

**JULIA CARVALHO KOZELINSKI**

**FATORES ASSOCIADOS AOS SINTOMAS DE DOENÇAS ATÓPICAS EM  
CRIANÇAS DE 6-7 ANOS EM UM MUNICÍPIO DA REGIÃO SUL DO BRASIL.**

Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado como requisito parcial ao grau de médico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina, da Universidade do Sul de Santa Catarina.

Palhoça, 21 de novembro de 2017.

---

Prof. e orientadora, Aline Daiane Schlindwein.  
Universidade do Sul de Santa Catarina

---

Prof. Adriano Schaefer Meyer  
Universidade do Sul de Santa Catarina

---

Prof. Giovanna Grünewald Vietta.  
Universidade do Sul de Santa Catarina

**FATORES ASSOCIADOS AOS SINTOMAS DE DOENÇAS ATÓPICAS EM  
CRIANÇAS DE 6-7 ANOS EM UM MUNICÍPIO DA REGIÃO SUL DO BRASIL.**

FACTORS ASSOCIATED WITH ATOPIC DISEASES SYMPTOMS IN CHILDREN  
AGED 6-7 YEARS IN A CITY IN THE SOUTH OF BRAZIL.

FATORES ASSOCIADOS A SINTOMAS DE DOENÇAS ATÓPICAS EM  
CRIANÇAS.

Julia Carvalho Kozelinski<sup>1</sup>

Karoliny dos Santos<sup>2</sup>

Jefferson Luiz Traebert<sup>3</sup>

Aline Daiane Schlindwein<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina Julia Carvalho Kozelinski. Avenida das Águias, 36.

Ju.kozelinski@gmail.com. Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL. Palhoça, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Karoliny dos Santos: Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL. Palhoça, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Jefferson Luiz Traebert. Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL. Palhoça, SC, Brasil.

<sup>4</sup>Aline Daiane Schlindwein. Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL. Palhoça, SC, Brasil.

Ausência de conflito de interesses.

Aprovado pelo comitê de ética sob o parecer: 897.811

## **RESUMO:**

**Introdução:** As doenças atópicas são uma síndrome de alta prevalência mundial, que apresentam um aumento significativo na sua incidência e severidade. Os fatores de risco associados às doenças incluem a interação entre fatores genéticos e ambientais. **Objetivo:** Analisar os fatores associados aos sintomas das doenças atópicas em crianças de 6-7 anos no município de Palhoça-Santa Catarina. **Metodologia:** Estudo observacional do tipo caso-controle aninhado a uma coorte retrospectiva que avaliou crianças de 6-7 anos do município de Palhoça - Santa Catarina. Questionários foram aplicados com as mães das crianças e os sintomas de doenças atópicas foram triados pelo questionário do *Internacional Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC). **Resultados:** Participaram do estudo 255 crianças (85 casos e 170 controles). Os fatores de risco significativamente associados às doenças atópicas foram: história familiar de asma (OR = 4,61; IC95% 2,63-0,73), rinite (OR = 3,46; IC95% 1,90-3,26) e eczema atópico (OR = 3,42; IC95% 1,91-6,14), história gestacional de infecções maternas como corrimento vaginal (OR = 4,25; IC 95% 2,31-7,84), além do tabagismo domiciliar (OR = 2,00; IC95% 1,10-3,64) e gestacional (OR = 1,39; IC95% 0,67-2,91), presença de mofo/umidade no quarto (OR = 3,34; IC95% 1,82-6,12) e animais em casa (OR = 1,77 IC95% 1,04-3,02). **Conclusão:** Casos de atopia estão associados a história familiar, infecções gestacionais maternas e neonatal, além de variáveis ambientais como o tabagismo e mofo.

**Palavras chaves:** Atopia. Fator de risco. Asma. Rinite alérgica. Dermatite atópica.

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** The Atopic diseases are a important world prevalence syndrome that increased in its incidence and severity. The risk factors associated to the diseases include

the interaction between genetics and ambient factors. **Objective:** Analyse the factors associated to the symptoms of atopic diseases in children from 6 to 7 years in Palhoça city - Santa Catarina. **Methods:** Observational study case-controlled nested to a retrospective cohort which evaluated 6-7 years children in Palhoça - Santa Catarina. The questionnaires were applied to the children's mothers and the symptoms of atopic diseases were screened through the Internacional Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) questionnaires. **Results:** A total of 255 children participated the study (85 cases and 170 controls). The risk factors significantly associated to the atopic diseases were: family history of asthma (OR: 4,61; IC 95%: 0,73-2,63), rhinitis (OR: 3,46; IC 95%: 1,90-3,26) and atopic eczema (OR:3,42; IC95%: 1,91-6,14).). Mother's gestacional history of infections as vaginal discharge (OR = 4,25; IC 95% 2,31-7,84). Smoking at home (OR: 2,00; IC 95%: 1,10-3,64) and maternal smoking (OR: 1,39; IC 95%:0,67-2,91). Mold/moisture in the bedroom (OR: 3,34; IC: 95%: 1,82-6,12) and pets at home (OR: 1,77; IC 95%: 1,04-3,02). **Conclusion:** atopy cases are associated with family history, maternal and neonatal infections, and environmental exposures such as tobacco smoking and mold.

**Keywords:** Atopy. Risk factor. Asthma. Allergic rhinitis. Atopic dermatitis.

## INTRODUÇÃO

O termo atopia se refere a uma predisposição genética pessoal ou familiar que leva à produção de anticorpos chamados imunoglobulina E (IgE) em resposta ao contato com alérgenos ambientais tendo como resultado a apresentação de uma síndrome clínica, a tríade atópica, que inclui a asma, a rinite e a dermatite atópica (DA)<sup>1</sup>. A história natural das doenças atópicas é a progressão sequencial dos sintomas clínicos, definida assim como “marcha atópica”<sup>2</sup>.

Estima-se que 300 milhões de indivíduos sofram de asma atualmente no mundo, a tendência é que em 2025 esse número chegue a 400 milhões<sup>3</sup>. A rinite alérgica apresenta uma prevalência global de 400 milhões de pessoas, afetando 10-30% dos adultos e 40% das crianças. Já a DA apresentou um aumento de duas a três vezes em países industrializados durante as últimas três décadas com uma prevalência durante a vida de 15-30% em crianças e 2-10% em adultos<sup>3</sup>.

Há evidências de que mais de 30% das crianças com DA desenvolverão asma e aproximadamente 66% irão desenvolver rinite alérgica<sup>4</sup> sugerindo a possibilidade de que um defeito na integridade da barreira epitelial, que faz parte do sistema imune inato, possa contribuir para o aparecimento da dermatite e progressão da marcha atópica<sup>5</sup>.

Embora nenhum fator de risco individual tenha sido suficiente para elucidar essa alteração na prevalência de doenças atópicas, a hipótese da higiene tem sido proposta como um fator contribuinte<sup>6,7</sup>. Essa hipótese sugere que a exposição reduzida a certos produtos de doenças infecciosas (como endotoxinas bacterianas) que levariam a estimulação de uma resposta imune do tipo Th1 (linfócito T helper tipo 1), desvia para a estimulação de uma resposta imune do tipo Th2 (linfócito T helper tipo 2), resultando em uma predisposição a doenças alérgicas<sup>6,7</sup>.

Os principais fatores de risco ambientais considerados até hoje, estão relacionados à história pessoal e familiar de doenças alérgicas. Porém observa-se também como importante fator de risco ao desenvolvimento da tríade atópica a exposição a aeroalérgenos (ácaros, fungos, proteínas de animais, pólenes)<sup>8,9-13</sup>. Além disso, fatores como a idade gestacional, o abuso de tabaco na gestação, fatores socioeconômicos e ambientais mostraram relação com estas doenças<sup>9,12-15</sup>.

Considerando que os mecanismos pelos quais as doenças atópicas têm aumentado em frequência e gravidade não são inteiramente conhecidos, o presente estudo tem por

objetivo analisar fatores associados às doenças atópicas em uma população de crianças de 6-7 anos de idade em um município da região Sul do Brasil.

## **METODOLOGIA**

Caracteriza-se por um estudo observacional do tipo caso-controle aninhado a uma coorte retrospectiva intitulada "Fatores psicossociais e socioeconômicos na determinação da saúde da criança - Coorte Brasil Sul" que investiga a influência dos primeiros 1000 dias de vida na saúde da criança aos 6-7 anos de idade no município de Palhoça-Santa Catarina.

Participaram do estudo crianças nascidas em 2009, residentes e matriculadas em escolas públicas ou privadas do município de Palhoça-Santa Catarina, cujos pais ou responsáveis legais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Foi aplicado um questionário estruturado e previamente testado em um estudo piloto, que contém perguntas referentes ao período gestacional e primeiros dois anos de vida da criança (1000 primeiros dias de vida), bem como ao período atual da criança. Os sintomas de doenças atópicas foram triados pelo questionário do *Internacional Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC), mundialmente utilizado e validado para a população brasileira<sup>16</sup>. O período de coleta dos questionários foi do final de novembro de 2015 ao final de abril de 2017.

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se uma diferença de 20,8% na proporção de expostos entre os casos e de 7,81% entre os controles, com nível de significância de 5%, poder do teste de 80%, dois controles por caso, teste de hipótese bicaudal e resultou em uma amostra de 81 casos e 162 controles<sup>17</sup>. Utilizou-se uma amostra final de 85 casos e 170 controles. Os participantes foram selecionados por amostragem probabilística aleatória.

Foram considerados casos de doenças atópicas todos aqueles que responderam afirmativamente a pelo menos duas das seguintes questões retiradas do questionário ISAAC: “Alguma vez na vida seu filho teve sibilos (chiado no peito)?”, “Alguma vez na vida seu filho teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado?” ou “Alguma vez na vida seu filho teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?”. Foram excluídos do grupo de casos indivíduos que responderam afirmativamente a apenas uma das questões. Os controles selecionados foram crianças com resposta negativas às três perguntas.

As variáveis dependentes analisadas foram a presença de sintomas de doenças atópicas avaliada como sim ou não, para cada uma das três doenças. As variáveis independentes selecionadas foram referentes a condições socioeconômicas e demográficas, história familiar, caracterização gestacional, história pregressa, caracterização ambiental e exposição a alérgenos inalantes.

Os dados foram tabulados utilizando o software Windows Excel, e posteriormente analisados por meio do programa IBM SPSS Statistics version 18.0. Chicago: SPSS Inc. A distribuição das variáveis independentes, dos casos e controles, foi apresentada em frequência absoluta e relativa. As associações entre exposições e desfecho foram analisadas pelo Teste do Qui-quadrado ou Prova Exata de Fisher, sendo representadas *Odds Ratio* (OR) e respectivo intervalo de confiança (IC 95%). O nível de significância adotado foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina sob CAAE 38240114.0.0000.5369.

## **RESULTADOS**

Foram analisados 255 escolares do município de Palhoça- SC. Na comparação entre as crianças que foram classificadas como com atopia e as crianças não atópicas, a história familiar apresentou significância estatística em todas as três doenças ( $p < 0,001$ ). (Tabela 1).

As crianças de mães que tiveram pneumonia ou corrimento vaginal durante a gestação apresentaram maior chance de ter doenças atópicas ( $p = 0,044$ ;  $p < 0,001$ ). O corrimento vaginal aumentou em quatro vezes a chance de ter doenças atópicas (OR = 4,25; IC 95% 2,31-7,84). Os dados de associação entre os fatores gestacionais entre atópicos e não atópicos estão descritos na Tabela 2.

A história pessoal de ter tido infecção na pele, pneumonia, refluxo e amigdalite até os dois anos de vida aumentou em três vezes a chance de desenvolvimento de doenças atópicas ( $p < 0,001$ ). Não houve significância estatística entre doenças atópicas e ocorrência de catapora e rubéola até os 2 anos de vida (Tabela 2).

O tabagismo domiciliar aumentou em duas vezes a chance de doenças atópicas (OR = 2,00 IC: 95% 1,10-3,64). Houve também associação significativa para as doenças a presença de mofo/umidade no teto ou parede dos quartos ( $p < 0,001$ ), que levou ao aumento de três vezes na chance de seu desenvolvimento (Tabela 2).

## **DISCUSSÃO**

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças atópicas encontrado no presente estudo foi a história familiar. Embora a variável não ter sido avaliada independente dos fatores ambientais, ter um dos pais com história de asma foi significativamente associado a uma chance 4,6 vezes maior de desenvolver doenças atópicas, a rinite alérgica e a dermatite atópica foram associadas a uma chance 3,4 vezes maior. Estudos atuais demonstram que embora importantes, os fatores genéticos tanto

para doenças alérgicas respiratórias como na dermatite atópica, isoladamente são improváveis causas para o aumento da incidência de atopia, porém Kantor e Silverberg afirmam que interação entre a predisposição genética e fatores ambientais são apontados como os principais determinantes para a doença<sup>18,19</sup>.

A infecção materna no estudo foi associada a um aumento na chance de desenvolvimento de atopia. A ocorrência de infecções urogenitais, avaliada por questão sobre a presença de corrimento vaginal durante a gravidez que necessitou de tratamento, elevou em 4 vezes a chance de doenças atópicas, enquanto que infecções de vias aéreas inferiores durante a gestação associou-se a uma chance 8 vezes maior. Zhu et al., 2016, em uma meta análise reuniram dez estudos publicados envolvendo a associação entre a infecção materna durante a gestação e o risco de asma ou dermatite atópica em seus filhos. A infecção materna foi associada a um risco 1,55 maior para asma e 1,36 vezes maior para dermatite. A associação entre formas específicas de infecção e asma mostrou um aumento de 1,49 vezes para infecções respiratórias e 1,39 vezes maior para infecções urogenitais<sup>20</sup>. Outro potencial fator de risco foi estudado por Zhao et al. em meta análise, em que o uso de antibiótico materno foi significativamente associado à asma e rinite alérgica<sup>21</sup>. A significância estatística da ocorrência de infecções maternas encontrada no estudo, pode estar ligada tanto à estimulação do sistema imune pela própria infecção, bem como pelo consequente uso de antibióticos.

Com relação a história pessoal, crianças que apresentaram história de pneumonia até os dois anos de vida obtiveram uma chance 3,6 vezes maior de desenvolver atopia. Um estudo de coorte tailandês mostrou um risco de 3,35 para o desenvolvimento de asma em crianças que apresentaram infecção por *Mycoplasma pneumoniae* quando pré-escolares<sup>22</sup>. Estudos tem demonstrado que infecções com vírus sincicial respiratório (VSR) podem aumentar o risco para as três doenças<sup>23,24</sup>. O estudo sobre Origem da Asma

na Infância (COSTA), mostrou que respostas das citocinas à infecções virais no início da vida altera o desenvolvimento de sintomas de asma no primeiro ano de vida em crianças com alto risco de doenças atópicas, além de afirmar que existem mecanismos imunológicos distintos para o desenvolvimento de sintomas de asma, quando comparado com o desenvolvimento de dermatite atópica e sensibilização alérgica<sup>25</sup>. No presente estudo, a ocorrência de episódios de amigdalite também levou a um aumento para o risco de desenvolvimento de atopia. Kværner et al. encontraram evidências de uma predisposição comum entre infecções respiratórias de vias aéreas superiores (IVAS) e doenças atópicas, principalmente a rinite alérgica por aumentar as moléculas de adesão e permitir a colonização por rinovírus predispondo às infecções<sup>26</sup>. No presente estudo, a ocorrência de infecções na pele no início da vida também esteve associada ao risco de doenças atópicas aos 6-7 anos de idade. Esses achados possivelmente sinalizam que a ocorrência precoce de infecções cutâneas já é em decorrência da dermatite atópica, e posteriormente se associam a outras doenças atópicas (como sugerido pela marcha atópica). Além disso, em pacientes com dermatite atópica está bem estabelecido o aumento da colonização da pele com *Staphylococcus*<sup>27,28</sup> o que poderia aumentar os casos de infecção na pele.

Dentre os escolares avaliados, 16,8% tiveram história de icterícia neonatal, e sua presença foi significativamente associada ao desenvolvimento de doenças atópicas. Um estudo de coorte que investigou a incidência de doenças alérgicas em crianças com icterícia neonatal demonstrou maior risco de doenças alérgicas, principalmente para rinite e dermatite atópica<sup>29</sup>. O estudo aponta uma chance 2,38 vezes maior ao desenvolvimento de doenças atópicas e sua associação pode estar ligada a necessidade de fototerapia, decorrente do aumento nos níveis de bilirrubina sérica que afetam o desenvolvimento da

resposta imune Th1 e Th2 predispondo às doenças alérgicas como demonstra estudo realizado por Maverakis et al.<sup>30</sup>.

No presente estudo, crianças cujos pais mencionaram a presença de refluxo até os dois anos apresentaram uma maior chance no desenvolvimento de atopia. A principal associação entre doença do refluxo e doença atópica é a asma. Os mecanismos que levam a essa associação foram estudados por Walker (2014) e são descritos tanto como não imunológicos, decorrentes da hiperinsuflação torácica do asmático, resultando em falha da junção esôfago-gástrica (JEG), hipersensibilidade vagal levando a broncoconstricção e relaxamento da JEG; como imunológicos, uma vez que os pacientes asmáticos apresentam mais sintomas de refluxo e indivíduos atópicos, inclusive aqueles que tem rinite alérgica não associada a asma, apresentam anormalidades na mucosa esofágica sugerindo uma base alérgica para a associação, já que o trato gastrointestinal e a mucosa esofágica apresentam similaridades no tecido linfóide de sua mucosa, que podem induzir diferenciação celular das células T<sup>31</sup>.

Relacionado ao ambiente, este estudo mostrou que 37,6% dos participantes do estudo possuem condições de mofo e de umidade no quarto, e que 40% possuem ar condicionado no quarto. A redução nos níveis de mofo tem resultados benéficos no controle de sintomas de asma, fato confirmado em ações de revisão de ambientes domésticos visando intervenções destinadas à melhoria de resultados relacionados à asma, concluindo-se que existem provas suficientes para recomendar uma abordagem combinada para remover itens mofados e eliminar vazamentos e fontes de umidade em casas para ajudar na redução de sintomas de asma<sup>32</sup>. Uma revisão sistemática publicada no ano de 2011 que incluiu 61 estudos confirmou um aumento no risco do desenvolvimento de doenças alérgicas respiratórias em crianças expostas a mofo, sendo maior a incidência daquelas em que relataram mofo visível do que os identificados em

esporos<sup>33</sup>. A chance de desenvolvimento de doenças atópicas em crianças expostas a mofo no quarto foi de 3,34 vezes maior, dados que concordam com a literatura e que sugerem uma abordagem ambiental para o controle dos sintomas das doenças.

No presente estudo, 62,4% das crianças com atopia possuíam animais de pelo ou penas em casa. De acordo com Ahluwalia e Matsui, os alérgenos relacionados à animais de estimação podem ser encontrados em quase todas as casas, no entanto, em casas sem animais as concentrações são 10-1000 vezes menores<sup>34</sup>. Yarnell et al., em estudo realizado com crianças de escolas primárias, verificaram que história positiva de atopia, tabagismo e a posse de animal de estimação com pelos (diferentes de cão ou gato) e idade foram independentemente associadas à sibilância grave. Além disso, a atopia e presença de animais de estimação com pelos estiveram independentemente associados a asma ou tratamento de sibilância, sem considerar o gênero da criança<sup>32</sup>. Um estudo de coorte publicado em 2008, que acompanhou crianças do nascimento aos 3 anos para determinar os efeitos da exposição de animais no desenvolvimento da resposta imune e na atopia durante a infância, encontrou resultados de diminuição nas incidências de dermatite atópica e sibilância em 3 anos para crianças que foram expostas a cachorros antes do nascimento. Por outro lado, as taxas foram mais altas em crianças que adotaram o cão após o nascimento. Esses dados sugerem que a exposição neonatal durante o período de desenvolvimento imune é importante para o desfecho de atopia<sup>35</sup>. O desenvolvimento de doenças atópicas em crianças expostas a animais de pelo ou penas em casa no estudo não faz diferença quanto à época em que o animal foi adotado, mas demonstra que há uma chance 1,77 vezes para a atopia, sugerindo um desfecho final para as doenças.

O estudo realizado identificou que o tabagismo esteve presente previamente e após o nascimento da criança, em 13,7% dos casos analisados, e que se manteve ainda presente em 23,1%, na moradia dessas crianças. Foi associado a um risco 2 vezes maior

para o desenvolvimento de atopia. Um estudo realizado por Thacher et al. buscou verificar se a exposição passiva de crianças à fumaça de cigarro na infância contribui para desenvolvimento de sensibilização alérgica em crianças e adolescentes até aos 16 anos de idade. Os resultados indicaram que esta exposição parece aumentar o risco de sensibilização para alérgenos alimentares, bem como eczema em combinação com sensibilização<sup>36</sup>. Sabe-se que as primeiras linhas de defesa dos pulmões são o epitélio respiratório e o músculo liso, ambos suscetíveis à atividade tóxica direta dos produtos químicos na fumaça do tabaco. A fumaça do cigarro aumenta a permeabilidade do epitélio e enfraquece a depuração mucociliar, facilitando a penetração de alérgenos através do epitélio, aumentando a liberação de histamina e a secreção da citocina proalérgica, linfopoiétina do estômago tímico no tecido pulmonar, considerado crítico no desenvolvimento de respostas atópicas<sup>37</sup>.

Uma das limitações do presente estudo envolve a análise dos casos e controles em relação ao diagnóstico do desfecho final, o qual é fornecido pelo próprio respondente em questionários, por isso chamado de diagnóstico sintomatológico. Dessa forma, envolve a habilidade da população estudada em compreender e fornecer informações adequadas, que podem variar de acordo com a cultura regional, percepção de sintomas e compreensão da doença. Apesar disso, o questionário ISAAC foi validado para a população brasileira e tem sido mundialmente utilizado em pesquisas de base populacional. Sendo assim, o estudo permite o conhecimento da atual situação das doenças e reconhecimento das causas associadas em toda a população municipal da faixa etária em tempo coerente, oferecendo suporte ao município para implementação de medidas de prevenção e políticas públicas eficazes para o controle sintomatológico, especialmente devido ao notado aumento na prevalência das doenças no cenário atual.

## **CONCLUSÃO**

Os principais fatores de risco encontrados no estudo relacionados às doenças atópicas foram a história familiar, as infecções uroginecológicas e respiratórias durante a gestação, bem como icterícia neonatal, história de pneumonia, infecções cutâneas e refluxo nos dois primeiros anos de vida. Os fatores ambientais relacionados às doenças atópicas foram o tabagismo e a presença de mofo/umidade. Os resultados obtidos no presente estudo permitem uma visão mais abrangente sobre os mecanismos e as variáveis genéticas e ambientais associados ao desenvolvimento e aumento global na incidência das doenças.

## **FINANCEAMENTO**

Este artigo é originário do Projeto COORTE BRASIL SUL. Este estudo foi financiado pelo Chamada Pública FAPESC Nº 09/2015, processo número 2016TR222 e desenvolvido no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça/SC, Brasil.

## **REFERÊNCIAS**

1. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56:813-24.
2. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 99-106.

3. Bieber T, Leung D, El Gamal Y, Ivancevich JC. Atopic eczema. Pawankar R (edit). WAO White Book on Allergy: Update 2013. Wisconsin: WAO; 2013:44-7.
4. Spergel J. Epidemiology of Atopic Dermatitis and Atopic March in Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30(3): 269-80.
5. Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;05(02): 202.
6. Okada K, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010; 160: 1–9.
7. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy.* 2013; 68(8): 974-82.
8. Toskala E, Kennedy D. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5(S1): S1.
9. Wegienka G, Zoratti E, Johnson C. The Role of the Early-Life Environment in the Development of Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(1): 1-17.
10. Illi S, Weber J, Zutavern A, Genuneit J, Schierl R, Strunz-Lehner C et al. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):132-39.

11. Lodrup Carlsen K, Roll S, Carlsen K, Mowinckel P, Wijga A, Brunekreef B et al. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. PLoS ONE. 2012; 7(8): e43214.
12. Lynch S, Wood R, Boushey H, Bacharier L, Bloomberg G, Kattan M et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134(3): 593-601.e12.
13. Brown P. Atopy: marching with allergies. Nature. 2011; 479(7374): S14-15.
14. kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis K, Yiallourous P. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based cross-sectional study. BMC Pediatr. 2012; 12(1).
15. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer H et al. Maternal Smoking in Pregnancy and Asthma in Preschool Children. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186(10):1037-43.
16. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. J Investig Allergol Clin Immunol. 1998; 8(6): 376-82.

17. Laboratório de epidemiologia e estatística [Internet] 2017 [acesso em 2017 oct 25]. Disponível em: [http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di\\_cas\\_con.html](http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_cas_con.html)
18. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1132-38.
19. Kantor R, Silverberg J. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 13(1): 15-26.
20. Zhu T, Zhang L, Qu Y, Mu D. Meta-analysis of antenatal infection and risk of asthma and eczema, *Open Med.* 2016: 95(35).
21. Zhao D, Su H, Cheng J, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: a meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 756–64.
22. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 875.
23. Silverberg JI, Kleiman E, Silverberg NB et al. Chickenpox in childhood is associated with decreased atopic disorders, IgE, allergic sensitization, and leukocyte subsets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 50-58.

24. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-95.
25. Lemanske RF Jr et al. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:38-43.
26. Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Mair IW, Magnus P. Otitis media: relationship to tonsillitis, sinusitis and atopic diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996; 35(2): 127-4.
27. Matsui K, Nishikawa A, Suto H et al. Comparative study of *Staphylococcus aureus* isolated from lesional and non-lesional skin of atopic dermatitis patients. *Microbiol Immunol.* 2000; 44: 945-47.
28. Wang M, Karlsson C, Olsson C et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 129-34.
29. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Kao CH. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population based cohort study. *Pediatr Res.* 2015;78(2):223-30.
30. Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, including ultraviolet. *J Autoimmun* 2010; 34: 247–57.
31. Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract – a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8(3): 289–99.

32. Yarnell JWG et al. Smoking, atopy and certain furry pets are major determinants of respiratory symptoms in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Study (Ireland). *Clin Exp Allergy*. 2003; 33(1): 96-100.
33. Tischer C, Chen C-M, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review, *Eur Respir J*. 2011; 38: 812–24.
34. Ahuwalia, Sharon K.; Matsui, Elizabeth C. The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol*. 2011; 11(2): 137–43.
35. Bufford J. D., Reardonw, C. L., Liz Z., Robergw K. A., DaSilvaw D., Eggleston P. A., et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases, *Clin Exper Allergy*. 2008; 38: 1635–43.
36. Thacher J. D., Gruzieval O., Pershagen G., Neuman A., Van Hage M., Wickman M., et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy*. 2016; 71: 239–48.
37. Ciaccio CE, Gentile D., Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13(6): 687-92.

**Tabela 1.** Análise bivariada da associação de história familiar de doenças atópicas em crianças 6/7 anos atópicos e não atópicos de um município da região Sul do Brasil, 2016.

**Table 1.** Bivariate analysis of the family history association of atopic diseases in atopic and no atopic children of 6-7 years in a city in the South of Brazil, 2016.

	<b>Atopia</b>	<b>Não atopia</b>		
<b>História familiar</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Asma</b>				
<b>Sim</b>	58 (68,2)	54 (31,8)	4,61 (0,73-2,63)	<0,001
<b>Não</b>	27 (31,8)	116 (68,2)		
<b>Rinite alérgica</b>				
<b>Sim</b>	67 (78,8)	88 (51,8)	3,46 (1,90-3,26)	<0,001
<b>Não</b>	18 (21,2)	82 (48,2)		
<b>Dermatite atópica</b>				
<b>Sim</b>	36 (42,4)	30 (17,6)	3,42 (1,91-6,14)	<0,001
<b>Não</b>	49 (57,6)	140 (82,4)		

**Tabela 2.** Análise bivariada da associação de fatores de risco pré, peri, pós natal e exposição a inalantes em crianças 6/7 anos atópicos e não atópicos de um município da região Sul do Brasil, 2016.

**Table 2.** Bivariate analysis of pré, peri, pós natal and exposure to inhalants risk factors association of atopic diseases in atopic and no atopic children of 6-7 years in a city in the South of Brazil, 2016.

	<b>Atopia n (%)</b>	<b>Não atopia n (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b><i>Caracterização gestacional</i></b>				
<b>Catapora/varicela</b>				
Sim	4 (4,7)	4 (2,4)	2,04 (0,50-8,40)	0,447
Não	81 (95,3)	166 (97,6)		
<b>Citomegalovírus</b>				
Sim	1 (1,2)	1 (0,6)	1,50 (0,37-6,08)	0,556
Não	84 (98,8)	169 (99,4)		
<b>Toxoplasmose</b>				
Sim	1 (1,2)	3 (1,8)	0,66 (0,06-6,46)	1,000
Não	84 (98,8)	167 (98,2)		
<b>Rubéola</b>				
Sim	0 (0)	1(0,6)	1,50 (1,37-1,64)	1,000
Não	85 (100)	169 (99,4)		
<b>Tétano</b>				
Sim	1 (1,2)	0 (0)	3,02 (2,53-3,60)	0,333
Não	84 (98,8)	170 (100)		
<b>HIV/aids</b>				
Sim	2 (2,4)	0 (0)	3,04 (2,55-3,63)	0,110
Não	83 (97,6)	170 (100)		
<b>Pneumonia</b>				
Sim	4 (4,7)	1 (0,6)	8,34 (0,91-75,86)	0,044
Não	81 (95,3)	169 (99,4)		
<b>Corrimento vaginal</b>				
Sim	35 (41,2)	24 (14,1)	4,25 (2,31-7,84)	<0,001
Não	50 (58,8)	146 (85,9)		
<b>Tabagismo</b>				
Sim	14 (16,5)	21 (12,4)	1,39 (0,67-2,91)	0,368
Não	71 (83,5)	149 (87,6)		
<b><i>História pregressa</i></b>				
<b>Icterícia neonatal</b>				
Sim	21 (24,7)	21 (12,4)	2,38 (1,21-4,68)	0,005
Não	62 (72,9)	148 (87,6)		
<b><i>História pregressa</i></b>				
<b>Catapora/varicela</b>				
Sim	29 (34,1)	33 (19,4)	2,15 (1,19-3,87)	0,10
Não	56 (65,9)	137 (80,6)		

<b>Rubéola</b>				
Sim	1 (1,2)	0 (0)	3,02 (2,53-3,60)	0,333
Não	84 (98,8)	170 (100)		
<b>Infecção cutânea</b>				
Sim	27 (31,8)	21 (12,4)	3,30 (1,73-6,30)	<0,001
Não	58 (68,2)	149 (87,6)		
<b>Pneumonia</b>				
Sim	33 (38,8)	25 (14,7)	3,68 (2,00-6,76)	<0,001
Não	52 (61,2)	145 (85,3)		
<b>Refluxo</b>				
Sim	23 (27,1)	15 (8,8)	3,83 (1,87-7,82)	<0,001
Não	62 (72,9)	155 (91,2)		
<b>Amigdalite</b>				
Sim	62 (79,9)	71 (41,8)	3,75 (2,13-6,62)	<0,001
Não	23 (27,1)	99 (58,2)		
<i>Caracterização ambiental</i>				
<b>Tabagismo</b>				
Sim	27 (31,8)	32 (18,8)	2,00 (1,10-3,64)	0,021
Não	58 (68,2)	138 (81,2)		
<b>Mofa/umidade no quarto</b>				
Sim	32 (37,6)	26 (15,3)	3,34 (1,82-6,12)	<0,001
Não	53 (62,4)	144 (84,7)		
<b>Ar condicionado no quarto</b>				
Sim	34 (40)	51 (50)	1,55 (0,90-2,68)	0,110
Não	51 (60)	119 (70)		
<b>Animais de pelo ou penas</b>				
Sim	53 (62,4)	82(48,2)	1,77 (1,04-3,02)	0,033
Não	32 (37,6)	88 (51,8)		