12	3,93	0,11-138,1	0,45
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,32)	-	-	0,02	-	-	0,93
Segundo tercil (1,32-2,44)	7,87	1,10-56,12	0,04	2,8	0,01-567,5	0,70
Terceiro tercil (>2,45)	0,22	0,20-2,45	0,22	-	-	1,00
Um ano antes do diagnóstico						
PM_{10} (μg/m³)						
Primeiro tercil (<37,87)	-	-	0,16	-	-	0,27
Segundo tercil (37,87-47,54)	1,67	0,27-10,33	0,58	3,32	0,24-46,60	0,37
Terceiro tercil (>47,55)	0,28	0,05-1,62	0,15	0,62	0,05-7,58	0,71
NO_2 (μg/m³)						
Primeiro tercil (<80,98)	-	-	0,16	-	-	0,77
Segundo tercil (80,98-94,45)	1,67	0,27-10,33	0,58	-	-	1,00
Terceiro tercil (94,46)	0,28	0,05-1,62	0,15	-	-	1,00
Um ano após o diagnóstico						
PM_{10} (μg/m³)						
Primeiro tercil (<36,47)	-	-	0,29	-	-	1,00
Segundo tercil (36,47-42,02)	0,50	0,08-3,21	0,46	-	-	1,00
Terceiro tercil (>42,03)	0,21	0,03-1,49	0,12	-	-	1,00
NO_2 (μg/m³)						
Primeiro tercil (<68,73)	-	-	0,12	-	-	1,00
Segundo tercil (68,73-96,75)	0,12	0,01-0,97	0,047	-	-	1,00
Terceiro tercil (>96,76)	0,19	0,02-1,43	0,10		-	1,00
Dois anos após o diagnóstico						
NO_2 (μg/m³)						
Primeiro tercil (<85,12)	-	-	0,15	-	-	0,78
Segundo tercil (85,12-92,18)	2,50	0,37-16,90	0,35	-	-	1,00
Terceiro tercil (>92,19)	0,21	0,02-2,52	0,22	-	-	1,00
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,69)	-	-	0,22	-	-	1,00
Segundo tercil (1,69-2,05)	0,30	0,04-2,20	0,24	-	-	1,00
Terceiro tercil (>2,06)	0,17	0,02-1,38	0,10	-	-	1,00

O_3: ozônio, CO: monóxido de carbono, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio, OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

4.3. Análise entre Refratários *versus* Não Refratários

A média de idade ao diagnóstico foi comparável entre os pacientes com doença refratária e os não refratários (6,28 ± 2,8 anos versus 5,31 ± 2,1 anos, p=0,37, respectivamente), assim como a frequência do sexo feminino (50% versus 58,80%, p= 0,74, respectivamente). A média de idade do início dos sintomas foi de 4,6 (±1,95) anos e mediana de 4,5 anos no grupo de pacientes não refratários e 5,6 (±2,7) anos e mediana de 5,3 anos nos pacientes refratários.

Em relação ao hábito tabagista materno durante a gravidez, não houve diferença entre os dois grupos (12,50% no grupo não refratário *versus* 11,70% no grupo refratário, p=1,00). Também não houve diferença ao avaliar a exposição materna ao tabagismo (considerando outras pessoas que moravam no mesmo domicílio) (56,20% *versus* 41,20%, p=0,49, respectivamente), assim como na análise da exposição da criança ao fumo passivo após o nascimento (30,70% *versus* 48,80%, p=0,70, respectivamente). Na análise univariada, o tabagismo materno (OR=0,93; IC 95¨% 0,11-7,55; p=0,95), a exposição materna ao fumo durante a gestação (OR=0,54; IC 95% 0,14-2,17; p=0,39) e a exposição da criança ao fumo passivo (OR=1,69; IC 95% 0,35-8,22; p=0,52) não estiveram associados à refratariedade ao tratamento e não foram usadas na avaliação multivariada (p>0,20).

Na avaliação do trabalho materno durante a gravidez, não houve diferença entre os dois grupos ao serem comparadas as mães que trabalhavam fora de casa (37,50% no grupo não refratário *versus* 47% no grupo refratário, p=0,72). Também não houve diferença entre os dois grupos ao

ser avaliada a exposição ocupacional materna durante a gravidez (contato com substâncias como poeira de demolição/resíduos de pedreiras/tintas/verniz/ fluido de baterias/lâmpadas fluorescentes ou trabalho em metalúrgica) (16,60% *versus* 33,30%, p=0,60, respectivamente). Na análise univariada, tanto o trabalho materno (OR=1,48; IC 95% 0,70-5,95, p=0,58) quanto a exposição ocupacional materna (OR=0,87; IC 95% 0,13-11,50; p=0,87) não estiveram associadas à refratariedade ao tratamento e não foram utilizadas na avaliação multivariada por apresentarem p>0,20.

Em relação às fontes emissoras de poluentes inalatórios, não houve diferença estatística entre os dois grupos na análise da presença fábricas/pedreiras a uma distância menor do que 500 metros do domicílio durante a gravidez (58,8% do grupo de refratários *versus* 37,5% do grupo de não refratários, p=0,30) e após nascimento (25% dos refratários *versus* 16,67% dos não refratários, p=1,00), do endereço de trabalho materno durante a gravidez (25% do grupo refratário *versus* 50% do grupo não refratário, p=0,58) e da creche ou escola (25% dos refratários *versus* 16,67% dos não refratários, p=1,00). Também não houve diferença estatística entre os dois grupos na análise da presença de postos de gasolina a uma distância menor do que 500 metros do domicílio durante a gravidez (52,94% do grupo de refratários *versus* 37,50% do grupo de não refratários, p=0,49) e após nascimento (28,50% dos refratários *versus* 33,33% dos não refratários, p=1,00), do endereço de trabalho materno durante a gravidez (87,50% do grupo refratário *versus* 33,33% do grupo não refratário, p=0,09) e da creche ou escola (50% dos refratários *versus* 25% dos não refratários, p=0,40). A análise univariada da presença de postos de gasolina a uma distância menor que 500 metros do endereço de trabalho da

mãe durante a gravidez apresentou OR=0,07; IC 95% 0,005-1,06, p=0,055, as demais variáveis apresentaram p>0,20.

Em relação à prematuridade, 23,50% dos pacientes refratários e 5,80% dos pacientes não refratários eram prematuros (p=0,33). Na análise univariada, a prematuridade não apresentou associação com a refratariedade ao tratamento (OR=4,92; IC:0,49-49,6, p=0,18). No grupo de pacientes refratários, 86,61% apresentaram peso ao nascimento entre 2500g-4000g o que não foi diferente dos 91,67% dos pacientes do grupo não refratário (p=1,00). O ganho de peso materno na gestação foi dentro do ideal (11-16Kg) em 50% das mães dos pacientes do grupo refratário e 50% do grupo não refratário (p=1,00).

A Tabela 10 apresenta os resultados da análise univariada e da primeira etapa da análise multivariada nos modelos de regressão logística durante a gestação no grupo de pacientes refratários.

Tabela 10- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo de pacientes refratários ao tratamento

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Gestação						
O_3 (µg/m³)						
Primeiro tercil (< 77,84)	-	-	0,27	-	-	0,41
Segundo tercil (77,84-84,94)	1,80	0,19-16,98	0,61	0,25	0,03-1,97	0,19
Terceiro tercil (>84,95)	4,20	0,74-23,91	0,11	0,31	0,02-30,1	0,44
PM_{10} (µg/m³)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,39	-	-	0,21
Segundo tercil (38,69-49,41)	0,25	0,034-1,82	0,17	1,71	0,17-17,41	0,65
Terceiro tercil (>49,41)	0,62	0,10-3,71	0,60	0,17	0,01-1,94	0,15
NO_2 (µg/m³)			-			
Primeiro tercil (<85,23)	-	-	0,25	-	-	0,39
Segundo tercil (85,23-98,84)	0,21	0,03-1,31	0,09	1,50	0,13-17,58	0,74
Terceiro tercil (>98,85)	0,50	0,07-3,70	0,50	0,34	0,03-4,33	0,41
Primeiro trimestre de gestação						
PM_{10} (µg/m³)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,17	-	-	1,00
Segundo tercil (38,69 - 49,41)	0,18	0,02-1,34	0,09	-	-	1,00
Terceiro tercil (>49,41)	0,67	0,08-5,88	0,71	-	-	1,00
Segundo trimestre de gestação						
O_3(µg/m³)						
Primeiro tercil (<77,54)	-	-	0,16	-	-	1,00
Segundo tercil (77,54-87,84)	3,73	0,64-21,57	0,14	-	-	1,00
Terceiro tercil (>87,85)	6,67	0,81-54,96	0,08	-	-	1,00
PM_{10}(µg/m³)						
Primeiro tercil (<39,01)	-	-	0,27	-	-	1,00
Segundo tercil (39,01-50,06)	0,21	0,03-1,47	0,11	-	-	1,00
Terceiro tercil (>50,07)	0,78	0,14-4,39	0,78	-	-	1,00
NO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<84,83)	-	-	0,12	-	-	1,00
Segundo tercil (84,83-101,64)	0,13	0,02-0,90	0,04	-	-	1,00
Terceiro tercil (>101,65)	0,44	0,07-2,74	0,38	-	-	1,00
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,79)	-	-	0,09	-	-	1,00
Segundo tercil (1,79-2,73)	0,11	0,014-0,88	0,04	-	-	1,00
Terceiro tercil (>2,74)	0,22	0,04-1,37	0,10	-	-	1,00
Terceiro trimestre de gestação						
PM_{10}(µg/m³)						
Primeiro tercil (<37,88)	-	-	0,40	-	-	1,00
Segundo tercil (37,88-47,77)	0,60	0,10-0,72	0,58	-	-	1,00
Terceiro tercil (>47,78)	0,29	0,04-1,82	0,18	-	-	1,00
SO_2(µg/m³)						
Primeiro tercil (<10,32)	-	-	0,24	-	-	1,00
Segundo tercil (10,32-14,66)	5,00	0,44-56,62	0,19	-	-	1,00
Terceiro tercil (>14,67)	0,62	0,13-3,07	0,56	-	-	1,00

O_3: ozônio, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio, SO_2: dióxido de enxofre, CO: monóxido de carbono; OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

4.3.1. Exposição Fetal

As variáveis envolvidas na exposição fetal que apresentaram associação com a refratariedade ($p<0,20$) na análise univariada foram a presença de postos de gasolina a menos de 500 metros do endereço de trabalho da mãe durante a gravidez e a prematuridade, porém, avaliadas na análise multivariada, não houve associação com a refratariedade ao tratamento ($p=1,00$).

4.3.2. Exposição da Criança após o Nascimento

A Tabela 11 apresenta a análise uni e multivariada dos poluentes troposféricos nos períodos de 1 e 2 anos antes e após o diagnóstico da doença. Não foi realizado outra etapa de análise multivariada pois não houve associação dos poluentes troposféricos e a refratariedade ao tratamento e a única variável associada à exposição pós nascimento que poderia ser incluída na análise foi a prematuridade ($p=0,18$).

Tabela 11- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos um e dois anos antes do diagnóstico da doença e um e dois anos após o diagnóstico da doença no grupo de pacientes refratários ao tratamento

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Dois anos antes do diagnóstico*						
O_3 (µg/m³)						
Primeiro tercil (<82,42)	-	-	0,07	-	-	0,75
Segundo tercil (82,42-90,65)	0,37	0,06-2,30	0,29	-	-	1,00
Terceiro tercil (>90,66)	4,00	0,55-29,10	0,17	4,20	0,10-178,5	0,45
Um ano antes do diagnóstico*						
NO_2 (µg/m³)						
Primeiro tercil (<80,98)	-	-	0,10	-	-	0,82
Segundo tercil (80,98-94,45)	0,14	0,20-1,03	0,05	0,22	0,002-	0,45
Terceiro tercil (94,46)	1,00	0,18-5,68	1,00	0,62	29,19	0,81
					0,01-31,33	
Dois anos após o diagnóstico						
NO_2 (µg/m³)						
Primeiro tercil (<85,12)	-	-	0,07	-	-	0,61
Segundo tercil (85,12-92,18)	0,18	0,015-2,20	0,17	0,18	0,006-5,25	0,32
Terceiro tercil (>92,19)	3,75	0,47-29,75	0,21	-	-	1,00

O_3: ozônio, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio, SO_2: dióxido de enxofre, CO: monóxido de carbono; OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

5. DISCUSSÃO

Pela primeira vez foi estudado se a exposição a poluentes atmosféricos e fatores gestacionais teriam associação com o curso e refratariedade da DMJ em moradores de uma grande capital.

No presente estudo, a frequência de pacientes do curso policíclico e crônico foi discretamente maior do que a do curso monocíclico, semelhante aos 58,7% de pacientes com curso policíclico ou crônico encontrados num estudo com pacientes da Europa (Itália e Reino Unido) e América Latina (Brasil, Argentina e México)[33]. Porém, inferior aos 60% encontrado por Stringer et al.[34] em 2008 numa coorte de pacientes do Canadá. A mediana de idade do início da DMJ do nosso estudo foi compatível com a mediana de 5 anos encontrada na coorte estudada por Neely et al.[23] em 2019 com pacientes do registro do CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance).

Nos últimos 30 anos temos visto o aumento na frequência de doenças autoimunes. O recente aumento dessas doenças em países industrializados trouxe à discussão as possíveis causas que contribuíram para isso. Considerando que os fatores genéticos são constantes, ou seja, não se modificam de forma rápida ao longo dos anos, os fatores ambientais se tornaram os alvos de investigação. De fato, nas últimas décadas, houve mudanças significativas nos hábitos alimentares ocidentais, na exposição à poluição ambiental e aumento no nível de estresse, sendo esses fatores atualmente o foco dos estudos mais recentes[35].

Dentre os fatores ambientais associados ao desenvolvimento de doenças autoimunes, podemos citar a exposição a produtos químicos, que podem ser agrupados em poluentes orgânicos persistentes, solventes tóxicos (como acetona, butanol, tolueno, benzeno e metanol, encontrados em tintas,

colas e decapantes), metais pesados tóxicos e os disruptores endócrinos. Esses compostos químicos podem induzir estresse oxidativo, desregulação de células T e alterações na resposta mediada por células[36].

A exposição ocupacional materna a partículas inaláveis ou compostos voláteis foi encontrado como fator de risco para o desenvolvimento de lúpus pediátrico[27] e dermatomiosite juvenil[24]. No presente estudo a exposição ocupacional materna foi fator de risco para DMJ mas não houve associação dessa exposição com o curso ou refratariedade da doença.

Embora se saiba que a fumaça do cigarro é uma mistura complexa de mais de 4.000 substâncias que podem causar danos pelo fumo ativo ou passivo, seus mecanismos e consequências bioquímicas na gravidez e no recém-nascido ainda não são totalmente compreendidos[37]. O estresse oxidativo é um dos mecanismos mais importantes envolvidos no hábito tabagista durante a gravidez. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) a partir de fontes exógenas e endógenas resulta em um desequilíbrio entre a geração de espécies oxidantes e defesas antioxidantes. Consequentemente, essas EROs em estruturas fetais podem modificar a ativação de um complexo conjunto de genes envolvidos na transdução de sinal do ciclo celular e controle da homeostase, contribuindo para defeitos nos mecanismos de reparo de células-tronco endógenas e, consequentemente, desenvolvimento de muitas doenças[38].

Scalabrini et al.[22] fizeram um estudo envolvendo 107 pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de miopatia inflamatória juvenil pelos critérios de Bohan e Peter e que residiam em 17 estados americanos e nas 9 regiões climáticas. O estudo utilizou questionário para avaliar as exposições ambientais

dos pacientes, que foram agrupados de acordo com a presença dos autoanticorpos (anti-TIF-1, anti-NXP2, anti-MDAS e anticorpos negativos) e o subgrupo clínico (DMJ, polimiosite juvenil, miosite do tecido conectivo juvenil). No estudo citado, não foram encontradas associações entre prematuridade, exposição ao tabagismo materno, paterno ou por outra pessoa durante a gestação e o subtipo clínico ou sorológico. Não foram avaliadas outras formas de exposição aos poluentes ambientais.

Orione et al.[24] em sua casuística, encontraram a exposição fetal ao tabagismo como sendo um fator de risco para o desenvolvimento de dermatomiosite juvenil. Na nossa análise multivariada, o tabagismo não foi um fator de risco para DMJ e não apresentou associação com o curso da doença e com a refratariedade ao tratamento. A casuística do trabalho realizado previamente no grupo e publicado por Orione et al.[24] apresentava 20 pacientes com DMJ e 56 controles. O presente estudo acrescentou 15 pacientes à casuística anterior, e o aumento do número de participantes pode ter sido o motivo de termos apresentado diferentes resultados estatísticos.

A prematuridade foi descrita como sendo um fator de risco para o desenvolvimento de outras duas doenças reumatológicas: o lúpus pediátrico[27] e a artrite idiopática juvenil[39]. Os autores postulam que provavelmente a associação entre o parto prematuro (antes de 37 semanas de idade gestacional) e doenças crônicas e doenças autoimunes pediátricas esteja relacionada aos mecanismos epigenéticos[26,27]. No presente estudo, a prematuridade não foi fator de risco para o desenvolvimento de DMJ e não esteve associada ao curso ou refratariedade ao tratamento.

Os poluentes atmosféricos têm sido relacionados a muitos efeitos nocivos para a saúde humana. O material particulado é um desses poluentes e se origina principalmente da queima de combustíveis e apresenta, por isso, relação com as áreas urbanas devido ao tráfego veicular[17]. Um recente estudo encontrou associação positiva entre a incidência de doenças reumáticas autoimunes (incluindo dermatomiosite) e o material particulado, porém foram estudados somente a população adulta utilizando dados de uma coorte da província de Quebec no Canadá. Nesse mesmo estudo, não foi encontrada associação entre as doenças reumatológicas imunomediadas e o ozônio[40]. Outro estudo também realizado no Canadá, nas províncias de Quebec e Alberta, também encontrou associação do $PM_{2,5}$ com as doenças reumáticas imunomediadas, porém o mesmo grupo, não encontrou associação clara entre o NO_2 e essas doenças[41,42]. Na nossa casuística, a exposição ao O_3 no quinto ano de vida, foi um fator de risco para DMJ. Não encontramos associação entre os poluentes troposféricos e o curso da doença e a refratariedade ao tratamento.

Na análise multivariada entre os poluentes troposféricos, encontramos associação negativa entre o O_3 durante a gravidez e a DMJ, porém na análise multivariada final entre os fatores de risco gestacionais, essa associação não permaneceu. Kuo et al.[43] encontraram associação negativa na análise multivariada entre a exposição do O_3 na gestação e outra doença inflamatória (Doença de Kawasaki). O autor postula que a possível explicação para isso é que o efeito da exposição ao O_3 é dose-dependente: altas dosagens estimulam estresse oxidativo intenso, resultando em resposta inflamatória e lesão tecidual, enquanto baixas concentrações de O_3 induzem um moderado

estresse oxidativo que ativaria as vias antioxidantes protetoras. Porém são necessários mais estudos clínicos e experimentais sobre o papel que o O_3 pode desempenhar na gestação e no desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias.

Na nossa casuística, a exposição aos poluentes troposféricos não foi fator de risco para o curso e refratariedade ao tratamento.

Um dos fatores confundidores que pode ter interferido nos resultados foi a radiação ultravioleta (RUV). A RUV depende da concentração de ozônio, da posição geográfica da localidade, altitude, hora do dia, estação do ano, condições atmosféricas, tipo de superfície. E esses dados são utilizados no cálculo do índice UV[44]. A RUV já foi descrita como fator de risco para a evolução da doença para o curso crônico em meninos expostos um mês antes do diagnóstico ao ser comparado com o curso policíclico[13]; também foi associada ao fenótipo clínico em indivíduos caucasianos[2]; à atividade da doença em uma população de pacientes pediátricos e adultos com diagnóstico de dermatomiosite[44] e à gravidade da doença ao ser avaliada a presença de calcinose[23]. Porém, nesse último estudo, pacientes de raça negra que viviam em regiões com baixo índice ultravioleta (IUV) tinham um risco 3 vezes maior de calcinose quando comparados a pacientes de raça não-negra, sugerindo um efeito protetor da exposição a altos IUV. Mas, indivíduos de pele clara tiveram risco aumentado de calcinose na exposição a maiores níveis de IUV[23].

O presente estudo não avaliou a exposição à RUV por falta de dados disponíveis sobre essa exposição nos pacientes. Apesar do IUV utilizar em seu cálculo dados referentes à poluição, é interessante que ambas as variáveis (RUV e poluentes atmosféricos) sejam analisadas conjuntamente visto que a

interação entre radiação e poluição é complexa. Por exemplo, a formação do ozônio na troposfera ocorre através de reações químicas entre o NO_x e compostos orgânicos voláteis na presença de radiação solar e que o NO, emitido na queima de combustíveis, atua também no consumo do ozônio troposférico disponível, fazendo com que as concentrações de ozônio sejam baixas próximo a vias de tráfego.

Além disso, essa interação durante o período gestacional parece ser distinta da interação após nascimento, como ocorre com a exposição ao O_3, reforçando a necessidade de novas pesquisas envolvendo essa fase tão importante para o desenvolvimento humano, favorecendo os atuais achados de que os mecanismos epigenéticos tem um papel importante na determinação do processo saúde-doença.

Outras limitações do estudo foram o tamanho da amostra de pacientes visto que foram incluídos somente aqueles que moravam na região metropolitana de São Paulo e cujas mães tinham morado nessa mesma região durante o período gestacional, a possibilidade de viés de memória, já que utilizamos o questionário, e a forma de monitorização da poluição que não nos possibilita avaliar a exposição a poluentes ambientais de forma individual.

No momento, já está em andamento nova pesquisa envolvendo os fatores ambientais e a DMJ, comparando nossa população com a população norte americana.

6. CONCLUSÕES

1. Após o nascimento, a exposição ao O_3 no quinto ano de vida foi encontrado como fator de risco para DMJ e a presença de fontes de poluentes inalatórios a uma distância entre 200-500 metros da creche/escola foi encontrada como fator protetor. A exposição aos poluentes atmosféricos/ fumaça do cigarro/outras fontes emissoras de poluentes inalatórios nos locais de moradia e trabalho da mãe no período gestacional não foi associada à DMJ;
2. A exposição aos poluentes atmosféricos/fumaça do cigarro/outras fontes emissoras de poluentes inalatórios nos locais de moradia, trabalho da mãe no período gestacional e pós nascimento, bem como nos locais das escolas ou creches após o nascimento até dois anos posteriores ao diagnóstico não estiveram associados ao curso da doença e à refratariedade ao tratamento da DMJ;
3. A exposição materna aos poluentes ocupacionais durante a gestação foi fator de risco para DMJ e não mostrou associação com curso da doença e refratariedade ao tratamento.

7.REFERÊNCIAS

1. Rider LG, Lindsley CB and Miller FW. (2015) Chapter 26 - Juvenile Dermatomyositis. In Ross E Petty, Ronald M Laxer, Carol B Lindsley & Lucy Wedderburn, (7th Edition) Textbook of Pediatric Rheumatology, (pp. 351-383). Philadelphia PA: Elsevier. Print.
2. Shah M, Mamyrova G, Targoff IN, Huber AM, Malley JD, Rice MM, Miller FW, Rider LG; with the Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The clinical phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Medicine (Baltimore). 2013 Jan;92(1):25-41.
3. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. J Intern Med. 2016 Jul;280(1):24-38.
4. McCann LJ, Livermore P, Wilkinson MGL, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis. Where are we now? Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb;40(2):394-403.
5. Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, Marini R, Sacchetti SB, Okuda EM, Carvalho JF, Pereira RM, Len CA, Terreri MT, Lotufo SA, Romanelli PR, Ramos VC, Hilario MO, Silva CA, Corrente JE, Saad-Magalhães C; Rheumatology Committee of the São Paulo Paediatrics Society. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. Clin Exp Rheumatol. 2009 Nov-Dec;27(6):1031-8.
6. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory myopathies in children. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 493-520.

7. Varnier GC, Pilkington CA, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis: novel treatment approaches and outcomes. Curr Opin Rheumatol. 2018 Nov;30(6):650-654.
8. Rosa Neto N, Goldenstein-Schainberg C. Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment. Bras J Rheumatol 2010; 50: 299-312.
9. Vegosen LJ, Weinberg CR, O"Hanlon TP, Targoff IN, Miller FW, Rider LG. Seasonal birth patterns in myositis subgroups suggest an etiologic role of early environmental exposures. Arthritis Rheum 2007; 56: 2719-2728.
10. Wu Q, Wedderburn LR, McCann LJ. Juvenile dermatomyositis: Latest advances. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(4):535-557.
11. Miller FW, Lamb JA, Schmidt J, Nagaraju K. Risk factors and disease mechanisms in myositis. Nat Rev Rheumatol. 2018 Apr 20;14(5):255-268.
12. Sallum AM, Marie SK, Wakamatsu A, Sachetti S, Vianna MA, Silva CA, Kiss MH. Immunohistochemical analysis of adhesion molecule expression on muscle biopsy specimens from patients with juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 2004; 3: 801-807.
13. Habers GE, Huber AM, Mamyrova G, Targoff IN, O'Hanlon TP, Adams S, Pandey JP, Boonacker C, van Brussel M, Miller FW, van Royen-Kerkhof A, Rider LG; Myositis autoantibodies, clinical features, and environmental exposures at illness onset are associated with disease course in juvenile myositis Arthritis Rheumatol. 2016;68(3):761-8.

14. Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P, MacNeil I, Momy JA, Avery G, Feldman BM. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2000 Mar;43(3):541-9.
15. Papadopoulou C, Hong Y, Krol P, Al Obaidi M, Pilkington C, Wedderburn LR, Brogan PA, Eleftheriou D. The Vasculopathy of Juvenile Dermatomyositis: Endothelial Injury, Hypercoagulability, and Increased Arterial Stiffness. Arthritis Rheumatol. 2021 Jul;73(7):1253-1266.
16. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, Miller FW, Rider LG, Harris-Love MO, Levesque MC; RIM Study Group, Oddis CV. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(3):740-9.
17. 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.
18. Fernandes EC, Silva CA, Braga AL, Sallum AM, Campos LM, Farhat SC. Exposure to Air Pollutants and Disease Activity in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Nov;67(11):1609-14.
19. Castro HA, Gouveia N, Escamilla-Cejudo JA. Questões metodológicas para a investigação dos efeitos da poluição do ar na saúde. Rev Bras Epidemiol 2003; 6: 135-149.

20. WHO's Urban Ambient Air Pollution database - Update 2016. Disponível em: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/ (acesso em setembro 2016).
21. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Qualidade Ambiental. Guia técnico para o monitoramento e avaliação da qualidade do ar / Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Qualidade Ambiental. Departamento de Qualidade Ambiental e Gestão de Resíduos. – Brasília, DF: MMA, 2020.
22. Scalabrini JC, Schiffenbauer AI, Farhadi PN, Volochayev R, Bayat N, Jansen A, Targoff IN, Miller FW, Rider LG. Environmental factors associated with juvenile idiopathic inflammatory myopathy clinical and serologic phenotypes. Pediatr Rheumatol Online J. 2022 Apr 12;20(1):28.
23. Neely J, Long CS, Sturrock H, Kim S; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry Investigators. Association of Short-Term Ultraviolet Radiation Exposure and Disease Severity in Juvenile Dermatomyositis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Dec;71(12):1600-1605.
24. Orione MA, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Omori CH, Braga AL, Farhat SC. Risk factors for juvenile dermatomyositis: exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66: 1571-1575.

25. Vidotto JP, Pereira LAA, Braga ALF, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, Farhat SCL. Atmospheric pollution on hospital admissions in paediatric rheumatic diseases.Lupus 2012; 21: 526-533.
26. Parets SE, Bedient CE, Menon R, Smith AK. Preterm birth and its long-term effects: methylation to mechanisms. Biology (Basel). 2014 Aug 21;3(3):498-513.
27. Conde PG, Farhat LC, Braga ALF, Sallum AEM, Farhat SCL, Silva CA. Are prematurity and environmental factors determinants for developing childhood-onset systemic lupus erythematosus? Mod Rheumatol. 2018 Jan;28(1):156-160.
28. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975;292:344-7.
29. Lazarevic D, Pistorio A, Palmisani E, Miettunen P, Ravelli A, Pilkington C, Wulffraat NM, Malattia C, Garay SM, Hofer M, Quartier P, Dolezalova P, Penades IC, Ferriani VP, Ganser G, Kasapcopur O, Melo-Gomes JA, Reed AM, Wierzbowska M, Rider LG, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation The_PRINTO_criteria_for_clinically_inactive_disease_in_juveniledermatomyositis. (PRINTO). Ann Rheum Dis. 2013; 72: 686-93.
30. Guimarães MT, Cunha MG, Carvalho DP, Sampaio T, Braga AL, Pereira LA. Pregnancy outcomes in contaminated areas, SP, Brazil. Rev Bras Epidemiol 2011; 14: 598-608.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol Use and Your Health. Last revision: november, 2014. http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm

32. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington DC: National Academy Press; 2009.
33. Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, Maillard S, Oliveira SK, Sztajnbok F, Cuttica R, Beltramelli M, Corona F, Katsicas MM, Russo R, Ferriani V, Burgos-Vargas R, Magni-Manzoni S, Solis-Valleoj E, Bandeira M, Zulian F, Baca V, Cortis E, Falcini F, Alessio M, Alpigiani MG, Gerloni V, Saad-Magalhaes C, Podda R, Silva CA, Lepore L, Felici E, Rossi F, Sala E, Martini A. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jan 15;62(1):63-72.
34. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3585-92.
35. Lerner A, Jeremias J, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis*. 2015;3(4):151-155.
36. Kharrazian D. Exposure to Environmental Toxins and Autoimmune Conditions. Integr Med (Encinitas). 2021 Apr;20(2):20-24.
37. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. Dev Psychopathol. 2012 Nov;24(4):1377-90.
38. Rua Ede A, Porto ML, Ramos JP, Nogueira BV, Meyrelles SS, Vasquez EC, Pereira TC. Effects of tobacco smoking during pregnancy on oxidative stress in the umbilical cord and mononuclear blood cells of neonates. J Biomed Sci. 2014 Dec 30;21(1):105.

39. Shenoi S, Shaffer ML, Wallace CA. Environmental Risk Factors and Early-Life Exposures in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Aug;68(8):1186-94.
40. Zhao N, Smargiassi A, Jean S, Gamache P, Laouan-Sidi EA, Chen H, Goldberg MS, Bernatsky S. Long-term exposure to fine particulate matter and ozone and the onset of systemic autoimmune rheumatic diseases: an open cohort study in Quebec, Canada. Arthritis Res Ther. 2022 Jun 23;24(1):151.
41. 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. Environ Res. 2016 Apr;146:85-91.
42. 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 Jul;140:474-8.
43. Kuo NC, Lin CH, Lin MC. Prenatal and early life exposure to air pollution and the incidence of Kawasaki disease. Sci Rep. 2022 Mar 1;12(1):3415.
44. Mamyrova G, Rider LG, Ehrlich A, Jones O, Pachman LM, Nickeson R, Criscone-Schreiber LG, Jung LK, Miller FW, Katz JD. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2017 Aug 1;56(8):1342-1347.
45. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais: http://satelite.cptec.inpe.br/uv/

8.APÊNDICES

APÊNDICE A – Tabelas da análise entre grupo com DMJ e grupo controle

Tabela 12- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo com DMJ

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Gestação						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (< 77,84)	-	-	0,044	-	-	0,045
Segundo tercil (77,84-84,94)	0,22	0,067-0,72	0,013	0,14	0,30-0,66	0,01
Terceiro tercil (>84,95)	0,69	0,28-1,71	0,42	0,40	0,10-1,53	0,18
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,35	-	-	-
Segundo tercil (38,69-49,41)	0,54	0,20-1,45	0,22	-	-	-
Terceiro tercil (>49,41)	0,54	0,20-1,45	0,22	-	-	-
NO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<85,23)	-	-	0,37	-	-	0,34
Segundo tercil (85,23-98,84)	0,73	0,28-1,89	0,52	0,84	0,21-3,37	0,81
Terceiro tercil (>98,85)	0,48	0,17-1,34	0,16	0,28	0,04-1,88	0,19
SO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<9,92)	-	-	0,40	-	-	0,67
Segundo tercil (9,92-15,08)	1,57	0,55-4,5	0,40	2,53	0,28-22,52	0,41
Terceiro tercil (>15,08)	2,03	0,72-5,67	0,18	2,13	0,13-33,85	0,59
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,88)	-	-	0,95	-	-	-
Segundo tercil (1,88-2,62	0,95	0,36-2,53	0,92	-	-	-
Terceiro tercil (>2,63)	0,86	0,32-2,33	0,76	-	-	-
Primeiro trimestre de gestação						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<75,00)	-	-	0,31	-	-	-
Segundo tercil (74,00-86,55)	0,74	0,25-2,17	0,59	-	-	-
Terceiro tercil (>86,56)	1,60	0,61-4,15	0,34	-	-	-
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,09	-	-	0,036
Segundo tercil (38,69 - 49,41)	2,49	0,92-6,76	0,07	6,27	1,51-25,97	0,011
Terceiro tercil (>49,41)	0,98	0,32-3,02	0,97	3,27	0,33-32,53	0,31
NO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,77	-	-	-
Segundo tercil (84,05 - 104,11)	1,44	0,53-3,95	0,47	-	-	-
Terceiro tercil (>104,11)	1,25	0,45-3,48	0,67	-	-	-
SO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<9,9)	-	-	0,07	-	-	0,15
Segundo tercil (9,9-15,39)	2,24	0,85-5,88	0,10	2,23	0,53-9,35	0,27
Terceiro tercil (>15,39)	0,72	0,23-2,24	0,57	0,42	0,02-7,98	0,56
CO (ppm)						
Primeiro tercil	-	-	0,43	-	-	-
Segundo tercil	1,74	0,64-4,72	0,27	-	-	-
Terceiro tercil	1,00	0,34-2,90	1,00	-	-	-
Segundo trimestre de gestação						
O_3(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<77,54)	-	-	0,64	-	-	-
Segundo tercil (77,54-87,84)	1,06	0,42-2,69	0,89	-	-	-
Terceiro tercil (>87,85)	0,68	0,25-1,85	0,45	-	-	-
PM_{10}(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<39,01)	-	-	0,44	-	-	-
Segundo tercil (39,01-50,06)	0,53	0,20-1,42	0,20	-	-	-
Terceiro tercil (>50,07)	0,70	0,27-1,77	0,45	-	-	-
NO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<84,83)	-	-	0,49	-	-	-
Segundo tercil (84,83-101,64)	0,61	0,23-1,59	0,31	-	-	-
Terceiro tercil (>101,65)	0,61	0,23-1,59	0,31	-	-	-
SO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<10,06)	-	-	0,59	-	-	-
Segundo tercil (10,06-15,22)	1,09	0,43-2,76	0,85	-	-	-
Terceiro tercil (>15,23)	0,66	0,24-1,80	0,42	-	-	-
CO (ppm)						

Primeiro tercil (<1,79)	-	-	0,72	-	-	-
Segundo tercil (1,79-2,73)	0,68	0,26-1,79	0,43	-	-	-
Terceiro tercil (>2,74)	0,77	0,30-1,99	0,59	-	-	-
Terceiro trimestre de gestação						
O_3(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<75,95)	-	-	0,80	-	-	-
Segundo tercil (75,95-87,20)	0,76	0,29-1,94	0,56	-	-	-
Terceiro tercil (>87,21)	0,77	0,30-1,99	0,59	-	-	-
PM_{10}(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<37,88)	-	-	0,60	-	-	-
Segundo tercil (37,88-47,77)	1,59	0,61-4,13	0,34	-	-	-
Terceiro tercil (>47,78)	1,14	0,42-3,08	0,80	-	-	-
NO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,35	-	-	0,09
Segundo tercil (84,05-103,32)	1,98	0,75-5,23	0,17	4,31	1,005-18,5	0,049
Terceiro tercil (>103,33)	1,25	0,45-3,47	0,67	2,05	0,21-20,37	0,54
SO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<10,32)	-	-	0,30	-	-	0,13
Segundo tercil (10,32-14,66)	0,47	0,17-1,29	0,14	0,27	0,03-2,36	0,23
Terceiro tercil (>14,67)	0,90	0,37-2,21	0,82	0,07	0,005-1,03	0,05
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,92)	-	-	0,11	-	-	0,35
Segundo tercil (1,92-2,49)	0,47	0,61-1,40	0,18	1,15	0,12-10,81	0,90
Terceiro tercil (>2,50)	1,43	0,59-3,52	0,43	3,49	0,37-33,15	0,28

PM_{10}: material particulado; O_3: ozônio; CO: monóximo de carbono, NO_2: dióxido de nitrogênio, SO_2: dióxido de enxofre, OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%)
Verossimilhança de log-2: 115,279; R quadrado de Nagelkerke: 0,315

Tabela 13- Análise da distância entre o endereço residencial e de trabalho e a presença fábricas, pedreiras ou postos de gasolina durante a gravidez e após nascimento e a frequência a creches/escolas entre o grupo com DMJ e o grupo controle

Variáveis independentes	DMJ n=33* (%)	Controle n=124 (%)	p
Durante a gravidez			
Endereço residencial da gravidez			
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500 metros	48,5%	13,7%	<0,001
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500 metros	55,6%	50%	0,69
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço residencial durante a gravidez			
<100 metros	19,35%	13,7%	0,40
100 – 200 metros	12,9%	18,54%	0,60
200 – 500 metros	38,7%	32,2%	0,57
	n=14 (%)**	**n=100* (%)**	
Endereço de trabalho durante a gravidez			
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500 metros	35,7%	10%	0,02
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500 metros	64,3%	35,7%	0,51
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço de trabalho durante a gravidez			
< 100 metros	42,8%	22%	0,10
100 – 200 metros	7,1%	15%	0,68
200 – 500 metros	28,5%	49,5%	0,16
Após nascimento	**n=35 (%)**	**n=124 (%)**	
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500 metros	46,66%	10,48%	<0,001
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500 metros	43,33%	56,45%	0,22
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço residencial após o nascimento			
< 100 metros	6,6%	17,7%	0,17
100 – 200 metros	13%	20,2%%	0,44
200 – 500 metros	0	0,8%	0,74
Pacientes frequentavam creche ou escolas	77%	93,5%	0,07
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500 metros	20,8%	6,45%	0,038
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500 metros	37,5%	46,77%	0,50
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço da creche ou escola após o nascimento			
<100 metros	4,5%	24,2%	0,04
100 – 200 metros	13,6%	27,4%	0,28
200 – 500 metros	18,2%	48,4%	0,01

*Duas pessoas não sabiam informar sobre a presença dessas fontes emissoras de poluentes.
**Número de mães que trabalhavam fora de casa em cada grupo.
DMJ: dermatomiosite juvenil.

APÊNDICE B – Tabelas da análise entre curso monocíclico e curso policíclico/crônico

Tabela 14- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo com curso monocíclico

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Gestação						
O_3 ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (< 77,84)	-	-	0,28	-	-	0,21
Segundo tercil (77,84-84,94)	2,25	0,23-22,14	0,49	0,22	0,01-5,00	0,35
Terceiro tercil (>84,95)	3,94	0,72-21,59	0,11	0,08	0,005-1,31	0,07
PM_{10} ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,31	-	-	0,93
Segundo tercil (38,69-49,41)	3,00	0,45-20,15	0,26	0,92	0,08-9,94	0,95
Terceiro tercil (>49,41)	3,75	0,59-23,40	0,16	1,71	0,07-43,00	0,74
NO_2 ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<85,23)	-	-	0,10	-	-	0,18
Segundo tercil (85,23-98,84)	3,00	0,49-18,17	0,23	0,08	0,005-1,49	0,09
Terceiro tercil (>98,85)	15,00	1,21-182,20	0,03	0,02	0,00-2,00	0,09
SO_2 ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<9,92)	-	-	0,88	-	-	-
Segundo tercil (9,92-15,08)	0,67	0,11-3,92	0,65	-	-	-
Terceiro tercil (>15,08)	1,00	0,16-6,40	1,00	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,92)	-	-	0,62	-	-	-
Segundo tercil (1,92-2,5)	0,50	0,08-3,21	0,46	-	-	-
Terceiro tercil (>2,51)	1,25	0,20-7,61	0,81	-	-	-
Primeiro trimestre de gestação						
O_3 ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<75,00)	-	-	0,53	-	-	-
Segundo tercil (74,00-86,55)	2,50	0,29-21,40	0,40	-	-	-
Terceiro tercil (>86,56)	0,78	0,14-4,39	0,78	-	-	-
PM_{10} ($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,34	-	-	-
Segundo tercil (38,69 - 49,41)	1,25	0,16-9,53	0,83	-	-	-
Terceiro tercil (>49,41)	4,00	0,45-35,79	0,21	-	-	-
NO_2($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,19	-	-	0,29
Segundo tercil (84,05 - 104,11)	1,43	0,18-11,08	0,73	1,14	0,12-11,03	0,91
Terceiro tercil (>104,11)	5,83	0,70-48,87	0,10	5,26	0,42-65,26	0,20
SO_2($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<9,9)	-	-	0,70	-	-	-
Segundo tercil (9,9-15,39)	1,52	0,25-9,30	0,65	-	-	-
Terceiro tercil (>15,39)	0,67	0,07-6,41	0,72	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil	-	-	0,35	-	-	0,59
Segundo tercil	5,83	0,52-64,82	0,15	3,30	0,26-41,23	0,35
Terceiro tercil	5,00	0,34-64,39	0,22	1,77	0,09-34,82	0,70
Segundo trimestre de gestação						
O_3($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<77,54)	-	-	0,44	-	-	-
Segundo tercil (77,54-87,84)	0,50	0,09-2,81	0,43	-	-	-
Terceiro tercil (>87,85)	1,67	0,25-11,07	0,60	-	-	-
PM_{10}($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<39,01)	-	-	0,17	-	-	0,30
Segundo tercil (39,01-50,06)	5,00	0,72-34,73	0,10	0,17	0,48-76,05	0,17
Terceiro tercil (>50,07)	4,00	0,73-27,74	0,10	0,77	0,03-17,79	0,77
NO_2($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<84,83)	-	-	0,04	-	-	0,08
Segundo tercil (84,83-101,64)	10	1,28-78,12	0,03	16,80	1,34-209,9	0,03
Terceiro tercil (>101,65)	10	1,28-78,12	0,03	32,30	0,77-1354,9	0,07
SO_2($\mu g/m^3$)						
Primeiro tercil (<10,06)	-	-	0,58	-	-	-
Segundo tercil (10,06-15,22)	1,07	0,19-5,91	0,94	-	-	-

Terceiro tercil (>15,23)	2,50	0,37-16,89	0,35	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,79)	-	-	0,51	-	-	-
Segundo tercil (1,79-2,73)	0,60	0,10-3,72	0,58	-	-	-
Terceiro tercil (>2,74)	1,80	0,32-10,20	0,50	-	-	-
Terceiro trimestre de gestação						
O_3(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<75,95)	-	-	0,21	-	-	0,45
Segundo tercil (75,95-87,20)	3,75	0,59-23,94	0,16	0,66	0,07-6,34	0,72
Terceiro tercil (>87,21)	4,50	0,73-27,74	0,10	0,26	0,03-2,27	0,22
PM_{10}(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<37,88)	-	-	0,47	-	-	-
Segundo tercil (37,88-47,77)	0,62	0,10-3,70	0,60	-	-	-
Terceiro tercil (>47,78)	1,88	0,30-11,63	0,50	-	-	-
NO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,045	-	-	0,09
Segundo tercil (84,05-103,32)	0,27	0,04-1,79	0,18	2,16	0,27-17,89	0,48
Terceiro tercil (>103,33)	3,50	0,43-28,45	0,24	0,17	0,02-17,87	0,15
SO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<10,32)	-	-	0,97	-	-	-
Segundo tercil (10,32-14,66)	0,78	0,10-6,32	0,81	-	-	-
Terceiro tercil (>14,67)	1,00	0,21-4,67	1,00	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,92)	-	-	0,30	-	-	-
Segundo tercil (1,92-2,49)	0,24	0,02-2,79	0,25	-	-	-
Terceiro tercil (>2,50)	1,60	0,33-7,85	0,56	-	-	-

O_3: ozônio, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio, SO_2: dióxido de enxofre, CO: monóxido de carbono, OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

Tabela 15- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos um e dois anos antes do diagnóstico da doença e um e dois anos após o diagnóstico da doença no grupo de pacientes do curso monocíclico

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Dois anos antes do diagnóstico*						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<82,42)	-	-	0,18	-	-	0,75
Segundo tercil (82,42-90,65)	1,12	0,20-6,41	0,90	-	-	1,00
Terceiro tercil (>90,66)	0,20	0,03-1,53	0,12	3,93	0,11-138,1	0,45
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<36,82)	-	-	0,20	-	-	-
Segundo tercil (36,82-47,55)	2,10	0,38-11,59	0,39	-	-	-
Terceiro tercil (47,56)	0,34	0,05-2,46	0,29	-	-	-
NO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<81,42)	-	-	0,49	-	-	-
Segundo tercil (81,42-95,82)	2,10	0,38-11,59	0,39	-	-	-
Terceiro tercil (>95,83)	0,75	0,11-4,90	0,76	-	-	-
SO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<8,37)	-	-	0,90	-	-	-
Segundo tercil (8,37-13,60)	0,80	0,14-4,53	0,80	-	-	-
Terceiro tercil (>13,61)	1,20	0,21-6,68	0,83	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,32)	-	-	0,02	-	-	0,93
Segundo tercil (1,32-2,44)	7,87	1,10-56,12	0,04	2,8	0,01-567,5	0,70
Terceiro tercil (>2,45)	0,22	0,20-2,45	0,22	-	-	1,00
Um ano antes do diagnóstico*						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (80,04)	-	-	0,80	-	-	-
Segundo tercil (80,04-87,90)	1,8	0,32-10,20	0,51	-	-	-
Terceiro tercil (>87,91)	1,25	0,22-7,08	0,80	-	-	-
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<37,87)	-	-	0,16	-	-	0,27
Segundo tercil (37,87-47,54)	1,67	0,27-10,33	0,58	3,32	0,24-46,60	0,37
Terceiro tercil (>47,55)	0,28	0,05-1,62	0,15	0,62	0,05-7,58	0,71
NO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<80,98)	-	-	0,16	-	-	0,77
Segundo tercil (80,98-94,45)	1,67	0,27-10,33	0,58	-	-	1,00
Terceiro tercil (94,46)	0,28	0,05-1,62	0,15	-	-	1,00
SO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<8,67)	-	-	0,68	-	-	-
Segundo tercil (8,67-13,65)	0,83	0,15-4,64	0,83	-	-	-
Terceiro tercil (13,66)	0,48	0,09-2,63	0,39	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,44)	-	-	0,60	-	-	-
Segundo tercil (1,44-2,40)	0,44	0,07-2,66	0,37	-	-	-
Terceiro tercil (>2,41)	0,48	0,90-2,63	0,39	-	-	-
Um ano após o diagnóstico**						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<81,18)	-	-	0,65	-	-	-
Segundo tercil (81,18-86,62)	1,87	0,30-11,63	0,50	-	-	-
Terceiro tercil (>86,63)	0,83	0,13-5,17	0,84	-	-	-
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<36,47)	-	-	0,29	-	-	1,00
Segundo tercil (36,47-42,02)	0,50	0,08-3,21	0,46	-	-	1,00
Terceiro tercil (>42,03)	0,21	0,03-1,49	0,12	-	-	1,00
NO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<68,73)	-	-	0,12	-	-	1,00
Segundo tercil (68,73-96,75)	0,12	0,01-0,97	0,047	-	-	1,00
Terceiro tercil (>96,76)	0,19	0,02-1,43	0,10		-	1,00
SO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<8,62)	-	-	0,31	-	-	-
Segundo tercil (8,62-12,89)	0,83	0,13-5,17	0,84	-	-	-
Terceiro tercil (>12,90)	0,29	0,04-1,82	0,18	-	-	-
CO (ppm)						

Primeiro tercil (<1,25)	-	-	0,13	-	-	-
Segundo tercil (1,25-2,04)	0,16	0,02-1,20	0,07	-	-	-
Terceiro tercil (>2,05)	0,14	0,02-1,16	0,07	-	-	-
Dois anos após o diagnóstico**						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<81,60)	-	-	0,41	-	-	-
Segundo tercil (81,60-85,32)	3,75	0,47-29,75	0,21	-	-	-
Terceiro tercil (>85,53)	1,50	0,17-13,22	0,71	-	-	-
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<37,46)	-	-	0,57	-	-	-
Segundo tercil (37,46-43,48)	0,64	0,10-4,11	0,64	-	-	-
Terceiro tercil (>43,49)	0,32	0,04-2,62	0,29	-	-	-
NO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<85,12)	-	-	0,15	-	-	0,78
Segundo tercil (85,12-92,18)	2,50	0,37-16,90	0,35	-	-	1,00
Terceiro tercil (>92,19)	0,21	0,02-2,52	0,22	-	-	1,00
SO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<9,07)	-	-	0,57	-	-	-
Segundo tercil (9,07-13,04)	3,12	0,38-25,57	0,29	-	-	-
Terceiro tercil (>13,05)	2,00	0,24-16,36	0,52	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,69)	-	-	0,22	-	-	1,00
Segundo tercil (1,69-2,05)	0,30	0,04-2,20	0,24	-	-	1,00
Terceiro tercil (>2,06)	0,17	0,02-1,38	0,10	-	-	1,00

O_3: ozônio, CO: monóxido de carbono, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio, OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).

Tabela 16- Análise da distância entre o endereço residencial e de trabalho e a presença fábricas, pedreiras ou postos de gasolina durante a gravidez e após nascimento e a frequência a creches/escolas entre o grupo com curso monocíclico e policíclico/crônico

Variáveis independentes			
Durante a gravidez	**Monocíclico (N=15)**	**Poli/crônico (N=17)**	**p**
Endereço residencial da gravidez			
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500metros	33%	58%	0,18
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500metros	60%	35%	0,15
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço residencial durante a gravidez			
<100metros	13%	26%*	0,65
100– 200 metros	20%	6,6%*	0,60
200– 500metros	26,7%	46,7%*	0,45
	N=8	**N=5**	
Endereço de trabalho durante a gravidez			
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500metros	50%	30%	0,56
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500metros	62,5%	80%	1,00
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço de trabalho durante a gravidez			
< 100 metros	37,5%	60%	0,59
100 – 200 metros	12,5%	0	1,00
200 – 500 metros	25%	40%	1,00
Após nascimento	**N=13**	**N=16**	
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500metros	46,15%	43,75%	1,00
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500metros	46,15%	37,5%	0,72
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço residencial após o nascimento			
< 100 metros	7,14%	6,67%	1,00
100 – 200 metros	7,14%	18,75%	0,60
200 – 500 metros	35,71%	31,25	1,00
Pacientes frequentavam creche ou escolas	**N=12**	**N=14**	**1,00**
Presença de fábricas ou pedreiras a uma distância menor de 500metros	20%**	15,38%**	1,00
Presença de postos de gasolina a uma distância menor de 500metros	50%**	23%**	1,00
Distância de fábricas, pedreiras ou postos de gasolina do endereço da creche ou escola após o nascimento			
<100metros	11,11%***	0	0,43
100 – 200 metros	0	16,67%***	0,49
200 – 500metros	11,11%***	16,67%***	1,00

*15 mães responderam.
**Sabiam responder um total de 13 poli/crônico e 10 pacientes com monocíclico.
*** Total: 12 poli/crônico e 9 monocíclico

APÊNDICE C – Tabelas da análise entre grupo refratário ao tratamento e não refratários

Tabela 17- Análise uni e multivariada nos modelos de regressão logística dos poluentes troposféricos durante a gestação no grupo de pacientes refratários ao tratamento

	Análise univariada			Análise multivariada		
Variáveis independentes	**OR**	**IC (95%)**	**p**	**OR**	**IC (95%)**	**p**
Gestação						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (< 77,84)	-	-	0,27	-	-	0,41
Segundo tercil (77,84-84,94)	1,80	0,19-16,98	0,61	0,25	0,03-1,97	0,19
Terceiro tercil (>84,95)	4,20	0,74-23,91	0,11	0,31	0,02-30,1	0,44
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,39	-	-	0,21
Segundo tercil (38,69-49,41)	0,25	0,034-1,82	0,17	1,71	0,17-17,41	0,65
Terceiro tercil (>49,41)	0,62	0,10-3,71	0,60	0,17	0,01-1,94	0,15
NO_2 (µg/m^3)			-			
Primeiro tercil (<85,23)	-	-	0,25	-	-	0,39
Segundo tercil (85,23-98,84)	0,21	0,03-1,31	0,09	1,50	0,13-17,58	0,74
Terceiro tercil (>98,85)	0,50	0,07-3,70	0,50	0,34	0,03-4,33	0,41
SO_2 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<9,92)	-	-	1,00	-	-	-
Segundo tercil (9,92-15,08)	1,00	0,17--5,44	1,00	-	-	-
Terceiro tercil (>15,08)	1,00	0,16-6,42	1,00	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,92)	-	-	0,48	-	-	-
Segundo tercil (1,92-2,5)	0,83	0,13-5,17	0,84	-	-	-
Terceiro tercil (>2,51)	0,33	0,05-2,18	0,25	-	-	-
Primeiro trimestre de gestação						
O_3 (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<75,00)	-	-	0,74	-	-	-
Segundo tercil (74,00-86,55)	1,20	0,13-11,05	0,87	-	-	-
Terceiro tercil (>86,56)	0,60	0,11-3,24	0,55	-	-	-
PM_{10} (µg/m^3)						
Primeiro tercil (<38,69)	-	-	0,17	-	-	1,00
Segundo tercil (38,69 - 49,41)	0,18	0,02-1,34	0,09	-	-	1,00
Terceiro tercil (>49,41)	0,67	0,08-5,88	0,71	-	-	1,00
NO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,90	-	-	-
Segundo tercil (84,05 - 104,11)	0,83	0,13-5,17	0,84	-	-	-
Terceiro tercil (>104,11)	1,25	0,18-8,4	0,82	-	-	-
SO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<9,9)	-	-	0,88	-	-	-
Segundo tercil (9,9-15,39)	1,14	0,20-6,37	0,88	-	-	-
Terceiro tercil (>15,39)	0,67	0,07-6,41	0,72	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil	-	-	0,63	-	-	-
Segundo tercil	0,47	0,07-3,03	0,43	-	-	-
Terceiro tercil	1,00	0,12-8,31	1,00	-	-	-
Segundo trimestre de gestação						
O_3(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<77,54)	-	-	0,16	-	-	1,00
Segundo tercil (77,54-87,84)	3,73	0,64-21,57	0,14	-	-	1,00
Terceiro tercil (>87,85)	6,67	0,81-54,96	0,08	-	-	1,00
PM_{10}(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<39,01)	-	-	0,27	-	-	1,00
Segundo tercil (39,01-50,06)	0,21	0,03-1,47	0,11	-	-	1,00
Terceiro tercil (>50,07)	0,78	0,14-4,39	0,78	-	-	1,00
NO_2(µg/m^3)						
Primeiro tercil (<84,83)	-	-	0,12	-	-	1,00
Segundo tercil (84,83-101,64)	0,13	0,02-0,90	0,04	-	-	1,00
Terceiro tercil (>101,65)	0,44	0,07-2,74	0,38	-	-	1,00
SO_2(µg/m^3)						

Primeiro tercil (<10,06)	-	-	0,93	-	-	-
Segundo tercil (10,06-15,22)	0,69	0,13-3,72	0,67	-	-	-
Terceiro tercil (>15,23)	0,83	0,13-5,67	0,84	-	-	-
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,79)	-	-	0,09	-	-	1,00
Segundo tercil (1,79-2,73)	0,11	0,014-0,88	0,04	-	-	1,00
Terceiro tercil (>2,74)	0,22	0,04-1,37	0,10	-	-	1,00
Terceiro trimestre de gestação						
O_3(μg/m^3)						
Primeiro tercil (<75,95)	-	-	0,96	-	-	-
Segundo tercil (75,95-87,20)	1,00	0,19-5,36	1,00	-	-	-
Terceiro tercil (>87,21)	1,25	0,22-7,08	0,80	-	-	-
PM_{10}(μg/m^3)						
Primeiro tercil (<37,88)	-	-	0,40	-	-	1,00
Segundo tercil (37,88-47,77)	0,60	0,10-0,72	0,58	-	-	1,00
Terceiro tercil (>47,78)	0,29	0,04-1,82	0,18	-	-	1,00
NO_2(μg/m^3)						
Primeiro tercil (<84,05)	-	-	0,43	-	-	-
Segundo tercil (84,05-103,32)	0,80	0,13-4,74	0,81	-	-	-
Terceiro tercil (>103,33)	0,80	0,04-2,20	0,24	-	-	-
SO_2(μg/m^3)						
Primeiro tercil (<10,32)	-	-	0,24	-	-	1,00
Segundo tercil (10,32-14,66)	5,00	0,44-56,62	0,19	-	-	1,00
Terceiro tercil (>14,67)	0,62	0,13-3,07	0,56	-	-	1,00
CO (ppm)						
Primeiro tercil (<1,92)	-	-	0,61	-	-	-
Segundo tercil (1,92-2,49)	1,67	0,21-13,22	0,63	-	-	-
Terceiro tercil (>2,50)	0,62	0,13-3,07	0,56	-	-	-

O_3: ozônio, PM_{10}: material particulado, NO_2: dióxido de nitrogênio, SO_2: dióxido de enxofre, CO: monóxido de carbono; OR: *odds ratio*, IC: Intervalo de confiança (95%).