



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
KAROLINY DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DOS PRIMEIROS MIL DIAS DE VIDA EM CRIANÇAS COM
SINTOMAS DE ASMA AOS 6-7 ANOS DE IDADE EM PALHOÇA – SANTA
CATARINA**

Palhoça
2018

KAROLINY DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DOS PRIMEIROS MIL DIAS DE VIDA EM CRIANÇAS COM
SINTOMAS DE ASMA AOS 6-7 ANOS DE IDADE EM PALHOÇA – SANTA
CATARINA**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde para obtenção do título de
Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Anna Paula Piovezan, Dra.

Palhoça
2018

S23 Santos, Karoliny dos, 1988-
Influência dos primeiros mil dias de vida em crianças com
sintomas de asma aos 6-7 anos de idade em palhoça – Santa Catarina
/ Karoliny dos Santos. – 2018.
132 f. : il. ; 30 cm

Tese (Doutorado) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Pós-
graduação em Ciências da Saúde.

Orientação: Prof. Dra. Anna Paula Piovezan

1. Asma em crianças. 2. Asma em crianças - Fatores de risco. 3.
Asma em crianças - Prevenção. I. Piovezan, Anna Paula. II. Título.

CDD (21. ed.) 616.238

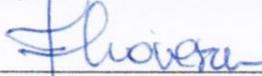
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária da Unisul

KAROLINY DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DOS PRIMEIROS MIL DIAS DE VIDA EM CRIANÇAS COM
SINTOMAS DE ASMA AOS 6-7 ANOS DE IDADE EM PALHOÇA – SANTA
CATARINA**

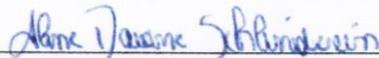
Esta Tese foi julgada adequada pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – Mestrado/Doutorado, para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Palhoça (SC), 07 de fevereiro de 2018.



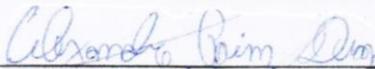
Orientadora: Profa. Anna Paula Piovezan, Dra.

Universidade do Sul de Santa Catarina



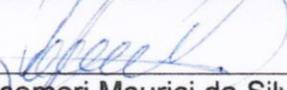
Profa. Aline Dalane Schlindwein, Dra.

Universidade do Sul de Santa Catarina



Prof. Alexandre Palm Diaz, Dr.

Universidade do Sul de Santa Catarina



Profa. Rosemeri Maurici da Silva, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina



Profa. Camila Isabel Santos Schivinski, Dra.

Universidade do Estado de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos à Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por viabilizar a realização desta tese por meio da concessão da bolsa de estudos pelo Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições de Ensino Comunitárias (PROSUC). Agradeço também ao Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) – CAPES pela grande oportunidade de estudar na Universidade de Melbourne – Austrália, junto de pesquisadores internacionalmente reconhecidos pelas investigações de fatores de risco para doenças alérgicas.

Gostaria de agradecer também aos meus orientadores durante o período de realização do doutorado: Dra. Jane da Silva, Dra. Anna Paula Piovezan e Dr. Adrian Lowe, pela disponibilidade, direcionamento, orientação científica criteriosa e crítica, e suporte recebidos na condução e realização desta tese. Muito obrigada por confiarem em minha capacidade e pelas suas grandes contribuições para o meu crescimento e aprimoramento.

Meus agradecimentos à Coorte Brasil Sul, pela oportunidade concedida de participar da condução desse estudo. Gostaria de agradecer às organizações que colaboraram para que esta pesquisa fosse viabilizada: Prefeitura Municipal de Palhoça, Secretaria de Educação do Estado de Santa Catarina e Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC). Meus sinceros agradecimentos também a todas as famílias que, compreendendo a importância deste estudo, aceitaram contribuir para a sua realização.

Por fim, gostaria de externar meus agradecimentos a minha família e amigos. Gostaria de agradecer especialmente aos meus pais, Paulo Enrique, Ivone e Joanício, pelo amor, incentivo e suporte oferecidos durante esta jornada. Meus agradecimentos também ao meu grande amor e amigo, Nicolas, por sua presença constante, compreensão, incentivo e suporte. Obrigada por me fazer enxergar sempre “o bom da vida”, mesmo em situações difíceis ou desfavoráveis.

“Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que precisarás passar para atravessar o rio da vida – ninguém, exceto tu, só tu [...] Existe no mundo um único caminho por onde só tu podes passar. Onde leva? Não perguntes, segue-o!”

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

Introdução: Os primeiros mil dias de vida são considerados uma fase crítica para o desenvolvimento dos sistemas respiratório e imunológico. Muitos eventos ocorridos neste período podem estar envolvidos com a manifestação de sintomas de asma na infância.

Objetivo: Analisar quais os fatores ocorridos entre a concepção e os dois primeiros anos de vida estão associados a sintomas e gravidade dos sintomas de asma em crianças de 6-7 anos em Palhoça, Santa Catarina.

Métodos: Estudo caso-controle de base populacional. Um questionário com perguntas referentes ao período inicial da vida foi aplicado com mães de crianças residentes e regularmente matriculadas em escolas do município de Palhoça. Sintomas e gravidade dos sintomas de asma foram avaliados pelo questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. Regressões logísticas múltiplas foram realizadas de acordo com modelo teórico hierarquizado, considerando a dinâmica complexa da asma e potencial interação entre diferentes níveis de determinação.

Resultados: 820 crianças foram incluídas. Sintomas de asma foram reportados em 19,7% das crianças e 13,7% tinham sintomas graves da doença. Estiveram associados ao aumento das chances de sintomas de asma aos 6-7 anos: recebimento de Bolsa Família, história familiar de asma, corrimento vaginal durante a gestação, icterícia neonatal, anemia e parasitose intestinal nos dois primeiros anos de vida. Ter gestação planejada reduziu as chances de sintomas de asma. A gravidade dos sintomas esteve associada a história familiar de asma, icterícia neonatal e anemia nos dois primeiros anos. Gestação planejada e APGAR no 5º minuto ≥ 8 reduziram as chances de sintomas graves.

Conclusão: Condições familiares, econômicas e individuais referentes aos primeiros mil dias de vida estão associadas com a manifestação de sintomas de asma na infância.

Descritores: Asma. Criança. Fatores de Risco. Fatores de Proteção.

ABSTRACT

Introduction: The first thousand days of life are a critical stage for the development of respiratory and immune systems. Many events occurring in this period may be associated with asthma in childhood.

Objective: To analyze which factors occurring between conception and the first two years of life are associated with symptoms and severity of asthma symptoms in children aged 6-7 years in Palhoça, Santa Catarina.

Methods: Population-based case-control study. A questionnaire with questions related to the initial period of life was applied with mothers whose children lived and were regularly enrolled in schools in Palhoça. Symptoms and severity of asthma symptoms were assessed by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire. Multiple logistic regressions were performed according to a hierarchical framework, considering the complex dynamic of asthma and potential interaction between different levels of determination.

Results: 820 children were included. Asthma symptoms were reported in 19.7% of the children and 13.7% had severe symptoms of the disease. Exposures which were associated with an increase in the odds of asthma symptoms at 6-7 years of age were: receiving social welfare from Bolsa Família, family history of asthma, vaginal discharge during pregnancy, neonatal hyperbilirubinemia, anemia, and intestinal parasite infection in the first two years of life. Intended pregnancy reduced the odds of asthma symptoms. The severity of the symptoms was associated with a family history of asthma, neonatal hyperbilirubinemia, and anemia in the first two years. Intended pregnancy and fifth minute APGAR ≥ 8 decreased the odds of severe symptoms.

Conclusion: Family, economic and individual conditions related to the first thousand days of life are associated with the manifestation of childhood asthma symptoms.

Keywords: Asthma. Child. Risk Factors. Protective Factors.

LISTAS

Lista de abreviaturas

BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
ESF	Estratégia de Saúde da Família
GINA	do inglês <i>Global Initiative for Asthma</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IFN- γ	Interferon gama
IMC	Índice de massa corpórea
ISAAC	do inglês <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds ratio
PPGCS	Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde
RR	Risco relativo
RRR	do inglês <i>Relative risk ratio</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th	Célula T <i>helper</i>
Th1	Célula T <i>helper</i> do tipo 1
Th2	Célula T <i>helper</i> do tipo 2
Treg	Célula T reguladora
UNISUL	Universidade do Sul de Santa Catarina

Lista de quadros

Quadro 1 – Informações obtidas a partir das entrevistas	39
Quadro 2 – Variáveis de estudo	40

Lista de figuras

Figura 1 – Modelo conceitual com seleção hierárquica de variáveis associadas à ocorrência de asma aos 6-7 anos.....	46
---	----

Lista de tabelas

Tabela 1 – Frequências de distribuição das variáveis independentes em crianças de 6- 7 anos de idade no município de Palhoça.....	48
Tabela 2 – Análises não ajustadas para o desfecho “sintomas de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina, considerando cada variável independente.....	52
Tabela 3 – Análises ajustadas de acordo com o modelo hierárquico para o desfecho “sintomas de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina.....	57
Tabela 4 – Análises não ajustadas para o desfecho “sintomas graves de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina, considerando cada variável independente.....	61
Tabela 5 – Análises ajustadas de acordo com o modelo hierárquico para o desfecho “sintomas graves de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina.....	66

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1.1 Definição e epidemiologia da asma	12
1.1.2 Fisiopatologia e fenótipos da asma	14
1.1.3 Primeiros mil dias e a ocorrência de doenças	17
1.1.4 Exposições no período pré-natal/perinatal e asma na infância	19
1.1.5 Exposições nos dois primeiros anos de vida e asma na infância	25
2 OBJETIVOS	34
2.1 OBJETIVO GERAL	34
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3 MÉTODOS	36
3.1 TIPO DE ESTUDO	36
3.2 LOCAL, POPULAÇÃO, TEMPO E AMOSTRA	36
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	38
3.5 COLETA DE DADOS	38
3.5.1 Entrevistas	39
3.5.2 Formação e treinamento da equipe	40
3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO	40
3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	43
3.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	47
4 RESULTADOS	48
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	48
4.2 SINTOMAS DE ASMA	52
4.3 SINTOMAS GRAVES DE ASMA	61
5 DISCUSSÃO	69
6 CONCLUSÃO	77
6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS	77
APÊNDICES	92
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	92
APÊNDICE B - Questionário Coorte Brasil Sul	94

APÊNDICE C - Produção científica publicada durante o Doutorado	112
ANEXO	128
ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP.....	128

1 INTRODUÇÃO

Estudos recentes têm demonstrado que os primeiros mil dias, período compreendido desde a concepção até os dois primeiros anos de vida, exercem grande influência sobre o risco do desenvolvimento futuro de doenças, inclusive as alérgicas^{1,2,3}. Esse período tem sido considerado como uma janela de oportunidades para o desenvolvimento infantil, pois uma série de fatores podem atuar conjuntamente na determinação da condição de saúde da criança⁴.

Determinadas exposições ocorridas durante os períodos iniciais do desenvolvimento podem causar reprogramações em resposta a alterações temporárias, provocando o posterior desenvolvimento de alergias⁵. Embora a relação dos primeiros mil dias com doenças imunológicas não esteja bem elucidada, acredita-se que este período seja de fundamental importância para o surgimento da asma³. Os primeiros anos de vida são considerados como período crítico na patogênese dessa doença, pois compreendem uma fase em que os sistemas respiratório e imune ainda se encontram em desenvolvimento⁶. Desse modo, as situações ocorridas nesse período parecem possuir um impacto maior no risco de asma do que aquelas verificadas em fases posteriores^{6,7}.

Diversas circunstâncias parecem estar relacionadas ao risco de manifestação de sintomas de asma, como a via de parto⁸, a idade gestacional⁹, o aleitamento materno¹⁰, o ganho de peso durante a gestação¹¹, o uso de medicações¹², a ocorrência de infecções maternas¹³, a inalação de fumaça de cigarro¹⁴, a exposição ao mofo^{15,16}, o convívio com animais de estimação¹⁷ e as infecções respiratórias¹⁸. Entretanto, a contribuição de alguns desses fatores ainda não está totalmente clara e, como múltiplas condições são levantadas, a análise conjunta de todos esses elementos ainda é considerada um desafio.

A maioria dos estudos que tenta relacionar fatores causais da asma concentra-se em descrever aspectos individuais, explorando pouco propriedades mais amplas, como vida pregressa, aspectos ambientais e fatores socioeconômicos. O desenvolvimento de estudos de visão extensiva sobre a asma poderia subsidiar abordagens e intervenções capazes de alterar fatores de risco presentes nos

primeiros mil dias de vida da criança, modificando o risco de asma e/ou alterando o curso da doença nessa faixa etária. Mais do que propor tratamentos clínicos para a doença, estudos com essa abordagem poderiam explorar fatores modificáveis, sendo de grande interesse para o planejamento de políticas públicas de saúde¹⁹.

Ainda são escassos os estudos que exploraram a abordagem dos mil primeiros dias de vida, ressaltando sua importância para a ocorrência de asma na infância. Diante disso, investigações sobre fatores que influenciam o aparecimento da asma na infância levando em consideração os mil primeiros dias de vida são necessárias. Com base no exposto, o presente estudo questiona: quais fatores ocorridos entre a concepção e os dois primeiros anos de vida estão associados à presença de sintomas de asma e gravidade destes aos 6-7 anos de idade em Palhoça – Santa Catarina?

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Definição e epidemiologia da asma

A asma é definida pela *Global Initiative for Asthma* (GINA) como uma doença heterogênea, usualmente caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas e história de sinais e/ou sintomas respiratórios, como dispneia, sibilância, opressão ou desconforto torácico e tosse²⁰. Essas manifestações variam de intensidade ao longo do tempo e costumam estar acompanhadas de limitação variável ao fluxo expiratório²⁰. O diagnóstico clínico é baseado na variabilidade dos sintomas, desencadeamento de sintomas por irritantes ou aeroalérgenos, piora dos sintomas à noite e melhora espontânea ou após o uso de medicações específicas para asma^{20,21}. Além dos sintomas, a variabilidade ao fluxo expiratório também deve ser considerada na realização do diagnóstico, sendo avaliada por espirometria, pico de fluxo expiratório, prova de broncoprovocação por medicação ou exercício²⁰. Como o estabelecimento do diagnóstico é um processo relativamente complexo, em estudos epidemiológicos a realização de todos estes exames geralmente não é possível. Por esse motivo, questionários podem ser empregados com o intuito de identificar indivíduos que apresentam sintomas de asma²².

Visando maximizar as investigações epidemiológicas em asma e doenças alérgicas, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi idealizado na década de 1990, propondo-se a identificar crianças com sintomas de asma e gravidade da doença a partir de sintomas cardinais²³. Para assegurar informações comparáveis, questionários padronizados foram elaborados e tiveram sua aplicabilidade, validade e reprodutibilidade testadas. Na identificação dos casos de asma, o questionário ISAAC apresenta sensibilidade de 0,85 (intervalo de confiança 95% [IC 95%] 0,73 – 0,83) e especificidade de 0,81 (IC 95% 0,73 – 0,93) quando comparado ao diagnóstico realizado por um médico com base em anamnese e teste de broncoprovocação²⁴. Além disso, por apresentar vantagens em termos de custo, conveniência e otimização do tamanho amostral, os questionários escritos do ISAAC têm sido largamente empregados na investigação da prevalência e gravidade de asma e outras doenças alérgicas em estudos de base populacional^{25,26}.

A síntese global da fase III do estudo ISAAC, o qual incluiu 98 países e mais de 230 centros de pesquisa, mostrou que a prevalência mundial de asma foi de 11,7% na faixa etária de 6 a 7 anos e de 14,1% entre 13 e 14 anos²⁷. A prevalência na América do Norte, América Latina e Oceania foram maiores do que a média global, principalmente em crianças de 6 a 7 anos de idade. O Brasil está entre os países com mais altas prevalências de asma no mundo e acredita-se que esta prevalência, possivelmente, ainda está em crescimento na população de escolares²⁶. A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar do ano de 2012 detectou que a prevalência de sintomas de asma (chiado no peito nos últimos 12 meses) foi de 23,2% em escolares matriculados no 9º ano, variando de 24,9% na Região Sudeste a 19,8% na Região Nordeste²⁶. Na Região Sul, a prevalência foi de 23,6%. Estudos conduzidos na Grande Florianópolis verificaram que na cidade de Palhoça a prevalência de sintomas de asma nos últimos 12 meses foi de 20,3% entre adolescentes de 13 e 14 anos²⁸, enquanto na cidade de São José, a prevalência de sintomas de asma no último ano em adolescentes foi de 24,3%²⁹.

A asma gera para o sistema de saúde um ônus substancial em termos de custos diretos (hospitalização e tratamento) e indiretos (absenteísmo na escola para as crianças e no trabalho para os pais)³⁰. Segundo dados do Departamento de

Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), somente no ano de 2016, os custos com serviços hospitalares decorrentes de casos de asma em crianças de até nove anos foi de R\$27.844.784,80, valor superior aos custos com serviços hospitalares despendidos no tratamento de *diabetes mellitus* – uma das doenças crônicas mais prevalentes no adulto, na faixa etária de 60 a 69 anos (R\$17.627.409,18)³¹.

1.1.2 Fisiopatologia e fenótipos da asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, que causa obstrução variável ao fluxo de ar em decorrência da inflamação e broncoconstrição das vias respiratórias²⁰. Em relação à inflamação, observa-se que as células T *helper* (Th) estão intimamente envolvidas na patogênese da asma. Essas células são um subgrupo de linfócitos que desempenham papel importante no sistema imune adaptativo. Na presença de um antígeno, a resposta celular é dominada por células B e Th, que ao se proliferarem irão se diferenciar em células Th efectoras, células Th de memória ou células T reguladoras (Treg). Posteriormente, as células Th efectoras diferenciam-se em dois subtipos principais, conhecidos como Th tipo 1 e tipo 2 (Th1 e Th2, respectivamente)³².

As células Th1 produzem, principalmente, interferon gama (IFN- γ) e interleucina (IL) 2, estando envolvidas na maximização da eficácia de eliminação de macrófagos, proliferação de células T citotóxicas CD8+ e na produção de anticorpos. As células Th1 desempenham um papel crítico na luta contra agentes patogênicos virais e bacterianos. Já as células Th2 produzem níveis elevados de IL-4 e IL-5, as quais estimulam o sistema imunológico humoral e influenciam na proliferação de células B e na produção de anticorpos neutralizantes. As células Th1 e células Th2 não só aumentam o funcionamento ou a resposta imune celular ou humoral, mas também são capazes de inibir-se mutuamente. O IFN- γ produzido por Th1 inibe as funções das células Th2, enquanto as IL produzidas por células Th2 inibem as funções de Th1³³. Desse modo, acredita-se que em condições alérgicas, há um desequilíbrio entre Th1/Th2, com predomínio da resposta imune de células do tipo Th2 sobre a resposta Th1³⁴.

O processo inflamatório característico da asma é rotineiramente precipitado por estímulos extrínsecos (antígenos), que podem ser tanto alérgenos presentes no ambiente, quanto vírus. Em decorrência deste estímulo, as células dendríticas são atraídas por quimiocinas até os tecidos, onde ocorre a captura dos antígenos. Estas células migram até os linfonodos regionais, onde após apresentação de antígenos às células T, estas se diferenciam em células Th2. Subsequentemente, as células Th2 controlam a síntese de imunoglobulina E (IgE) pelos linfócitos B³⁵.

Ao ser liberada na circulação sanguínea, a IgE se liga principalmente a receptores localizados na superfície de mastócitos. A ocorrência da reação antígeno-anticorpo promove a degranulação dessas células, liberando mediadores vasoativos, pró-inflamatórios e broncoconstritores, tais como histamina, triptase, citocinas, leucotrienos e prostaglandina. Citocinas como IL-5 atraem, ativam e prolongam a sobrevivência de eosinófilos na mucosa brônquica. Os eosinófilos exercem papel na liberação de proteínas básicas causando danos nas células epiteliais das vias aéreas. Em paralelo, linfócitos Th2 liberam citocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 perpetuando a inflamação eosinofílica e a produção de IgE pelos linfócitos B. Adicionalmente, macrófagos podem ser ativados por alérgenos com baixa afinidade pelos receptores de IgE, liberando mediadores inflamatórios e citocinas que ampliam a resposta inflamatória. Outras células como neutrófilos e células epiteliais, através de citocinas tais como IL-17, IL-25 e IL-33, vêm sendo recentemente implicadas com importantes papéis na fisiopatologia da asma^{36,37}.

A ação das células e mediadores envolvidos no processo inflamatório causam danos teciduais diretos, broncoconstrição e aumento da permeabilidade vascular, além de promover recrutamento de mais células para o sítio da inflamação, ampliando o processo inflamatório. A resposta das células Th2 e, principalmente o aumento da expressão de IL-13, desencadeia um mecanismo de lesão e reparo que gera o remodelamento da parede das vias aéreas, tendo sido demonstrado que esta citocina promove aumento da diferenciação das células calciformes, ativação dos fibroblastos e aumento do processo de responsividade brônquica³⁸. Além disso, a IL-13 induz a secreção de periostina pelas células epiteliais brônquicas, causando uma desregulação associada com remodelamento da via aérea³⁸ e pode afetar a cronicidade e severidade da doença³⁹.

Na asma, a resposta inflamatória em uma fase aguda está associada à broncoconstrição, que desencadeia os sintomas clássicos da doença, como sibilos e dispneia. A broncoconstrição ocorre pelo aumento de mediadores inflamatórios liberados pelos mastócitos e macrófagos, que influenciam na liberação de neurotransmissores e ativam nervos aferentes que produzem reflexos broncoconstritores. O processo inflamatório agrava a obstrução ao fluxo aéreo ao desencadear contração do músculo liso brônquico, edema da mucosa – ocasionado pela perda de integridade microvascular e extravasamento de proteínas plasmáticas⁴⁰ e hipersecreção mucosa⁴¹. A resposta inflamatória também pode ser intensificada, exacerbada ou perpetuada por alguns fatores. Exposição a agentes irritativos como poluentes químicos (poluição do ar por partículas suspensas, como fumaça de cigarro; fumaça advinda de queima de combustíveis fósseis e compostos orgânicos voláteis)⁴², episódios inflamatórios agudos de vias aéreas causados por exposições virais e bacterianas⁴³, e até mesmo o excesso de peso⁴⁴ parecem interferir diretamente na fisiopatologia, contribuindo para o agravamento da doença.

Por ser uma doença complexa, a asma apresenta uma série de fenótipos, os quais descrevem as características clinicamente observáveis, muitas vezes sem apresentar relação direta com o mecanismo fisiopatológico subjacente⁴⁵. Recentemente, os fenótipos da asma foram classificados em cinco categorias, de acordo com a apresentação clínica e mecanismos funcionais e fisiopatogênicos: (a) asma alérgica, de característica eosinofílica e inflamação Th2 predominante; (b) asma intrínseca, com padrão eosinofílico e neutrofílico, associado a anticorpos/superantígenos; (c) asma neutrofílica, com ativação da resposta imune inata e sobrevida elevada dos neutrófilos; (d) asma induzida por aspirina, que apresenta alteração no metabolismo eicosanoide e sensibilidade a leucotrienos; (e) asma de extenso remodelamento, com baixos níveis de inflamação e ativação anormal da unidade trófica epitelial mesenquimal⁴⁵.

Na infância, os fenótipos mais comuns são aqueles em que há predomínio da inflamação eosinofílica, como ocorre na asma alérgica e asma intrínseca⁴⁶. Estudos longitudinais têm demonstrado que a asma em crianças também pode ser classificada de acordo com o início dos sintomas⁴⁷. Quando os primeiros sintomas aparecem antes dos dois anos de idade, a doença é classificada como de “início

precoce”; quando a sibilância aparece entre três e seis anos de idade, a asma é denominada de “início tardio”; e por fim, quando os sintomas aparecem desde o início da vida e perpetuam-se até a idade escolar, a asma é considerada “persistente”⁴⁷. Algumas características relacionadas ao período gestacional e aos primeiros anos de vida da criança têm sido particularmente associadas a cada um desses fenótipos. A presença de asma materna e tabagismo materno durante a gestação, por exemplo, têm sido comumente associadas ao fenótipo de asma persistente. Por outro lado, crianças com mães com idade igual ou superior a 35 anos, ou que foram amamentadas por período superior a seis meses apresentavam menor risco de terem asma transitória de início precoce. A presença de irmãos mais velhos, por sua vez, parece aumentar o risco para este fenótipo, mas em casos de asma de início tardio, atua como fator protetor. Além disso, fortes associações entre história pessoal de eczema e rinite alérgica têm sido encontradas entre os fenótipos de asma persistente e de início tardio⁴⁷.

1.1.3 Primeiros mil dias e a ocorrência de doenças

Nos últimos anos diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado que a exposição a ambientes desfavoráveis no início da vida está associada com um risco significativamente maior de desenvolvimento de doenças em períodos tardios, fenômeno denominado *early life programming*^{48,49}. Desse modo, fatores que afetam negativamente a gestação e o período pós-natal tais como doenças maternas e seus tratamentos, estilo de vida e a exposição a poluentes podem alterar o desenvolvimento fetal, com efeitos persistentes sobre a saúde⁴⁹.

Em 2008, o periódico *Lancet* lançou uma série que enfatizou os “primeiros mil dias” de vida, período compreendido desde a concepção, incluindo os nove meses de gestação, e os dois primeiros anos de vida, como uma janela de oportunidades para melhora da condição de saúde dos indivíduos⁵⁰. Durante os primeiros mil dias, diversos fatores podem influenciar no crescimento e no desenvolvimento da criança, uma vez que os indivíduos se deparam com os primeiros estímulos externos e o corpo passa a ser preparado para respondê-los². Desse modo, condições adversas podem ocasionar um crescimento alterado,

desenvolvimento de alergias, doenças metabólicas e cardiovasculares e até mesmo problemas de comportamento⁵¹.

O conceito dos primeiros mil dias defende, principalmente, a nutrição como um fator crítico no processo saúde-doença⁴. Recentemente, um estudo que tomou por base esse princípio sugeriu que o déficit nutricional neste período está associado a uma série de consequências ao longo do ciclo de vida, tais como desenvolvimento cognitivo e desempenho escolar reduzidos, perda de produtividade econômica e aumento do risco de doenças crônicas⁵¹. Apesar desses achados, sabe-se que nem todas as crianças que recebem alimentação adequada se desenvolvem de modo apropriado e isso ocorre por outros motivos, como a falta de estimulação precoce, aspecto diretamente relacionado ao ambiente⁴. Desse modo, outros fatores presentes no início da vida parecem estar envolvidos no posterior desenvolvimento de doenças^{2,49}.

Ainda que a expressão “primeiros mil dias” seja relativamente recente, ela está alinhada à hipótese criada pelo pesquisador David Barker, na década de 1990, a qual sugere que os eventos ocorridos no período intraútero e/ou durante os primeiros anos de vida geram efeitos a longo prazo, sendo fundamentais no desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta⁵². Segundo Barker, durante o desenvolvimento, há períodos críticos em que determinados órgãos ou sistemas precisam amadurecer. Esses períodos geralmente têm duração curta e, para a maioria dos sistemas, ocorre no período intraútero⁵³. Em sua hipótese, Barker elenca três razões pelas quais as crianças que tinham baixo peso ao nascer e durante a infância são mais vulneráveis à doença crônica: primeiro, eles têm função reduzida em órgãos-chave, como os rins⁵⁴; segundo, possuem alterações no metabolismo e no *feedback* hormonal⁵⁵; e por último, são mais vulneráveis às influências ambientais adversas que ocorrem na vida⁵⁶.

As pesquisas de Barker demonstraram que as condições nutricionais e ambientais no início da vida, mas sobretudo no período intrauterino, estão associados ao risco de doenças coronarianas, hipertensão, diabetes e colesterol na vida adulta. Os estudos constataram que em filhos de mães de menor estatura e menor condição socioeconômica, a ocorrência de hipertensão na vida adulta esteve associada ao peso reduzido da placenta⁵⁷. Além disso, ocorrência de doença

coronariana em homens também esteve relacionada ao reduzido tamanho placentário⁵⁸. As pesquisas de Barker também mostraram que o aleitamento materno por período inferior a dois meses ou superior a oito meses esteve associado a um índice de massa corpórea (IMC) elevado e adiposidade aumentada na vida adulta⁵⁹.

Não só as doenças cardiovasculares são influenciadas por exposições ocorridas nos primeiros mil dias. O aumento da susceptibilidade a doenças imunomediadas também podem ter origem no início da vida⁶⁰. O sistema imune possui um papel crítico no desenvolvimento, homeostase e função de outros órgãos. Alterações precoces no padrão de resposta imune podem predispor à ocorrência de doenças, influenciando tanto a propensão quanto a dinâmica da inflamação em fases posteriores da vida⁶¹.

Postula-se que os processos imunológicos relacionados com o desenvolvimento de doenças alérgicas e asma sejam o resultado de uma mudança induzida no equilíbrio entre as células Th1 e Th2, a qual favorece o padrão Th2 dominante³⁴. Tem sido demonstrado que a exposição precoce a agentes externos afeta a programação imunológica, localmente e de modo sistêmico, influenciando células Treg, Th1 e Th2, importantes para a manutenção do equilíbrio do sistema imune⁶¹. Desse modo, a asma surge no contexto de uma interação complexa entre fatores genéticos e da evolução do sistema imunológico do feto e das exposições ambientais ocorridas no período intraútero, que podem influenciar o fenótipo e gerar resposta imune adaptativa em direção a um fenótipo Th2⁶².

1.1.4 Exposições no período pré-natal/perinatal e asma na infância

Alguns estudos têm buscado no período gestacional explicações para o posterior desenvolvimento de asma na infância. A história familiar de asma tem uma contribuição muito clara para o aparecimento da doença^{63,64}. As crianças cujos pais ou irmãos possuem asma são mais propensas a apresentarem esta doença na infância e até mesmo na vida adulta⁶⁴. Apesar disso, parece haver diferenças entre o grau de parentesco e o risco de desenvolver a doença. Uma meta-análise de 33 estudos demonstrou que crianças cujas mães são asmáticas apresentam um risco

mais elevado de desenvolverem asma na infância do que aquelas cujos pais são asmáticos (*odds ratio* [OR] = 3,04 [IC 95% 2,59 – 3,56] *versus* OR = 2,44 [IC 95% 2,14 – 2,79])⁶⁵. Entretanto, a história familiar de asma não é o único aspecto relacionada ao aumento das chances de ocorrência de asma na infância. Uma série de fatores extrínsecos que ocorrem ou podem estar presentes na gestação e no início da vida estão envolvidos no desenvolvimento dessa doença.

Um aspecto bastante levantado no estabelecimento de doenças crônicas não transmissíveis é a influência das condições socioeconômicas. Todavia, o papel desse fator no risco de desenvolver asma na infância ainda permanece controverso. Ao investigar uma coorte de nascidos vivos de Taiwan com 19.192 crianças, Wen et al. verificaram que as crianças cujas mães possuíam maior nível de escolaridade (>12 anos de estudo) apresentavam maior risco de desenvolver asma aos cinco anos de idade⁶⁶. Em contrapartida, ao acompanhar 11.538 crianças, uma coorte britânica que categorizou crianças como sibilantes “precoces” e “persistentes/recidivantes” demonstrou que em ambas categorias as crianças cujas mães possuíam nenhuma/baixa qualificação educacional tinham risco mais elevado de apresentarem episódios de sibilância (precoce: *relative risk ratio* [RRR] = 1,53 e IC 95% 1,26 – 1,86; persistente/recidivante: RRR = 1,32 e IC 95% 1,04 – 1,67)⁶⁷. Acredita-se que as condições socioeconômicas no início da vida, inclusive durante a gestação, podem determinar exposições físicas e sociais adversas que estarão associadas a comportamentos de saúde, como tabagismo materno, que podem contribuir para a ocorrência de doenças na infância⁶⁸. Um estudo conduzido em 2011 demonstrou que a condição socioeconômica materna mais baixa esteve diretamente associada a níveis elevados de IgE em amostras de sangue do cordão umbilical, fortalecendo a hipótese de que os efeitos latentes de exposições adversas geradas pela condição socioeconômica podem ocasionar desordens no sistema imunológico da criança, tornando-a mais propensa a desenvolver asma e atopia⁶⁹.

A ocorrência de eventos estressantes durante a gestação também parece estar associado à ocorrência de asma nas crianças. Ao estudar uma coorte com 1.587 crianças, Hartwig et al. verificaram que a experiência materna de um evento adverso, como separação ou divórcio, perda involuntária de emprego, morte de um parente próximo ou de um amigo durante a segunda metade da gestação (no

período de 18 a 34 semanas), aumentou o risco de desenvolver asma até os 14 anos de idade (OR = 2,24; IC 95% 1,33 – 3,75)⁴⁸. De modo similar, ao avaliar 3.854 indivíduos de três a quatorze anos de idade, De Marco et al. verificaram que a ocorrência de divórcio ou separação, luto ou perda de emprego (tanto da mãe quanto do pai) durante a gestação aumentou o risco de sibilância na infância (OR = 1,41; IC 95% 1,03 – 1,94) e asma (OR = 1,71; IC 95% = 1,02 – 2,89)⁷⁰. É possível que o estresse vivenciado pela gestante produza efeitos nos sistemas nervoso autônomo e central, ativando o sistema simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, promovendo a liberação de catecolaminas e cortisol. Como os leucócitos possuem receptores de catecolaminas e cortisol, a liberação dessas substâncias pode influenciar no funcionamento do sistema imune do feto, aumentando assim a possibilidade de doenças como a asma⁷¹.

A idade gestacional também tem sido apontada como um dos fatores envolvidos no desenvolvimento de asma. Um estudo recente conduzido com 2.845 crianças demonstrou que aquelas nascidas entre 37 e 38 semanas apresentaram 1,5 vezes mais chance de terem episódios de sibilância até os cinco anos de idade (OR = 1,5; IC 95% 1,1 – 1,9), além de terem duas vezes mais chances de usar medicação inalatória para asma (OR = 2; IC 95% 1,4 – 2,9)⁷². Neste mesmo estudo, quando analisada a faixa etária de cinco a 10 anos, constatou-se que as crianças nascidas pré-termo tiveram 1,4 vezes mais chance de ter diagnóstico médico de asma (OR = 1,4; IC 95% 1 – 2,1), independentemente da via de parto⁷². Ao avaliar 2.540 crianças, He et al. verificaram que aquelas nascidas pré-termo (< 37 semanas) tinham risco maior de ter diagnóstico de asma até os cinco anos de idade (OR = 2,45; IC 95% 1,98 – 3,04) do que aquelas nascidas a termo. Também observou-se risco ainda mais elevado de asma nas crianças denominadas “pré-termo precoce” (nascidas entre 22 e 31 semanas de gestação) em comparação aos nascidos a termo (OR = 5,90; IC 95% 4,19 – 8,31)⁷³. Compilando os achados de 30 estudos, envolvendo 1.543.639 crianças prematuras, uma meta-análise demonstrou que a prematuridade foi associada a um aumento do risco de sibilância em análise não ajustada (OR = 1,71; IC 95% 1,57 – 1,87) e ajustada por sexo, tabagismo materno e história familiar de atopia e asma (OR = 1,46, IC 95% 1,29 – 1,65)⁹. O risco foi ainda mais elevado entre as crianças nascidas com menos de 32 semanas de gestação

(OR não ajustada = 3,00, IC 95% 2,61 – 3,44; OR ajustada = 2,81, IC 95% 2,55 – 3,12)⁹. Há vários mecanismos que parecem fazer a ligação entre prematuridade e o risco aumentado de asma. A prematuridade é um fator de risco para doenças respiratórias durante a infância por afetar os processos de maturação do sistema respiratório. Além disso, as crianças prematuras podem necessitar de intervenções médicas ao nascimento, como intubação endotraqueal, reposição de surfactante e cursos de antibióticos, além de internações hospitalares prolongadas, as quais podem aumentar o risco de infecções. Essas infecções podem promover alterações do sistema imunológico do lactente para um processo Th2 dominante, aumentando o risco de doença alérgica subsequente⁷⁴.

A influência da via de parto no desenvolvimento de asma foi recentemente investigada em uma meta-análise que incluiu 26 estudos. Nesta revisão foi verificado que crianças nascidas por parto cesárea apresentaram um risco maior de desenvolverem asma (OR = 1,16; IC 95% 1,14 – 1,19) do que crianças nascidas por parto vaginal. De modo interessante, este mesmo estudo demonstrou que crianças nascidas por parto vaginal instrumental (com auxílio de fórceps, por exemplo) também apresentaram um risco superior de desenvolverem asma (OR = 1,07; IC 95% 1,04 – 1,11)⁸. Uma outra meta-análise também demonstrou que crianças nascidas por parto cesárea apresentavam um risco 20% maior de desenvolverem asma do que aquelas nascidas por parto vaginal⁷⁵. A via de parto pode influenciar o desenvolvimento do sistema imune pela colonização bacteriana do trato intestinal. Recém-nascidos de parto vaginal são colonizados pelas bactérias do canal vaginal e da região perianal enquanto aqueles nascidos por cesárea são predominantemente colonizados por bactérias do ambiente hospitalar⁷⁶. Além disso, a amamentação, que tende a ser retardada em cesarianas, pode modificar a colonização e o desenvolvimento do intestino, alterando o equilíbrio entre células Th1 e Th2^{77,78}. Esse desequilíbrio entre as células pode prolongar a imaturidade imunológica pós-natal, aumentando o risco de doenças imunológicas tardiamente⁷⁹.

A relação entre a ocorrência de asma na infância, obesidade materna e o ganho de peso durante a gestação foi averiguada em uma revisão sistemática que incluiu 24 estudos. Ao conduzirem uma meta-análise, os autores demonstraram que crianças cujas mães eram obesas durante a gravidez apresentaram um risco maior

de apresentarem asma ou sibilância quando crianças (OR = 1,31; IC 95% 1,16 – 1,49)¹¹. Além disso, o aumento de cada 1Kg/m² no IMC materno durante a gestação esteve associado com 2% a 3% mais chances de ocorrência de asma na infância¹¹. Os mecanismos subjacentes às mudanças induzidas pela obesidade materna no sistema imunológico das crianças estão começando a emergir⁸⁰. A placenta é responsável pelo transporte de nutrientes para o feto e pode influenciar o crescimento e o desenvolvimento fetal, desempenhando um papel importante no desenvolvimento do sistema imune neonatal. O acúmulo de lipídios pode aumentar a expressão de genes inflamatórios na placenta, bem como a concentração de mediadores pró-inflamatórios e célula Th2⁸¹. O aumento da inflamação dentro da placenta pode alterar os níveis de citocinas do feto, alterando assim a resposta imune^{81,82}.

A nutrição materna tem sido reconhecida como um potencial fator para o adequado desenvolvimento das vias aéreas e do sistema imunológico do feto⁸³. No entanto, uma revisão sistemática recente que incluiu mais de 40 estudos não encontrou ligação consistente entre ocorrência de doenças atópicas (incluindo asma) e padrão alimentar materno no período gestacional⁸⁴. Ao analisar os padrões alimentares, foi observado que um menor risco de doença alérgica pode estar associado a dietas ricas em frutas, legumes, peixes e vitamina D, enquanto o consumo de óleos vegetais, margarina e *fast food* parece estar associado a um maior risco de atopia⁸⁴. Apesar desses achados, os autores recomendam cautela na interpretação dessas informações, uma vez que não houve uma associação consistente entre dieta materna e asma. Frutas e outros vegetais possuem muitos antioxidantes (como vitaminas A, C e E, além de zinco e selênio). Tais antioxidantes produzem efeitos sobre a função imunológica, tendo sido sugerido que a deficiência dietética antioxidante pode influenciar a diferenciação de células Th para o fenótipo Th2⁸⁵. O aumento da ingestão materna de vitamina E, por exemplo, está associada a uma redução na proliferação de células mononucleares em resposta à alérgenos no cordão umbilical, sugerindo um efeito benéfico contra a atopia⁸⁶. Dietas ricas em ácidos graxos poli-insaturados do tipo ω -6 podem aumentar a síntese de células Th2, enquanto aquelas ricas em ácidos graxos do tipo ω -3 podem alterar o equilíbrio de células Th, inibindo a produção de citocinas, que por sua vez inibe a síntese de

IgE e diferenciação de células do tipo Th2⁸⁷. Esses mecanismos auxiliam a compreender o motivo pelo qual alguns padrões alimentares maternos parecem estar associados ao desenvolvimento de asma.

As exposições ambientais durante a gestação também parecem exercer efeito sobre a ocorrência de asma na infância. Uma coorte realizada em Toronto com 5.619 crianças demonstrou que o tabagismo materno ou a exposição passiva à fumaça de cigarro durante a gestação e no primeiro ano de vida aumentou o risco de desenvolvimento de asma aos sete anos de idade (risco relativo [RR] = 1,45; IC 95%: 1,21 – 1,74; RR = 1,23; IC 95% 1,04 – 1,47, respectivamente)⁸⁸. Além do tabagismo, tem sido demonstrado que outros fatores como exposição ao mofo na residência e o convívio com reformas e pinturas durante a gestação também elevam o risco do desenvolvimento de asma⁶⁶. O tabagismo materno possui efeito direto sobre a resposta imune fetal, podendo aumentar a susceptibilidade do desenvolvimento de asma. Estudos demonstram que recém-nascidos cujas mães fumaram durante a gestação apresentam maiores níveis de IgE no cordão umbilical e que o tabagismo materno durante a gravidez está associado com um aumento da resposta Th2 a alérgenos, com aumento da expressão de IL-5, IL-9 e IL-13^{89,90}. Além disso, a nicotina possui um efeito imunossupressor sobre a função das células apresentadoras de antígenos (células dendríticas), interferindo na captura de antígeno e na produção de citocinas (principalmente IL-12)⁹¹. Essas observações, aliadas aos achados epidemiológicos, fortalecem a hipótese de que o tabagismo durante a gestação pode contribuir para a ocorrência de asma na infância⁹².

A associação entre a ocorrência de infecções e doenças respiratórias durante a gestação com o desenvolvimento de asma na infância também tem sido explorada. Um estudo publicado no ano de 2014 que acompanhou 526 crianças do nascimento até os cinco anos de idade verificou que aquelas cujas mães apresentaram repetidos resfriados durante a gravidez tiveram um risco aumentado de sibilância (OR = 2,31, IC 95% 1,12 – 4,78), independentemente de ingestão de medicamentos e ocorrência de febre⁹³. Um outro estudo que acompanhou prospectivamente 1.428 mães e seus filhos até os seis anos de idade verificou que a ocorrência de infecção urinária durante a gestação aumentou o risco de asma na infância (OR = 1,60; IC 95% 1,19 – 2,29)¹³. A ocorrência de outras infecções

ginecológicas (como gonorreia, clamídia, vaginose bacteriana sintomática, herpes e cândida), respiratórias (do trato respiratório superior e inferior, de origem viral e bacteriana) ou infecções de pele, gastrointestinais e doenças febris virais sistêmicas não estiveram associadas a um risco elevado de asma¹³. Uma recente meta-análise demonstrou que infecções maternas em geral durante a gestação estiveram associadas com aumento do risco de asma na infância (OR = 1,55; IC 95% 1,24 – 1,92). Quando análises sobre tipos específicos de infecções foram conduzidas, verificou-se que tanto as infecções respiratórias, quanto as urogenitais e a corioamnionite também se associaram à ocorrência de asma na infância⁹⁴. Um dos mecanismos que pode auxiliar na compreensão desta associação considera que uma vez que o feto encontra-se em contato constante com o líquido amniótico, toxinas exógenas ou mediadores inflamatórios liberados pela mãe podem atravessar a placenta e expor o feto a estas substâncias, as quais estão relacionadas ao desenvolvimento de doenças pulmonares⁹⁵.

1.1.5 Exposições nos dois primeiros anos de vida e asma na infância

Além de fatores genéticos e gestacionais, no período pós-natal, sobretudo os primeiros dois anos de vida da criança, determinadas exposições podem atuar aumentando ou reduzindo o risco de desenvolvimento de asma na infância³. Em 1989, o Dr. David Strachan observou uma relação inversa entre a ocorrência de rinite alérgica e o número de integrantes da família e a ordem de nascimento dentro da família do doente⁷⁸. Diante dessa constatação, o pesquisador sugeriu que as infecções ocorridas na infância precoce e piores condições de higiene poderiam conferir proteção contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, sendo esse efeito mais forte para cada familiar mais velho existente, e assim deu origem à “Hipótese da Higiene”⁷⁸. No entanto, é improvável que a Hipótese da Higiene seja a única via capaz de explicar o aumento da prevalência de asma, por exemplo⁹⁶.

Uma coorte com 2.868 crianças examinou a associação entre condições socioeconômicas da família e a ocorrência de asma na infância, determinando a probabilidade de asma aos seis e 14 anos através da avaliação de quatro trajetórias

de renda familiar ao longo da vida da criança: cronicamente baixa, crescente, decrescente e nunca baixa⁹⁷. A baixa renda familiar na idade de um ano não foi associada à asma na idade de seis anos (OR = 0,91; IC 95% 0,60 – 1,37). Já aos 14 anos de idade, um aumento estatisticamente significativo de ocorrência de asma foi observado no grupo de baixo rendimento crônico (OR = 2,30; IC 95% 1,23 – 4,31). Os casos de asma na infância também foram menos prováveis de ocorrer em crianças cujas famílias aumentaram de renda ao longo do tempo. Quando comparadas às crianças de famílias de baixa renda crônica, as crianças de famílias com renda crescentes tiveram 60% menor risco de asma⁹⁷.

A influência do aleitamento materno no desenvolvimento de alergias na infância também tem sido investigada e relacionada às condições socioeconômicas na qual a criança está inserida. Em uma meta-análise recente foi verificado que as crianças que foram amamentadas apresentaram um risco reduzido de asma entre cinco e 18 anos (OR = 0,88; IC 95% 0,82 – 0,95)¹⁰. Além disso, quando esta análise foi estratificada pela renda dos países, houve uma redução do risco de asma para as crianças amamentadas em países de alta renda (OR = 0,90; IC 95% 0,83 – 0,97) e, nos países de média e baixa renda, o efeito benéfico da amamentação foi ligeiramente maior (OR = 0,78; IC 95% 0,70 – 0,88)¹⁰. O leite materno é uma solução imunologicamente complexa, que possui vários compostos que facilitam o desenvolvimento de mecanismos de defesa na criança⁹⁸. Além de imunidade passiva (através de componentes bioativos, como IgA e IgG), o leite materno contém também fatores que estimulam o sistema imune do lactente⁹⁹. Deste modo, o aleitamento materno proporciona à criança substâncias protetoras e estimuladoras, que podem conferir condições para o desenvolvimento da resposta imune, prevenindo doenças alérgicas⁹⁸.

Além do aleitamento materno, o papel da alimentação nos primeiros anos de vida e sua relação com a asma na infância também tem sido exploradas. A associação entre a introdução de diferentes alimentos (como frutas, raízes, laticínios e cereais) durante o primeiro ano de vida e a ocorrência de asma aos cinco anos foi analisado em uma coorte de 1.293 crianças¹⁰⁰. Os autores desse estudo verificaram que a introdução precoce de aveia na alimentação da criança (nos primeiros quatro a oito meses de vida) reduziu o risco de asma persistente aos cinco anos (RR =

0,36; IC 95% 0,15 – 0,85)¹⁰⁰. Um outro estudo objetivou avaliar se o consumo de peixe nos primeiros anos de vida esteve associado a sintomas de asma na idade pré-escolar. Ao acompanhar 7.210 crianças, Kiefte-de Jong et al. constataram que a introdução de peixe na alimentação de crianças de seis a 12 meses de vida esteve associado a menor risco de sibilância aos 48 meses (OR = 0,64; IC 95% 0,43 – 0,94), enquanto a não introdução de peixe no primeiro ano de vida aumentou o risco de sibilância aos 48 meses (OR = 1,57; IC 95% 1,07 – 2,31)¹⁰¹. Um possível explicação para esses achados reside no fato de que a aveia e os peixes possuem propriedades imunomodulatórias e anti-inflamatórias que podem reduzir o risco de asma¹⁰².

De modo semelhante, o baixo peso ao nascer tem sido levantado como um possível fator de risco para o desenvolvimento de asma na infância. Um meta-análise que incluiu 13 estudos de coorte verificou que crianças nascidas com baixo peso (< 2500g) possuíam um risco 16% maior de ter asma do que aquelas crianças nascidas com peso considerado normal (RR = 1,16; IC 95% = 1,12 – 1,19)¹⁰³. Os mecanismos que explicam a associação entre baixo peso ao nascer e um maior risco de asma na infância ainda não são totalmente compreendidos. Especula-se que a regulação epigenética possa estar envolvida nessa associação¹⁰⁴. Crianças com baixo peso ao nascer também podem ter problemas com o desenvolvimento pulmonar, o que poderia causar uma maior sensibilidade aos estímulos ambientais externos e resultar em um aumento do risco de asma. Além disso, essas crianças apresentam maiores chances de serem expostas a antibióticos, os quais têm sido investigados como potencialmente associados ao risco de asma¹⁰⁵.

A icterícia neonatal também tem sido associada ao desenvolvimento de doenças alérgicas em fases posteriores da vida. Uma meta-análise que incluiu sete estudos observacionais demonstrou um aumento no risco de asma (OR = 4,26, IC95% 4,04 – 4,5; p<0,001) em crianças de até 12 anos que tiveram icterícia no período neonatal¹⁰⁶. Acredita-se que isso ocorra porque níveis elevados de bilirrubina podem atuar como potentes pró-oxidantes, o que poderia induzir inflamação nas vias aéreas e posteriormente a ocorrência de asma. Além disso, modelos experimentais também mostraram que em casos de hiperbilirrubinemia, ácidos biliares não conjugados inibem de modo acentuado o crescimento de

bactérias anaeróbicas no intestino¹⁰⁷, o que poderia provocar alterações no equilíbrio das células Th, favorecendo o posterior desenvolvimento de doenças alérgicas.

De modo similar, as condições ambientais relacionadas ao domicílio parecem exercer influência no risco do desenvolvimento de asma na infância, sobretudo o tabagismo, convívio com animais, mofo e umidade. Uma coorte prospectiva acompanhou 763 crianças desde a gestação até os 24 meses de vida com o intuito de verificar a relação entre tabagismo e episódios de sibilância¹⁴. Nesse estudo, surpreendentemente, não foi verificada associação entre tabagismo materno durante a gestação e risco de asma na infância. Entretanto, após o nascimento, as crianças cujas mães fumavam no mesmo ambiente que elas, tiveram risco de sibilância aumentado (OR = 2,86; IC 95% 1,12 – 7,17), sendo esse risco ainda mais pronunciado se houvesse história familiar positiva de doenças alérgicas (OR = 4,66; IC 95% 1,43 – 16,5). Por outro lado, a presença de outros fumantes na mesma casa não esteve associada ao desenvolvimento de sibilância¹⁴. Sabe-se que a exposição à fumaça de cigarro reduz a atividade do IFN- γ , o qual exerce função Th1¹⁰⁸. Assim, ao reduzir a resposta Th1, a exposição ao tabaco aumenta a resposta Th2 por meio de uma maior produção de IL-4, IL-5 e outras citocinas pró-inflamatórias, as quais estão envolvidas no aumento de doenças alérgicas¹⁰⁹. Além disso, a fumaça é um irritante das vias aéreas, podendo provocar aumento da inflamação pela ação direta no epitélio brônquico¹¹⁰.

Quanto à relação do convívio com animais e ocorrência de asma, uma meta-análise que incluiu resultados de 11 coortes europeias não encontrou associação entre exposição à animais de pelos e/ou penas nos primeiros dois anos de vida e ocorrência de asma em idade escolar (de seis a 10 anos)¹⁷. Em contrapartida, um outro estudo de coorte publicado recentemente (e não incluído na revisão anteriormente citada) demonstrou que a exposição a cães durante o primeiro ano de vida esteve associado com uma diminuição do risco de asma em crianças aos seis anos de idade (OR = 0,87; IC 95% = 0,81 – 0,93). De modo similar, a exposição a animais de fazenda também reduziu o risco de asma em crianças em idade escolar (OR = 0,48; IC 95% = 0,31 – 0,76)¹¹¹.

Dois revisões sistemáticas se propuseram a investigar a associação do mofo e/ou umidade existentes no domicílio e a ocorrência de asma, ambas

publicadas em 2011. Uma delas verificou que as crianças que viviam em casas com mofo visível apresentavam maior risco de terem asma (OR = 1,49; IC 95% 1,28 – 1,72) e chiado (OR = 1,68; IC 95% 1,48 – 1,90) na infância¹⁵. A outra, que conduziu uma meta-análise com oito coortes europeias, concluiu que a exposição ao mofo e/ou umidade visível durante os primeiros dois anos de vida foi associada a um risco aumentado de desenvolver asma até os 10 anos de idade. Foi verificada associação significativa da exposição ao mofo/umidade com início de sintomas de asma (OR = 1,39; IC 95% 1,05 – 1,84) e com a ocorrência de asma de seis a oito anos (OR = 1,09; IC 95% 0,90 – 1,32) e de três a 10 anos de idade (OR = 1,10; IC 95% 0,90 – 1,34)¹⁶. Muitos aeroalérgenos possuem atividade proteolítica, relacionada à regulação da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Proteases presentes no mofo, por exemplo, induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam receptores ativados por proteases nas células epiteliais das vias aéreas, mecanismo que pode estar envolvido na patogênese da asma¹¹².

De acordo com a Hipótese de Higiene, as doenças alérgicas podem ser prevenidas por infecções na primeira infância, que são transmitidas pelo contato com irmãos mais velhos, ou mesmo por outras crianças quando estas frequentam creches⁷⁸. Apesar disso, os achados dos estudos que tentam explorar essas exposições ainda são controversos. Resultados de uma coorte prospectiva demonstraram que crianças que frequentaram creche apresentaram uma redução no risco de sibilância aos cinco anos de idade, sendo o efeito protetor mais forte para aquelas crianças que entraram na creche entre as idades de seis e 12 meses (OR = 0,25, IC 95% 0,11 – 0,60). Além disso, nesse mesmo estudo nenhuma associação entre a presença e/ou número de irmãos mais velhos e ocorrência de sibilância aos cinco anos foi encontrada¹¹³. Em outra investigação, frequentar creche nos dois primeiros anos de vida reduziu as chances de rinoconjuntivite aos seis anos, mas o mesmo não foi observado para sibilância. Nenhuma associação também foi encontrada entre a presença de irmãos mais velhos e a prevalência de sibilância¹¹⁴.

Estudos recentes começaram a levantar o envolvimento da anemia e deficiência de ferro como possíveis fatores de risco para asma e atopia na infância, mas ainda sem ênfase sobre a vida precoce. Um estudo caso-controle que incluiu 200 crianças e adolescentes de dois a 18 anos verificou que aquelas que tinham

anemia eram 5,75 vezes mais susceptíveis de terem diagnóstico médico de asma do que crianças não anêmicas (IC 95% 2,99 – 11,1; $p < 0,001$)¹¹⁵. Também foi demonstrado que menores níveis de hemoglobina estão associados a ocorrência de doenças alérgicas e elevados níveis séricos de IgE, e que tanto os níveis de hemoglobina quanto as deficiências de ferro e ferritina são consideravelmente maiores em crianças com asma quando comparadas a crianças saudáveis¹¹⁶. Adicionalmente, achados de uma recente investigação que analisou dados de dois grandes estudos de base populacional revelaram que as chances de anemia microcítica estiveram associadas à ocorrência de asma e eczema em crianças¹¹⁷.

O refluxo gastroesofágico é uma condição comum em crianças com asma e, por este motivo, tem despertado investigações acerca de uma possível relação entre essas duas doenças nos últimos anos¹¹⁸. Os resultados de uma revisão sistemática de literatura suportam uma possível associação entre refluxo gastroesofágico e asma em crianças. Entretanto, a natureza e a direção dessa associação ainda não é clara, não havendo evidência que permita afirmar a existência de causalidade entre essas duas condições¹¹⁹. Resultados de um estudo mais recente que acompanhou 436 crianças prospectivamente demonstraram que a ocorrência de refluxo no início da vida não esteve associada ao diagnóstico de asma aos quatro anos de idade. Entretanto, a presença de refluxo contribuiu para o aumento da severidade de doenças respiratórias agudas¹²⁰.

A literatura também tem sinalizado que a utilização de antibióticos nos dois primeiros anos podem estar associadas à ocorrência de asma. Uma revisão sistemática buscou analisar a relação entre o uso de antibióticos no primeiro ano de vida e subsequente desenvolvimento de asma até os 10 anos de idade¹². A meta-análise, que incluiu 18 estudos de delineamento longitudinal, indicou um ligeiro aumento no risco de desenvolver asma e/ou sibilos após o uso de antibióticos no primeiro ano de vida (OR = 1,27; IC 95% 1,12 – 1,43)¹². Já um estudo recentemente publicado, conduzido em uma coorte prospectiva que incluiu 606 crianças de três países europeus, demonstrou que o uso de macrolídeos (e não outros antibióticos) no primeiro ano de vida esteve associado com o aumento de risco de sibilância aos três anos de idade (RR = 1,09; IC 95% 1,05 – 1,13)¹²¹. Um mecanismo tem sido relatado na tentativa de explicar como o uso de antibióticos está associado a um

risco maior de asma. A maturação do sistema imune durante a infância, ou seja, o desenvolvimento da tolerância imunológica através de células Treg requer a presença da flora microbiana no trato gastrointestinal. O uso de antibióticos na infância pode causar alterações na microflora intestinal, prejudicando a função de barreira, a qual diminuirá as respostas Th1, tornando a criança mais propensa ao aparecimento de asma¹²².

Por outro lado, há achados que sugerem que a vacinação tenha um papel protetor na asma. Uma coorte desenvolvida em cinco cidades alemãs verificou que a incidência de asma aos 20 anos de idade foi menor nos indivíduos que foram vacinados nos primeiros anos de vida contra sarampo, caxumba, rubéola e tuberculose (OR = 0,66; IC 95% 0,47 – 0,93)¹²³. Em contrapartida, uma outra coorte retrospectiva demonstrou que o efeito protetor da vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) realizada no período neonatal presente na idade de seis a 11 anos não estava presente entre os 13 e 17 anos¹²⁴. Nessa faixa etária não houve diferença na prevalência de asma entre os que receberam e não receberam a vacina BCG (15,8% versus 14,3%; RR = 1,05; IC 95% 0,94 – 1,19). Os resultados desse estudo demonstram que o efeito protetor da vacina BCG sobre a asma é, provavelmente, transitória¹²⁴. A vacina BCG é elaborada a partir de uma micobactéria atenuada. Experimentalmente, tem sido documentada a capacidade dessa micobactéria estimular os linfócitos Th1 e células Treg através das células dendríticas, suprimindo assim a resposta Th2 e, conseqüentemente, produzindo menos IL-5, IL-4, IL-13, IgE e eosinófilos¹²⁵. Entretanto, ao mesmo tempo que suprime a resposta Th2, a vacina também demonstrou-se capaz de promover inflamação neutrofílica nas vias aéreas associada ao perfil Th1. Desse modo, os achados desse estudo levantam questionamentos sobre o potencial da vacina BCG como ferramenta protetora de doenças alérgicas das vias aéreas¹²⁵.

A ocorrência de infecções nos dois primeiros anos de vida também parece estar relacionada ao desenvolvimento de asma na infância. Um recente estudo buscou analisar as associações entre nove tipos de vírus (vírus sincicial respiratório, rinovírus, outros picornavírus, coronavírus 229E e OC43, parainfluenza 1-3, influenza AH1, AH3 e B, metapneumovírus humano, adenovírus e bocavírus) e bactérias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* e *Moraxella*

catarrhalis) presentes em infecções respiratórias no primeiro ano de vida e ocorrência de asma aos sete anos de idade. Os resultados desse estudo demonstram que há associação entre infecções respiratórias e posterior desenvolvimento de asma, entretanto não foram encontradas diferenças entre os diferentes tipos de agentes desencadeantes¹⁸. Mas, quando a análise foi ajustada para o número de episódios de infecções respiratórias agudas, o risco de asma aos sete anos foi maior nas crianças que apresentaram maior número de infecções no primeiro ano de vida (OR = 1,39; IC 95% 1,21 – 1,59)¹⁸. As infecções em período precoce podem não apenas afetar o sistema imunológico, mas também o desenvolvimento de órgãos, especificamente a função pulmonar, podendo apresentar sequelas em longo prazo¹²⁶.

Já os achados da literatura relacionados ao envolvimento das infecções causadas por parasitas na ocorrência de asma ainda são controversos. Apesar de uma meta-análise ter demonstrado que infecção atual por parasitas parece proteger contra a sensibilização alérgica¹²⁷, estudos que avaliam a associação entre este tipo de infecção e a ocorrência de asma na infância apresentam resultados distintos. Hawlader e colaboradores, ao avaliarem 912 crianças de áreas rurais de Bangladesh verificaram uma associação positiva entre elevados níveis séricos de IgE anti-*áscaris* e a presença de asma em crianças de aproximadamente quatro anos de idade (OR = 1,86, IC 95% 1,14 – 3,04). Interessante notar que níveis elevados de IgE devido a helmintos não necessariamente indicam infecção ativa visto que este marcador reflete infecções passadas e atuais¹²⁸. Desse modo, os achados desse estudo sugerem que a infecção repetida por *Ascaris*, em vez de apenas a presença de infecção, é um fator de risco para asma e atopia em crianças.

A presente revisão de literatura revela que diversos comportamentos ou exposições modificáveis ocorridas no início da vida podem estar associados à ocorrência de asma e/ou sibilância ainda na infância. Entretanto, como alguns achados permanecem controversos, ainda existem determinados aspectos que precisam ser considerados e explorados mais profundamente. O conhecimento sobre os fatores de risco e proteção presentes nos primeiros mil dias de vida pode apoiar abordagens e intervenções capazes de modificar o risco de asma e/ou mudar o curso da doença na infância. Compreender esses fatores potencialmente

modificáveis, bem como os estreitos vínculos entre os eventos pulmonares precoces, a maturação imune e as doenças respiratórias da infância é de grande interesse para o planejamento das políticas públicas de saúde, sendo tão relevante quanto o desenvolvimento de novos tratamentos clínicos para a asma¹⁹.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar quais os fatores ocorridos entre a concepção e os dois primeiros anos de vida estão associados a sintomas e gravidade dos sintomas de asma em crianças de 6-7 anos de idade da cidade de Palhoça, Santa Catarina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em crianças de 6-7 anos de idade:

- Verificar se eventos gestacionais estão associados à ocorrência de sintomas e gravidade de sintomas de asma.
- Averiguar se fatores socioeconômicos da família no nascimento da criança estão associados à ocorrência de sintomas e gravidade de sintomas de asma.
- Examinar se o aleitamento materno está associado à ocorrência de sintomas e gravidade de sintomas de asma.
- Verificar se exposições ambientais durante a gestação e nos primeiros dois anos de vida estão associadas à ocorrência de sintomas e gravidade de sintomas de asma.
- Identificar se a ocorrência de anemia, refluxo e doenças infecciosas nos dois primeiros anos de vida estão associadas à ocorrência de sintomas e gravidade de sintomas de asma.

- Avaliar se a utilização de antibióticos e vacinação nos dois primeiros anos de vida estão associadas à ocorrência de sintomas e gravidade de sintomas de asma.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, do tipo caso-controle, de base populacional. Este delineamento permitiu a comparação entre os grupos “com sintomas de asma” e “sem sintomas de asma” quanto às exposições de interesse ocorridas nos primeiros mil dias de vida. Nesse estudo, as exposições foram reconstruídas e lembradas após a manifestação da doença¹²⁹.

3.2 LOCAL, POPULAÇÃO, TEMPO E AMOSTRA

O estudo foi desenvolvido em Palhoça, município da região Metropolitana da Grande Florianópolis, distante 14 km da capital do estado de Santa Catarina. Com uma área territorial aproximada de 395 km², a população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no município em 2016 era de 161.395 pessoas¹³⁰. Palhoça possui clima subtropical (mesotérmico úmido e verão quente), com temperaturas médias entre 14°C e 27°C e umidade relativa anual oscilando entre 82 e 84%¹³¹. O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal em 2010 era de 0,757¹³². A taxa de mortalidade infantil no município no ano de 2014 foi de 3,65 óbitos a cada mil nascidos vivos¹³³. O crescimento anual da população, entre 2000 e 2009, foi de 2,7% ao ano¹³⁴. A escolha da cidade de Palhoça levou em consideração a viabilidade do estudo, em termos de cooperação entre universidade e secretarias de educação e saúde do município para implementação da pesquisa.

A população do estudo foi composta por todas as crianças incluídas em um estudo de base populacional realizado no município de Palhoça com a finalidade de compreender a interação entre os determinantes do processo saúde-doença da população infantil e o impacto dos primeiros mil dias de vida na saúde das crianças (Coorte Brasil Sul). Neste estudo, buscou-se realizar um censo envolvendo crianças nascidas no ano de 2009, regularmente matriculadas nas escolas públicas e privadas do município de Palhoça. Para efetuar a localização da população de

interesse, foi realizado um levantamento nas 14 escolas estaduais, 23 escolas municipais e 18 escolas particulares de Ensino Fundamental de Palhoça. A coleta de dados iniciou no ano de 2015 e incluiu avaliações antropométricas e odontológicas das crianças nas escolas, e aplicação de um questionário com os pais ou responsáveis pelas crianças em seus domicílios.

Os casos (crianças com sintomas de asma) foram triados pelas respostas ao módulo 1 do questionário ISAAC (seção E do questionário da Coorte Brasil Sul)¹³⁵. De acordo com o ISAAC, asma atual é definida como presença de sibilos alguma vez na vida (E01) e presença de sibilos nos últimos 12 meses (E03), com resposta positiva para ambas as perguntas²³. Desse modo, foram considerados casos as crianças cujos pais ou responsáveis referiram presença de sibilos alguma vez na vida e nos últimos doze meses. Todas as crianças que não se enquadraram nessa condição foram consideradas controles.

Os casos também foram caracterizados de acordo com a gravidade dos sintomas de asma. Foram considerados casos de sintomatologia grave de asma as crianças que apresentaram: a) quatro ou mais crises de sibilância nos últimos 12 meses (questão E04); ou presença de despertares noturnos nos últimos 12 meses (questão E05); ou sibilância limitando a fala nos últimos 12 meses (questão E06)²⁵. Todas as crianças que não se enquadraram nessa condição foram consideradas controles para sintomas graves da doença.

O cálculo amostral foi realizado utilizando a calculadora de código aberto, OpenEpi versão 3. Foi adotado um nível de confiança de 95%, poder de 80%, proporção de 1:4 (caso:controle) e história familiar de asma como variável de exposição. Assim, considerando 20% como porcentagem de controles expostos, e estimando OR em 1,8, o tamanho amostral estimado foi de 140 casos para 557 controles.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo crianças nascidas no ano de 2009, regularmente matriculadas nas escolas do município de Palhoça.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas do estudo: crianças que estudavam em Palhoça, mas não residiam no mesmo município; crianças cujos pais ou responsáveis fossem incapazes de responder à entrevista no domicílio por não conseguirem se comunicar em língua portuguesa.

3.5 COLETA DE DADOS

No ano de 2015, a localização das crianças e respectivas famílias foi realizada com auxílio dos agentes comunitários de saúde do município que fizeram, dentro das áreas de cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF), a busca ativa das crianças nascidas no ano de 2009. No ano seguinte, com o intuito de localizar crianças que pudessem residir em áreas não cobertas pelo ESF, foram visitadas todas as escolas do município e as crianças matriculadas foram identificadas pelos registros escolares. Apenas duas escolas da rede particular não ofereceram acesso à lista de matrículas. Por intermédio das escolas foram enviados convites para participação da pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – apêndice A. Os pais que concordassem com a participação no estudo deveriam retornar o TCLE assinado à escola, declarando seu endereço para posterior visita dos pesquisadores.

Em etapa subsequente, as famílias das crianças que preenchiam os critérios de inclusão para o estudo foram abordadas em seus domicílios por uma equipe composta por agentes comunitários de saúde, sendo supervisionadas por alunos de mestrado e doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). No domicílio foram conduzidas entrevistas com a mãe da criança, ou na ausência desta, com o responsável legal.

Foram definidas como perdas, as crianças cujos pais ou responsáveis não foram encontrados nos domicílios em três visitas, incluindo uma ao final de semana. Foi considerado recusa em participar, a falta de assinatura do TCLE pelos pais ou responsáveis.

3.5.1 Entrevistas

Para coletar os dados referentes ao período gestacional, primeiros anos de vida e período atual foram realizadas entrevistas com a mãe da criança ou o responsável legal, em seus respectivos domicílios. As entrevistas foram direcionadas por um questionário estruturado (apêndice B), elaborado por um comitê composto por três doutores, cinco doutorandos e um mestrando do PPGCS da UNISUL. O questionário foi previamente testado com 17 famílias de crianças entre cinco e sete anos de idade de outros municípios. Com base no pré-teste, estimou-se 35 minutos como tempo médio de aplicação do questionário. As principais informações coletadas pelas seções do questionário e utilizadas nesta pesquisa estão sucintamente apresentadas no quadro 1.

Quadro 1 - Informações obtidas a partir das entrevistas

SEÇÕES	INFORMAÇÕES COLETADAS
Condições gerais de saúde da criança nos dois primeiros anos e história familiar	- Doenças infecciosas/crônicas - Utilização de medicamentos - Histórico familiar de doenças alérgicas
Hábitos alimentares	- Aleitamento materno
Condições maternas relacionadas ao nascimento	- Dados demográficos da mãe - Doenças durante a gestação - Uso de tabaco/álcool/drogas na gestação - Número de consultas pré-natal - Planejamento da gestação
Estudo de doenças alérgicas	Questionários ISAAC: - Módulos asma ¹³⁵ , rinite ¹³⁶ e eczema ¹³⁷
Condições ambientais durante a gestação e dois primeiros anos	- Ambiente domiciliar
Condições socioeconômicas	- Escolaridade dos pais - Recebimento do Bolsa Família
Condições da criança relacionada ao nascimento	- Dados da carteira de saúde da criança - Doenças/intercorrências após o nascimento

Para investigação de sintomas de asma foi aplicado o módulo 1 do questionário ISAAC, mundialmente utilizado e já validado no Brasil, o qual originalmente inclui oito questões¹³⁵. As perguntas estão relacionadas

principalmente aos sintomas da doença nos últimos 12 meses, o que reduz os erros de memória e os fatores sazonais. O questionário inclui perguntas sobre a presença passada (alguma vez) e passada recente (nos últimos 12 meses) de sibilos e asma. Com o objetivo de coletar outras informações indicativas de asma, foram acrescentadas cinco questões às oito questões padronizadas. Essas questões estão relacionadas à ocorrência de chiado no peito nos dois primeiros anos de vida, falta de ar nos últimos 12 meses sem estar gripado, uso de inaladores dosimetrados em spray (bombinhas) ou nebulização para alívio de sintomas, número de visitas ao médico nos últimos 12 meses por sintomas de asma e uso de corticoide nos últimos 12 meses devido à asma.

3.5.2 Formação e treinamento da equipe

As equipes de coletas de dados no domicílio foram compostas por agentes comunitários de saúde, sob supervisão de pelo menos um aluno de mestrado ou doutorado do PPGCS da UNISUL. As equipes foram organizadas em quatro distritos (norte, sul, leste e oeste), de acordo com estruturação proposta pela Secretaria de Saúde de Palhoça. Toda equipe fez parte de um processo de capacitação em coleta de dados em estudos epidemiológicos, focando os processos de entrevista com o intuito de minimizar eventuais vieses de aferição. Todos os questionários foram auditados pelos supervisores de cada equipe antes de serem transferidos para o banco de dados.

3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis, respectivas classificações e propostas de utilização estão apresentadas no quadro 2.

Quadro 2 - Variáveis de estudo

(continua)

Variável	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Sintomas de asma aos 6-7 anos	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Sintomas de asma grave aos 6-7 anos	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Anos completos de estudo da mãe ao nascimento da criança	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: mediana da distribuição
Anos completos de estudo do pai ao nascimento da criança	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: mediana da distribuição
Recebimento de Bolsa Família	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Sexo da criança	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Masculino Feminino
Etnia da criança	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Caucasiana Não caucasiana
Histórico familiar de asma (pai, mãe ou irmãos)	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Histórico familiar de rinite (pai, mãe ou irmãos)	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Histórico familiar de eczema (pai, mãe ou irmãos)	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Tabagismo materno durante a gestação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Presença de animais de pelo ou penas em casa durante a gestação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Número de moradores no domicílio quando a criança nasceu	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: mediana da distribuição
Presença de irmãos mais velhos	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Frequentar creche nos dois primeiros anos	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Cor/etnia da mãe	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Caucasiana Não caucasiana
Altura da mãe	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: mediana da distribuição

(continuação)

Variável	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Idade em que a mãe engravidou	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: 35 anos
Etilismo materno durante a gestação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Uso de drogas durante a gestação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Número de consultas pré-natal	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: 6 consultas
Gravidez planejada	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Peso adquirido pela mãe durante a gestação	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: mediana da distribuição
Infecção urinária durante a gestação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Corrimento vaginal com necessidade de tratamento durante a gestação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Via de parto	Independente	Qualitativa nominal politômica	Normal Cesárea Fórceps
Idade gestacional da mãe	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: 37 semanas
Peso da criança ao nascer	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: 2500 g
Índice de APGAR no 1º e 5º minuto	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: 8
Internação hospitalar no período neonatal	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Icterícia neonatal	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Infecção respiratória no período neonatal	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Tempo de aleitamento materno exclusivo	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: mediana da distribuição
Tempo de aleitamento materno total	Independente	Quantitativa contínua de razão	Ponto de corte: mediana da distribuição
Varicela nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não

(conclusão)

Variável	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Refluxo gastroesofágico nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Anemia nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Otite média nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Amigdalite nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Parasitose intestinal nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Infecções de vias aéreas inferiores nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Uso de antibiótico nos dois primeiros anos de vida	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Vacinação completa	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Sintomas de rinite aos 6-7 anos)	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não
Sintomas de eczema aos 6-7 anos	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim Não

Pontos de cortes baseados nas definições da Organização Mundial de Saúde para prematuridade e baixo peso ao nascer^{138,139}; nas recomendações do Ministério da Saúde para o número de consultas pré-natal¹⁴⁰; no estudo de Rusconi e colaboradores para idade materna⁴⁷.

3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Todos os questionários aplicados foram revisados e auditados antes da sistematização dos dados em planilha do programa Microsoft Office Excel (Microsoft), a qual foi posteriormente importada para o programa Stata SE, versão 15.0 (StataCorp, Texas, USA). O processo de auditoria foi estabelecido para verificar se todas as questões haviam sido adequadamente respondidas e se havia consistência entre as respostas.

Foi realizada a análise descritiva das variáveis estudadas. A análise não-ajustada (análise bivariada) foi utilizada para verificar a existência de diferenças entre os grupos caso e controle (com sintomas de asma *versus* sem sintomas de

asma; com sintomas graves de asma *versus* sem sintomas graves de asma) utilizando regressão logística bivariada. A análise do efeito conjunto das variáveis independentes sobre os desfechos foi realizada através de regressão logística múltipla, baseada em um modelo de influência hierárquica (Figura 1). A entrada das variáveis foi conduzida de acordo com um modelo teórico que buscou organizar as variáveis hierarquicamente de acordo com sua posição, distal ou proximal, em relação ao desfecho. As variáveis situadas nos níveis mais superiores foram tratadas como confundidoras, enquanto aquelas situadas nos níveis mais baixos foram analisadas como potenciais mediadoras dos efeitos daquelas nos níveis mais distais.

Nesta análise, no primeiro nível hierárquico foram alocadas características biológicas individuais, instrumentalizadas pelas variáveis sexo e etnia. Essas características fazem parte dos determinantes distais pois podem determinar a manifestação de asma independentemente de outros fatores, além de poder interagir com outros determinantes. Neste nível mais distal, também foram incluídos os fatores hereditários e socioeconômicos: o primeiro por determinar asma através de uma cadeia independente ou através de fatores intermediários, e o segundo por ser determinante de categorias intermediárias.

Foram posicionados no segundo nível hierárquico os fatores ambientais, fatores maternos e gestacionais, constituindo categorias intermediárias. Os primeiros são definidos como características ligadas ao meio onde vive a criança e podem estar relacionadas à ocorrência de asma. Os fatores maternos e gestacionais são características associadas à mãe e à gestação, e que podem interferir no processo saúde-doença estudado. As categorias do segundo nível interagem entre si e podem determinar a ocorrência de asma diretamente ou através dos fatores do terceiro nível.

No terceiro nível, os fatores perinatais e neonatais, bem como a amamentação podem ser determinados por elementos relacionados à mãe ou à condição socioeconômica. No quarto nível do modelo teórico, diretamente associados à asma, estão os fatores infecciosos e outras doenças que a criança apresentou no início da vida.

Foram incluídos na análise multivariada apenas as variáveis que apresentaram valor de $p \leq 0,20$ na análise não-ajustada. Na análise multivariada

foram destacados de cada nível as variáveis que permaneceram associadas ao desfecho, com valor de $p \leq 0,20$. No modelo final (última etapa da análise), as variáveis que permaneceram associadas aos desfechos foram ajustadas pela história pessoal de rinite e/ou eczema. Na análise dos dados, os resíduos foram verificados pela estatística qui-quadrado e teste de Hosmer Lemeshow. O ajuste do modelo (ou “bondade do modelo”) foi avaliado pelo teste de Hosmer Lemeshow. A medida de associação utilizada nas análises foi OR (IC 95%). O nível de significância adotado foi de 5%.

NÍVEL 1

<p>Fatores socioeconômicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - escolaridade dos pais, recebimento de Bolsa Família 	<p>Fatores demográficos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sexo, etnia 	<p>Fatores hereditários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - história familiar de asma, rinite ou eczema
--	---	---

NÍVEL 2

<p>Fatores ambientais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tabagismo e presença de animais domésticos durante a gestação, número de moradores do domicílio (no nascimento da criança), possuir irmãos mais velhos, frequentar creche 	<p>Fatores maternos e gestacionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - etnia da mãe, altura da mãe, idade em que engravidou da criança, gestação planejada, infecções maternas urogenitais, ganho de peso gestacional, etilismo e uso de drogas, número de consultas pré-natal
---	--

NÍVEL 3

<p>Fatores peri-natais e neonatais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - via de parto, idade gestacional, APGAR 1º e 5º minutos, peso ao nascer, icterícia neonatal, afecção respiratória neonatal, internação hospitalar neonatal 	<p>Fatores nutricionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tempo exclusivo de aleitamento, tempo total de aleitamento
--	--

NÍVEL 4

<p>Fatores infecciosos e doenças pregressas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - varicela, amigdalite, otite média, infecção de vias aéreas inferiores, parasitose intestinal, anemia, refluxo gastroesofágico, utilização de antibióticos, vacinação
--

DESFECHOS

Sintomas de asma	Gravidade dos sintomas de asma
------------------	--------------------------------

Figura 1 – Modelo conceitual com seleção hierárquica de variáveis associadas à ocorrência de asma aos 6-7 anos.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo respeita os princípios éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012. A pesquisa previa riscos mínimos, sendo os pais ou responsáveis informados que poderiam sentir-se desconfortáveis por lembrarem de experiências ou situações vividas durante a realização da entrevista. Apesar disso, ressaltou-se que os avaliadores eram pessoas treinadas, e que respeitariam e manteriam o sigilo das suas informações e opiniões. Em termos de benefícios, as crianças e suas famílias que necessitaram de atenção à saúde tiveram acesso facilitado aos ambulatórios de atenção básica e de média complexidade dos Cursos de Graduação em Medicina, Odontologia, Fisioterapia, Psicologia e Nutrição da UNISUL.

Ao serem convidados a participar do estudo, os pais ou responsáveis legais das crianças tomaram conhecimento dos seus objetivos, bem como dos procedimentos utilizados e potenciais riscos associados à participação. Todas estas informações constaram no TCLE (apêndice B), que foi assinado por todos aqueles que concordaram em participar voluntariamente da pesquisa. Foi assegurada a preservação da identidade e a possibilidade de saída do estudo em qualquer momento, sem penalizações. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina, sendo aprovado sob número de CAAE: 38240114.0.0000.5369, em dezembro de 2014 (anexo A).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Entre o período de setembro de 2015 a outubro de 2017, 1437 crianças elegíveis para o estudo foram identificadas pelas agentes comunitárias de saúde e/ou nos registros escolares. Durante este período, 820 questionários foram aplicados. Deste modo, foram incluídas neste estudo 820 crianças que residiam e estudavam no município de Palhoça – Santa Catarina. Destas, 84,6% (n=694) estavam matriculadas em escolas públicas e 51,3% (n=420) eram do sexo masculino. Com relação a condição socioeconômica, 12,9% da amostra recebia Bolsa Família, benefício concedido a famílias que encontram-se em estado de pobreza e extrema pobreza.

Dentre o total de crianças incluídas, 162 (19,7%) apresentavam sintomas de asma e destas, 112 (13,7% da amostra total) apresentavam sintomas graves da doença. Com relação à história familiar de asma, aproximadamente 28% das crianças tinham pais, mães e/ou irmãos com a doença. A Tabela 1 apresenta as frequências absolutas e relativas das variáveis independentes avaliadas em cada nível do modelo hierárquico de análise, considerando a amostra total.

Tabela 1 - Frequências de distribuição das variáveis independentes em crianças de 6- 7 anos de idade no município de Palhoça – Santa Catarina.

(continua)

Variáveis	n	(%)
Nível 1		
Bolsa Família (n=813)		
Não	708	(87,1)
Sim	105	(12,9)
Escolaridade materna⁽ⁿ⁾ (n=772)		
< 9 anos completos	370	(47,9)
≥ 9 anos completos	402	(52,1)

(continuação)

Variáveis	n	(%)
Escolaridade paterna⁽ⁿ⁾ (n=659)		
< 8 anos completos	282	(42,8)
≥ 8 anos completos	377	(57,2)
Sexo da criança (n=818)		
Masculino	420	(51,3)
Feminino	398	(48,7)
Etnia da criança (n=820)		
Caucasiana	680	(82,9)
Não caucasiana	140	(17,1)
Hist. familiar de asma (n=809)		
Não	582	(71,9)
Sim	227	(28,1)
Hist. familiar de rinite (n=798)		
Não	410	(51,4)
Sim	388	(48,6)
Hist. familiar de eczema (n=794)		
Não	633	(79,7)
Sim	161	(20,3)
Nível 2		
Tabagismo materno^(g) (n=797)		
Não	685	(86,0)
Sim	112	(14,0)
Animais no domicílio^(g) (n=811)		
Não	480	(59,2)
Sim	331	(40,8)
Moradores no domicílio⁽ⁿ⁾ (n=815)		
< 3	250	(30,7)
≥ 3	565	(69,3)
Creche (n=815)		
Não	434	(53,3)
Sim	381	(46,7)
Irmãos mais velhos (n=805)		
Não	327	(40,6)
Sim	478	(59,4)
Etnia da mãe (n=816)		
Caucasiana	636	(77,9)
Não caucasiana	180	(22,1)
Estatura da mãe (n=796)		
< 1,61 m	377	(47,4)
≥ 1,61 m	419	(52,6)
Idade da mãe (n=807)		
< 35 anos	705	(87,4)
≥ 35 anos	102	(12,6)

(continuação)

Variáveis	n	(%)
Gravidez planejada (n=803)		
Não	478	(59,5)
Sim	323	(40,5)
Ganho de peso^(g) (n=723)		
< 12 quilos	331	(45,8)
≥ 12 quilos	392	(54,2)
Bebida alcoólica^(g) (n=803)		
Não	742	(94,0)
Sim	47	(6,00)
Drogas ilícitas^(g) (n=804)		
Não	792	(98,5)
Sim	12	(1,50)
Pré-natal (n=724)		
< 6 consultas	59	(8,20)
≥ 6 consultas	665	(91,8)
Corrimento vaginal^(g) (n=794)		
Não	605	(76,2)
Sim	189	(23,8)
Infecção urinária^(g) (n=791)		
Não	540	(68,3)
Sim	251	(31,7)
Nível 3		
Via de parto (n=817)		
Vaginal	476	(58,3)
Cesárea	336	(41,1)
Fórceps	05	(0,60)
Idade gestacional (n=736)		
≥ 37 semanas	683	(92,8)
< 37 semanas	53	(7,20)
APGAR 1º minuto (n=676)		
< 8	54	(8,00)
≥ 8	622	(92,0)
APGAR 5º minuto (n=672)		
< 8	11	(1,60)
≥ 8	661	(98,4)
Peso ao nascer (n=796)		
< 2500 g	45	(5,70)
≥ 2500 g	751	(94,3)
Internação hospitalar⁽ⁿ⁾ (n=816)		
Não	748	(91,7)
Sim	68	(8,30)
Infecções respiratórias⁽ⁿ⁾ (n=814)		
Não	765	(94,0)
Sim	49	(6,00)

(conclusão)

Variáveis	n	(%)
Icterícia⁽ⁿ⁾ (n=808)		
Não	659	(81,6)
Sim	149	(18,4)
Aleitamento exclusivo (n=740)		
< 6 meses	346	(46,8)
≥ 6 meses	394	(53,2)
Aleitamento total (n=752)		
< 12 meses	327	(43,5)
≥ 12 meses	425	(56,5)
Nível 4		
Varicela^(p) (n=795)		
Não	597	(75,1)
Sim	198	(24,9)
Anemia^(p) (n=802)		
Não	707	(88,2)
Sim	95	(11,8)
Inf. vias aéreas inferiores^(p) (n=810)		
Não	640	(79,0)
Sim	170	(21,0)
Refluxo gastroesofágico^(p) (n=805)		
Não	680	(84,5)
Sim	125	(15,5)
Parasitose intestinal^(p) (n=783)		
Não	613	(78,3)
Sim	170	(21,7)
Otite média^(p) (n=800)		
Não	504	(63,0)
Sim	296	(37,0)
Amigdalite^(p) (n=808)		
Não	383	(47,4)
Sim	425	(52,6)
Uso de antibióticos^(p) (n=792)		
Não	296	(37,4)
Sim	496	(62,3)
Vacinação completa (n=807)		
Não	17	(2,10)
Sim	790	(97,9)

(g) durante a gestação; (n): no período neonatal; (p) nos dois primeiros anos de vida; Hist: história; Infec.: infecção.

4.2 SINTOMAS DE ASMA

Os resultados das análises não-ajustadas considerando casos de “sintomas de asma” são apresentados na Tabela 2. Considerando as variáveis incluídas no primeiro nível, na análise bivariada este desfecho esteve significativamente associado ao recebimento do Bolsa Família e à presença de história familiar de asma, rinite e eczema. No segundo nível, o tabagismo materno e a presença de animais de pelos/penas no domicílio durante a gestação, assim como o número de moradores no domicílio ao nascimento da criança, presença de irmãos mais velhos, etnia e estatura da mãe, e corrimento vaginal que necessitou de tratamento durante a gestação estiveram significativamente associados à presença de sintomas de asma. No terceiro nível, idade gestacional, APGAR no 5º minuto, presença de infecções respiratórias e icterícia no período neonatal também estiveram significativamente associados aos sintomas de asma, assim como a ocorrência de anemia, infecção de vias aéreas inferiores, refluxo gastroesofágico, parasitose intestinal, otite média, amigdalite e utilização de antibióticos nos dois primeiros anos de vida no quarto nível.

Tabela 2 - Análises não ajustadas para o desfecho “sintomas de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina, considerando cada variável independente.

(continua)

	Sintomas de asma		OR bruto (IC 95%)	p		
	Não	Sim				
	n	(%)	n	(%)		
Nível 1						
Bolsa Família						
Não	579	(88,9)	129	(79,6)	1	<0,01
Sim	72	(11,1)	33	(20,4)	2,06 (1,31-3,24)	
Escolaridade materna⁽ⁿ⁾						
< 9 anos	284	(46,0)	86	(55,8)	1	0,03
≥ 9 anos	334	(54,0)	68	(44,2)	0,67 (0,47-0,96)	
Escolaridade paterna⁽ⁿ⁾						
< 8 anos	227	(42,0)	55	(46,6)	1	0,36
≥ 8 anos	314	(58,0)	63	(53,4)	0,83 (0,56-1,24)	
Sexo da criança						
Masculino	328	(50,0)	92	(56,8)	1	0,12
Feminino	328	(50,0)	70	(43,2)	0,76 (0,54-1,08)	

(continuação)

	Sintomas de asma				OR bruto (IC 95%)	p
	Não		Sim			
	n	(%)	n	(%)		
Etnia da criança						
Não caucasiana	555	(84,3)	125	(77,2)	1	
Caucasiana	103	(15,7)	37	(22,8)	0,63 (0,41-0,96)	0,03
Hist. familiar asma						
Não	496	(76,2)	86	(54,4)	1	
Sim	155	(22,8)	72	(45,7)	2,68 (1,87-3,85)	<0,001
Hist. familiar rinite						
Não	355	(55,2)	55	(35,5)	1	
Sim	288	(44,8)	100	(64,5)	2,24 (1,56-3,22)	<0,001
Hist. familiar eczema						
Não	519	(80,7)	114	(75,5)	1	
Sim	124	(19,3)	37	(24,5)	1,36 (0,89-2,07)	0,15
Nível 2						
Tabagismo materno^(g)						
Não	556	(87,1)	129	(81,1)	1	
Sim	82	(12,9)	30	(18,9)	1,58 (1,00-2,50)	0,05
Animais no domicílio^(g)						
Não	398	(61,1)	82	(51,3)	1	
Sim	253	(38,9)	78	(48,7)	1,50 (1,06-2,12)	0,02
Moradores no domicílio⁽ⁿ⁾						
< 3 moradores	217	(33,2)	33	(20,5)	1	
≥ 3 moradores	437	(66,8)	128	(79,5)	1,93 (1,27-2,92)	<0,01
Frequentar creche						
Não	345	(52,7)	89	(55,6)	1	
Sim	310	(47,3)	71	(44,4)	0,89 (0,63-1,26)	0,50
Irmãos mais velhos						
Não	276	(42,6)	51	(32,5)	1	
Sim	372	(57,4)	106	(67,5)	1,54 (1,07-2,23)	0,02
Etnia da mãe						
Não caucasiana	520	(79,4)	116	(72,1)	1	
Caucasiana	135	(20,6)	45	(27,9)	0,67 (0,45-0,99)	0,05
Estatura da mãe						
< 1,61 m	290	(45,5)	87	(55,1)	1	
≥ 1,61 m	348	(54,5)	71	(44,9)	0,68 (0,48-0,97)	0,03
Idade da mãe						
< 35 anos	550	(88,1)	135	(84,4)	1	
≥ 35 anos	77	(11,9)	25	(15,6)	1,37 (0,84-2,23)	0,21
Gravidez planejada						
Não	363	(56,4)	115	(71,8)	1	
Sim	280	(43,6)	45	(28,2)	0,51 (0,35-0,74)	<0,001

(continuação)

	Sintomas de asma				OR bruto (IC 95%)	p
	Não		Sim			
	n	(%)	n	(%)		
Ganho de peso^(g)						
< 12 quilos	263	(46,1)	67	(44,7)	1	
≥ 12 quilos	309	(53,9)	83	(55,3)	1,05 (0,74-1,52)	0,76
Bebida alcóolica^(g)						
Não	598	(94,6)	114	(91,7)	1	
Sim	34	(5,40)	13	(8,30)	1,59 (0,82-3,09)	0,17
Drogas ilícitas^(g)						
Não	639	(98,8)	153	(97,4)	1	
Sim	08	(1,20)	04	(2,60)	2,09 (0,62-7,02)	0,23
Pré-natal						
< 6 consultas	46	(8,00)	13	(8,80)	1	
≥ 6 consultas	531	(92,0)	134	(91,2)	0,89 (0,47-1,70)	0,73
Corrimento vaginal^(g)						
Não	507	(79,5)	98	(62,8)	1	
Sim	131	(20,5)	58	(37,2)	2,29 (1,57-3,34)	<0,001
Infecção urinária^(g)						
Não	441	(69,6)	99	(63,1)	1	
Sim	193	(30,4)	58	(36,9)	1,39 (0,93-1,93)	0,12
Nível 3						
Via de parto						
Vaginal	386	(58,9)	90	(55,6)	1	
Cesárea	266	(40,6)	70	(43,2)	1,13 (0,80-1,60)	0,50
Fórceps	03	(0,50)	02	(1,20)	2,86 (0,47-17,3)	0,25
Idade gestacional						
≥ 37 semanas	553	(93,7)	130	(89,0)	1	
< 37 semanas	37	(6,30)	16	(11,0)	1,84 (0,99-3,41)	0,05
APGAR 1º minuto						
< 8	40	(7,50)	14	(10,0)	1	
≥ 8	496	(92,5)	126	(90,0)	0,73 (0,38-1,38)	0,33
APGAR 5º minuto						
< 8	05	(0,90)	06	(4,30)	1	
≥ 8	528	(99,1)	133	(95,7)	0,21 (0,06-0,70)	0,01
Peso ao nascer						
< 2500 g	34	(5,40)	11	(6,90)	1	
≥ 2500 g	602	(94,6)	149	(93,1)	0,77 (0,39-1,55)	0,46
Internação hospitalar⁽ⁿ⁾						
Não	605	(92,2)	143	(89,4)	1	
Sim	51	(7,80)	17	(10,6)	1,41 (0,79-2,51)	0,24
Infecção respiratória⁽ⁿ⁾						
Não	626	(95,6)	139	(87,4)	1	
Sim	29	(4,40)	20	(12,6)	3,11 (1,71-5,65)	<0,001

(conclusão)						
	Sintomas de asma				OR bruto (IC 95%)	p
	Não		Sim			
	n	(%)	n	(%)		
Icterícia⁽ⁿ⁾						
Não	547	(84,0)	112	(71,3)	1	
Sim	104	(16,0)	45	(28,7)	2,11 (1,41-3,17)	<0,001
Aleitamento exclusivo						
< 6 meses	276	(45,6)	70	(51,8)	1	
≥ 6 meses	329	(54,4)	65	(48,2)	0,78 (0,53-1,13)	0,19
Aleitamento total						
< 12 meses	265	(43,2)	62	(44,9)	1	
≥ 12 meses	349	(56,8)	76	(55,1)	0,93 (0,64-1,35)	0,71
Nível 4						
Varicela^(p)						
Não	483	(75,9)	144	(71,7)	1	
Sim	153	(24,1)	45	(28,3)	1,25 (0,84-1,84)	0,27
Anemia^(p)						
Não	586	(91,0)	121	(76,6)	1	
Sim	58	(9,00)	31	(23,4)	3,09 (1,96-4,88)	<0,001
Infec. vias aéreas inferiores^(p)						
Não	539	(82,9)	101	(63,1)	1	
Sim	111	(17,1)	59	(36,9)	2,84 (1,84-4,15)	<0,001
Refluxo gastresofágico^(p)						
Não	555	(86,1)	125	(78,1)	1	
Sim	90	(13,9)	35	(21,9)	1,73 (1,12-2,67)	0,01
Parasitose intestinal^(p)						
Não	518	(82,2)	95	(62,1)	1	
Sim	112	(17,8)	58	(37,9)	2,82 (1,92-4,15)	<0,001
Otite média^(p)						
Não	426	(66,2)	78	(49,7)	1	
Sim	217	(33,8)	79	(50,3)	1,99 (1,40-2,83)	<0,001
Amigdalite^(p)						
Não	333	(51,5)	50	(31,1)	1	
Sim	314	(48,5)	111	(68,9)	2,35 (1,63-3,40)	<0,001
Uso de antibióticos^(p)						
Não	260	(41,1)	36	(22,5)	1	
Sim	372	(58,9)	124	(77,5)	2,41 (1,61-3,60)	<0,001
Vacinação completa						
Não	13	(2,00)	04	(2,50)	1	
Sim	632	(98,0)	158	(97,5)	0,81 (0,26-2,53)	0,72

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; (g) durante a gestação; (n): no período neonatal; (p) nos dois primeiros anos de vida; Hist: história; Infec.: infecção.

Na condução da análise multivariada com os ajustes segundo o modelo teórico hierárquico, a variável “Bolsa Família” apresentou valor de $p \geq 0,20$ na segunda etapa (Tabela 3), o que a desqualificaria para permanência no modelo. Apesar disso, esta variável foi mantida nas etapas subsequentes por ser considerada *proxy* da condição socioeconômica e influenciadora das variáveis posicionadas distalmente. Na análise ajustada, grande parte das associações encontradas na análise bivariada perderam a significância estatística. No modelo final, após ajuste por sintomas de rinite e eczema aos 6-7 anos, verificou-se que piores condições socioeconômicas (OR = 2,08; IC 95% 1,08 – 4,00), história familiar de asma (OR = 2,28; IC 95% 1,37 – 3,75), corrimento vaginal com necessidade de tratamento durante a gestação (OR = 1,68; IC 95% 1,00 – 2,83) e icterícia neonatal (OR = 2,00; IC 95% 1,17 – 3,42) aumentaram as chances de sintomas de asma aos 6-7 anos. De modo semelhante, durante os dois primeiros anos de vida, crianças que tiveram anemia apresentaram 2,28 vezes mais chances de sintomas de asma ($p = 0,01$) e aquelas que tiveram parasitose intestinal tiveram as chances aumentadas em 1,72 vezes ($p = 0,02$). Em contrapartida, ter uma gestação planejada reduziu em 53% as chances de ocorrência de sintomas de asma aos 6-7 anos.

Tabela 3 - Análises ajustadas de acordo com o modelo hierárquico para o desfecho “sintomas de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina.

(continua)

	Nível1		Nível 2		Nível 3		Nível 4		Modelo final	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Bolsa Família										
Não	1		1		1		1		1	
Sim	1,61 (0,92-2,79)	0,09	1,20 (0,68-2,11)	0,53	1,82 (0,95-3,50)	0,07	2,11 (1,08-4,12)	0,03	2,08 (1,08-4,00)	0,03
Escol. materna										
< 9 anos	1									
≥ 9 anos	0,79 (0,53-1,17)	0,24								
Sexo da criança										
Masculino	1		1		1					
Feminino	0,70 (0,47-1,02)	0,07	0,71 (0,47-1,06)	0,09	0,88 (0,55-1,43)	0,62				
Etnia da criança										
Não caucasiana	1									
Caucasiana	0,74 (0,45-1,22)	0,24								
Hist. familiar asma										
Não	1		1		1		1		1	
Sim	2,33 (1,55-3,49)	<0,001	2,42 (1,59-3,69)	<0,001	2,11 (1,28-3,48)	<0,01	2,41 (1,45-4,02)	0,001	2,28 (1,37-3,75)	0,001
Hist. familiar rinite										
Não	1		1		1		1		1	
Sim	1,99 (1,31-3,03)	<0,01	1,63 (1,07-2,50)	0,02	2,25 (1,35-3,75)	<0,01	1,68 (1,00-2,83)	0,05	1,08 (0,65-1,82)	0,76
Hist. familiar eczema										
Não	1									
Sim	1,01 (0,64-1,61)	0,95								
Tabagismo materno ^(g)										
Não			1							
Sim			0,77 (0,42-1,42)	0,40						

(continuação)

	Nível1		Nível 2		Nível 3		Nível 4		Modelo final	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Animais no domicílio ^(g)										
Não			1							
Sim			1,18 (0,79-1,76)	0,42						
Moradores no domicílio ⁽ⁿ⁾										
< 3 moradores			1							
≥ 3 moradores			1,31 (0,78-2,21)	0,31						
Irmãos mais velhos										
Não			1							
Sim			0,96 (0,60-1,56)	0,88						
Etnia da mãe										
Não caucasiana			1							
Caucasiana			0,92 (0,58-1,46)	0,72						
Estatura da mãe										
< 1,61 m			1							
≥ 1,61 m			0,82 (0,55-1,23)	0,33						
Gravidez planejada										
Não			1		1		1		1	
Sim			0,51 (0,33-0,79)	<0,01	0,46 (0,28-0,77)	<0,01	0,48 (0,29-0,80)	<0,01	0,47 (0,28-0,77)	<0,01
Bebida alcóolica ^(g)										
Não			1							
Sim			1,25 (0,56-2,81)	0,58						
Corrimento vaginal ^(g)										
Não			1		1		1		1	
Sim			2,01 (1,25-3,21)	<0,01	2,34 (1,40-3,91)	0,001	1,92 (1,13-3,27)	0,02	1,68 (1,00-2,83)	0,05

(continuação)

	Nível 1		Nível 2		Nível 3		Nível 4		Modelo final	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Infec. urinária ^(g)										
Não			1							
Sim			0,90 (0,57-1,42)	0,65						
Idade gestacional										
≥ 37 semanas					1		1			
< 37 semanas					1,87 (0,74-4,75)	0,19	1,46 (0,61-3,53)	0,40		
APGAR 5º minuto										
< 8					1		1		1	
≥ 8					0,18 (0,04-0,83)	0,03	0,26 (0,05-1,32)	0,10	0,26 (0,05-1,45)	0,13
Infec. respiratórias ⁽ⁿ⁾										
Não					1					
Sim					1,42 (0,54-3,76)	0,48				
Icterícia ⁽ⁿ⁾										
Não					1		1		1	
Sim					1,68 (0,94-3,00)	0,08	1,83 (1,06-3,15)	0,03	2,00 (1,17-3,42)	0,01
Aleit. exclusivo										
<6 meses					1					
≥ 6 meses					0,79 (0,49-1,28)	0,38				
Anemia ^(p)										
Não							1		1	
Sim							2,65 (1,40-5,02)	<0,01	2,28 (1,22-4,25)	0,01
Infec. vias aéreas inferiores ^(p)										
Não							1		1	
Sim							1,60 (0,91-2,81)	0,10	1,55 (0,90-2,66)	0,12

(conclusão)

	Nível1		Nível 2		Nível 3		Nível 4		Modelo final	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Refluxo gastresofágico ^(p)										
Não							1			
Sim							1,21 (0,64-2,29)	0,56		
Parasitose intestinal ^(p)										
Não							1		1	
Sim							1,60 (0,93-2,75)	0,09	1,72 (1,02-2,92)	0,02
Otite média ^(p)										
Não							1			
Sim							1,08 (0,65-1,82)	0,76		
Amigdalite ^(p)										
Não							1			
Sim							0,98 (0,57-1,70)	0,96		
Uso antibióticos ^(p)										
Não							1			
Sim							1,40 (0,77-2,57)	0,27		

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; (g) durante a gestação; (n): no período neonatal; (p) nos dois primeiros anos de vida; Esc.: escolaridade; Hist: história; Infec.: infecção. No modelo final: p = 0,29 para o teste de Hosmer Lemeshow.

4.3 SINTOMAS GRAVES DE ASMA

Os resultados das análises não-ajustadas considerando casos de “sintomas graves de asma” são apresentados na Tabela 4. Nas análises bivariadas, considerando o primeiro nível de análise, a presença de sintomas graves de asma esteve significativamente associado ao recebimento do Bolsa Família e à presença de história familiar de asma, rinite e eczema. No segundo nível, o número de moradores no domicílio ao nascimento da criança, o planejamento da gravidez e o corrimento vaginal que necessitou de tratamento estiveram significativamente associados à presença de sintomas de asma. Já no terceiro nível, o APGAR no 5º minuto, a ocorrência de problemas respiratórios no período neonatal, assim como a icterícia neonatal também estiveram significativamente associados a este desfecho. No quarto nível, estiveram associados ao desfecho: anemia, infecção de vias aéreas inferiores, parasitose intestinal, otite média, amigdalite e uso de antibióticos nos dois primeiros anos de vida.

Tabela 4 - Análises não ajustadas para o desfecho “sintomas graves de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina, considerando cada variável independente.

(continua)

	Sintomas graves de asma				OR bruto (IC 95%)	p
	Não		Sim			
	n	(%)	n	(%)		
Nível 1						
Bolsa Família						
Não	617	(88,1)	90	(80,4)	1	
Sim	83	(11,9)	22	(19,6)	1,82 (1,08-3,05)	0,02
Escolaridade materna⁽ⁿ⁾						
< 9 anos	314	(47,3)	56	(52,3)	1	
≥ 9 anos	350	(52,7)	51	(47,7)	0,82 (0,54-1,23)	0,33
Escolaridade paterna⁽ⁿ⁾						
< 8 anos	247	(42,7)	35	(43,7)	1	
≥ 8 anos	332	(57,3)	45	(56,3)	0,96 (0,60-1,53)	0,85
Sexo da criança						
Masculino	357	(50,6)	62	(55,4)	1	
Feminino	348	(49,4)	50	(44,6)	0,83 (0,55-1,24)	0,35

(continuação)

	Sintomas graves de asma				OR bruto (IC 95%)	p
	Não		Sim			
	n	(%)	n	(%)		
Etnia da criança						
Não caucasiana	589	(83,3)	90	(80,4)	1	
Caucasiana	118	(16,7)	22	(19,6)	0,82 (0,49-1,36)	0,44
Hist. familiar asma						
Não	525	(75,1)	56	(51,4)	1	
Sim	174	(24,9)	53	(48,6)	2,86 (1,89-4,32)	<0,001
Hist. familiar rinite						
Não	376	(54,6)	33	(30,6)	1	
Sim	313	(45,4)	75	(69,4)	2,73 (1,77-4,22)	<0,001
Hist. familiar eczema						
Não	559	(81,1)	73	(70,2)	1	
Sim	130	(18,9)	31	(29,8)	1,83 (1,15-2,90)	0,01
Nível 2						
Tabagismo materno^(g)						
Não	593	(86,3)	92	84,4	1	
Sim	94	(13,7)	17	15,6	1,17 (0,66-2,04)	0,59
Animais no domicílio^(g)						
Não	424	(60,6)	56	(50,9)	1	
Sim	276	(39,4)	54	(49,1)	1,48 (0,99-2,22)	0,06
Moradores no domicílio⁽ⁿ⁾						
< 3 moradores	288	(32,5)	22	(19,6)	1	
≥ 3 moradores	474	(67,5)	90	(80,4)	1,97 (1,20-3,22)	<0,01
Frequentar creche						
Não	372	(52,9)	61	(54,9)	1	
Sim	331	(47,1)	50	(45,1)	0,92 (0,62-1,38)	0,69
Irmãos mais velhos						
Não	290	(41,8)	36	(32,7)	1	
Sim	404	(58,2)	74	(67,3)	1,48 (0,96-2,26)	0,07
Etnia da mãe						
Não caucasiana	552	(78,5)	83	(74,1)	1	
Caucasiana	151	(21,5)	29	(25,9)	0,78 (0,49-1,24)	0,30
Estatura da mãe						
< 1,61 m	322	(46,9)	54	(49,5)	1	
≥ 1,61 m	364	(53,1)	55	(50,5)	0,90 (0,60-1,34)	0,61
Idade da mãe						
< 35 anos	611	(87,8)	93	(84,6)	1	
≥ 35 anos	85	(12,2)	17	(15,4)	1,31 (0,75-2,31)	0,34
Gravidez planejada						
Não	397	(57,4)	80	(72,7)	1	
Sim	295	(42,6)	20	(27,2)	0,50 (0,32-0,79)	<0,01

(continuação)

	Sintomas graves de asma				OR bruto (IC 95%)	p
	Não		Sim			
	n	(%)	n	(%)		
Ganho de peso^(g)						
< 12 quilos	282	(45,5)	49	(48,0)	1	
≥ 12 quilos	338	(54,5)	53	(52,0)	0,90 (0,59-1,37)	0,63
Bebida alcoólica^(g)						
Não	642	(94,3)	99	(92,5)	1	
Sim	39	(5,70)	08	(7,50)	1,33 (0,60-2,93)	0,48
Drogas ilícitas^(g)						
Não	685	(98,6)	106	(98,2)	1	
Sim	10	(1,40)	02	(1,80)	1,29 (0,28-5,98)	0,74
Pré-natal						
< 6 consultas	52	(8,30)	07	(7,10)	1	
≥ 6 consultas	572	(91,7)	92	(92,9)	1,19 (0,53-2,71)	0,67
Corrimento vaginal^(g)						
Não	535	(78,1)	70	(64,2)	1	
Sim	150	(21,9)	39	(35,8)	1,99 (1,29-3,06)	<0,01
Infecção urinária^(g)						
Não	473	(69,5)	67	(60,9)	1	
Sim	208	(30,5)	43	(39,1)	1,46 (0,96-2,21)	0,08
Nível 3						
Via de parto						
Vaginal	415	(58,9)	61	(54,5)	1	
Cesárea	285	(40,5)	50	(44,6)	1,19 (0,80-1,79)	0,39
Fórceps	04	(0,60)	01	(0,90)	1,70 (0,19-15,5)	0,64
Idade gestacional						
≥ 37 semanas	589	(92,9)	93	(92,1)	1	
< 37 semanas	45	(7,10)	08	(7,90)	1,13 (0,51-2,46)	0,76
APGAR 1º minuto						
< 8	43	(7,40)	11	(11,7)	1	
≥ 8	538	(92,6)	83	(88,3)	0,60 (0,30-1,22)	0,16
APGAR 5º minuto						
< 8	05	(0,90)	06	(6,40)	1	
≥ 8	572	(99,1)	88	(93,6)	0,13 (0,04-0,43)	0,001
Peso ao nascer						
< 2500 g	41	(6,00)	04	(3,60)	1	
≥ 2500 g	644	(94,0)	106	(96,4)	1,69 (0,59-4,81)	0,33
Internação hospitalar⁽ⁿ⁾						
Não	649	(92,1)	98	(89,1)	1	
Sim	56	(7,90)	12	(10,9)	1,42 (0,73-2,74)	0,30

(conclusão)

	Sintomas graves de asma				OR bruto (IC 95%)	p
	Não		Sim			
	n	(%)	n	(%)		
Infecção respiratória⁽ⁿ⁾						
Não	672	(95,5)	92	(84,4)	1	
Sim	32	(4,50)	17	(15,6)	3,88 (2,07-7,27)	<0,001
Icterícia⁽ⁿ⁾						
Não	586	(83,8)	72	(66,7)	1	
Sim	113	(16,2)	36	(33,3)	2,59 (1,66-4,06)	<0,001
Aleitamento exclusivo						
< 6 meses	301	(46,5)	45	(48,9)	1	
≥ 6 meses	346	(53,5)	47	(51,1)	0,91 (0,59-1,41)	0,67
Aleitamento total						
< 12 meses	287	(43,6)	40	(43,0)	1	
≥ 12 meses	371	(56,4)	53	(57,0)	1,03 (0,66-1,59)	0,91
Nível 4						
Varicela^(p)						
Não	520	(76,0)	76	(69,1)	1	
Sim	164	(24,0)	34	(30,9)	1,42 (0,91-2,20)	0,12
Anemia^(p)						
Não	626	(90,3)	80	(74,1)	1	
Sim	67	(9,70)	28	(25,9)	3,27 (1,99-5,38)	<0,001
Infec. vias aéreas inferiores^(p)						
Não	575	(82,4)	64	(57,7)	1	
Sim	123	(17,6)	47	(42,3)	3,43 (2,25-5,25)	<0,001
Refluxo gastroesofágico^(p)						
Não	590	(85,1)	89	(80,2)	1	
Sim	103	(14,9)	22	(19,8)	1,42 (0,85-2,36)	0,18
Parasitose intestinal^(p)						
Não	548	(80,9)	64	(60,9)	1	
Sim	129	(19,1)	41	(39,1)	2,72 (1,76-4,21)	<0,001
Otite média^(p)						
Não	455	(65,9)	49	(44,9)	1	
Sim	235	(34,1)	60	(55,1)	2,37 (1,58-3,57)	<0,001
Amigdalite^(p)						
Não	353	(50,7)	29	(26,1)	1	
Sim	343	(49,3)	82	(73,9)	2,91 (1,86-4,56)	<0,001
Uso de antibióticos^(p)						
Não	273	(40,2)	23	(20,7)	1	
Sim	407	(59,8)	88	(79,3)	2,57 (1,58-4,16)	<0,001
Vacinação completa						
Não	14	(2,00)	02	(1,80)	1	
Sim	680	(98,0)	110	(98,2)	1,13 (0,25-5,05)	0,781

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; (g) durante a gestação; (n): no período neonatal; (p) nos dois primeiros anos de vida; Hist: história; Infec.: infecção.

Pelo mesmo motivo anteriormente citado, a variável “Bolsa Família” permaneceu no modelo mesmo quando apresentou valores de $p \geq 0,20$. Assim como aconteceu com o desfecho “sintomas de asma”, muitas associações perderam a significância estatística na análise multivariada (Tabela 5). Por fim, após realizar o ajuste por sintomas de rinite e eczema aos 6-7 anos, verificou-se que história familiar de asma (OR = 2,56; IC 95% 1,44 – 4,57; $p < 0,001$), icterícia neonatal (OR = 2,33; IC 95% 1,28 – 4,25; $p < 0,01$), assim como a anemia nos dois primeiros anos de vida (OR = 2,33; IC 95% 1,17 – 4,63; $p = 0,02$) aumentaram as chances de sintomas graves de asma aos 6-7 anos. Também foi observada uma tendência de aumento das chances de sintomas graves de asma em crianças que tiveram infecção de vias aéreas inferiores nos dois primeiros anos de vida (OR = 1,77; IC 95% 0,96 – 3,24; $p = 0,06$). Por outro lado, ter uma gravidez planejada e pontuação do índice de APGAR no 5º minuto ≥ 8 reduziram as chances de sintomas graves de asma em 53% e 90%, respectivamente.

Tabela 5 - Análises ajustadas de acordo com o modelo hierárquico para o desfecho “sintomas graves de asma” em crianças de 6-7 anos de Palhoça – Santa Catarina.

(continua)

	Nível1		Nível 2		Nível 3		Nível 4		Modelo final	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Bolsa Família										
Não	1		1		1		1		1	
Sim	1,83 (1,03-3,27)	0,04	1,36 (0,74-2,50)	0,32	1,31 (0,64-2,67)	0,46	1,57 (0,73-3,38)	0,25	1,55 (0,71-3,38)	0,27
Hist. familiar asma										
Não	1		1		1		1		1	
Sim	2,36 (1,51-3,71)	<0,001	2,40 (1,51-3,80)	<0,001	2,32 (1,38-3,90)	<0,01	2,48 (1,40-4,39)	<0,01	2,56 (1,44-4,57)	<0,001
Hist. familiar rinite										
Não	1		1		1		1		1	
Sim	2,53 (1,54-4,14)	<0,001	2,03 (1,25-3,31)	<0,01	1,85 (1,07-3,19)	0,03	1,58 (0,87-2,89)	0,14	1,03 (0,55-1,90)	0,94
Hist. familiar eczema										
Não	1									
Sim	1,31 (0,80-2,15)	0,29								
Animais no domicílio										
Não			1							
Sim			1,13 (0,73-1,76)	0,59						
Moradores no domicílio										
< 3			1		1					
≥ 3			1,42 (0,78-2,60)	0,15	1,26 (0,68-2,29)	0,47				
Irmãos mais velhos										
Não			1							
Sim			0,90 (0,53-1,54)	0,70						
Gravidez planejada										
Não			1		1		1		1	
Sim			0,51 (0,31-0,83)	<0,01	0,48 (0,28-0,83)	<0,01	0,56 (0,31-0,99)	0,05	0,47 (0,26-0,86)	0,01

(continuação)

	Nível 1 OR (IC 95%)	p	Nível 2 OR (IC 95%)	p	Nível 3 OR (IC 95%)	p	Nível 4 OR (IC 95%)	p	Modelo final OR (IC 95%)	p
Corrimento vaginal										
Não			1		1		1		1	
Sim			1,69 (1,01-2,83)	0,05	2,10 (1,24-3,57)	<0,01	1,55 (0,85-2,81)	0,15	1,35 (0,73-2,4)	0,34
Infecção urinária										
Não			1							
Sim			1,16 (0,71-1,91)	0,56						
APGAR 1º minuto										
< 8					1					
≥ 8					1,89 (0,59-6,02)	0,29				
APGAR 5º minuto										
< 8					1		1		1	
≥ 8					0,08 (0,02-0,44)	<0,01	0,14 (0,03-0,70)	0,02	0,10 (0,02-0,52)	<0,01
Prob. resp. neonatal										
Não					1					
Sim					1,40 (0,55-3,57)	0,49				
Icterícia neonatal										
Não					1		1		1	
Sim					2,31 (1,32-4,05)	<0,01	2,35 (1,31-4,23)	<0,01	2,33 (1,28-4,25)	<0,01
Varicela										
Não							1			
Sim							0,89 (0,48-1,63)	0,70		
Anemia										
Não							1		1	
Sim							2,74 (1,39-5,41)	<0,01	2,33 (1,17-4,63)	0,02
Inf. vias aéreas inferiores										
Não							1		1	
Sim							1,69 (0,91-3,14)	0,10	1,77 (0,96-3,24)	0,06

(conclusão)

	Nível1		Nível 2		Nível 3		Nível 4		Modelo final	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Refluxo gastresofágico										
Não							1			
Sim							0,79 (0,37-1,69)	0,54		
Parasitose intestinal										
Não							1		1	
Sim							1,52 (0,83-2,81)	0,18	1,37 (0,74-2,52)	0,32
Otite média										
Não							1			
Sim							1,42 (0,80-2,53)	0,23		
Amigdalite										
Não							1			
Sim							1,36 (0,72-2,59)	0,34		
Uso de antibióticos										
Não							1			
Sim							1,02 (0,51-2,04)	0,96		

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; (g) durante a gestação; (n): no período neonatal; (p) nos dois primeiros anos de vida; Esc.: escolaridade; Hist: história; Infec.: infecção. No modelo final: p = 0,36 para o teste de Hosmer Lemeshow.

5 DISCUSSÃO

A asma é uma doença que possui fatores determinantes múltiplos, complexos e que interagem para o seu desenvolvimento, motivo pelo qual o presente estudo utilizou um modelo de análise com seleção hierarquizada de variáveis. Após um criterioso ajuste de exposições potenciais, verificou-se que baixas condições socioeconômicas, história familiar de asma, corrimento vaginal com necessidade de tratamento durante a gestação, icterícia neonatal, anemia e parasitose intestinal nos dois primeiros anos de vida aumentaram as chances de sintomas de asma aos 6-7 anos de idade. Com relação à gravidade dos sintomas de asma, tanto a história familiar de asma, quanto a icterícia neonatal e a ocorrência de anemia nos dois primeiros anos aumentaram as chances de sintomas graves da doença. Por outro lado, ter gestação planejada reduziu as chances de ocorrência de sintomas de asma e de sintomas graves. Além disso, crianças que apresentaram APGAR no 5º minuto ≥ 8 tiveram menores chances de possuírem sintomas graves de asma aos 6-7 anos.

Dentre todas as exposições analisadas, a história familiar de asma foi a variável que esteve mais fortemente associada tanto à ocorrência de sintomas de asma quanto à ocorrência de sintomas graves da doença na infância. De modo interessante, a magnitude dessa associação foi ainda mais acentuada para sintomas graves de asma. A ocorrência de asma tem sido convincentemente associada a um componente genético. A asma é causada pela interação de múltiplos genes, alguns tendo efeito protetor e outros contribuindo para a patogênese da doença, sendo que mais de 100 loci já foram relatados como associados à asma¹⁴¹. A hereditariedade tem um impacto maior no risco de asma persistente em comparação com asma transitória (RR = 2,82; IC 95% 1,99 – 4,00 *versus* RR = 1,65; IC 95% 1,03 – 2,65)¹⁴². Além disso, desempenha papel importante como determinante de asma persistente de início precoce, apresentando risco mais elevado naqueles cujos ambos os pais apresentam história positiva de asma¹⁴². Alguns polimorfismos já foram associados à gravidade da asma e hiperreatividade das vias aéreas, e polimorfismos específicos em alelos do gene do receptor IL-4 foram associados com aumento da asma moderada a grave, especialmente em crianças com início de sintomas nos dois

primeiros anos de idade¹⁴³. Apesar do componente genético, a asma é fortemente influenciada por fatores ambientais e por isso, o risco de desenvolvê-la parece ser maior quando ambos os fatores de risco genéticos e ambientais estão presentes simultaneamente¹⁴⁴.

A Hipótese de Higiene é uma das teorias que tentam explicar a influência do ambiente na ocorrência de asma. Esta hipótese supõe que a elevada exposição a micro-organismos no início da vida, comum em ambientes menos “higiênicos” e de baixas condições socioeconômicas, protegeriam contra a sensibilização para alérgenos em fases posteriores da vida⁷⁸. Entretanto, essa teoria tem sido questionada e a contribuição das condições socioeconômicas para a ocorrência de asma na infância tem apresentado resultados bastante controversos. Uma revisão sistemática publicada em 2015 mostrou que 63% dos estudos incluídos neste trabalho apresentaram uma relação inversa entre condição socioeconômica e prevalência de asma ou sibilância em faixas etárias diversas. Em análise ajustada por uma série de covariáveis, essa revisão demonstrou que pessoas de baixa condição socioeconômica tinham 1,11 vezes mais chances de terem asma do que pessoas de melhor condição socioeconômica (IC 95% 1,09 – 1,14)¹⁴⁵. Corroborando estes achados, o presente estudo demonstrou que crianças que recebiam o Bolsa Família, benefício concedido a famílias que se encontram em situação de pobreza e extrema pobreza, apresentaram maiores chances de desenvolver sintomas de asma. Além disso, no presente estudo a magnitude dessa associação foi elevada, sendo equipada à magnitude da associação verificada entre história familiar de asma e sintomas de asma aos 6-7 anos. Ainda que investigação prévia tenha verificado que as chances de asma grave eram maiores em crianças de nível socioeconômico mais baixo (OR = 2,37; IC 95% 1,28 – 4,41)¹⁴⁶, no presente estudo a gravidade dos sintomas não esteve associada à condição socioeconômica da família da criança. Ao analisar a gravidade dos sintomas, a condição socioeconômica perdeu a significância estatística e a história familiar de asma tornou-se a variável mais fortemente associada a esse desfecho.

Ainda baseado na Hipótese da Higiene, postula-se que doenças infecciosas adquiridas na infância contribuam para o desenvolvimento de um equilíbrio da atividade imunológica, prevenindo o surgimento das alergias. Entretanto, a relação entre parasitoses intestinais no início da vida e a posterior ocorrência de doenças

alérgicas ainda não está totalmente clara. Resultados de uma meta-análise demonstraram que a infecção por qualquer parasita intestinal foi associado com um pequeno e não significativo aumento no risco de asma na população geral (OR = 1,24; IC 95% 0,98 – 1,57). Neste mesmo estudo, em análise específica por tipo de parasita, infecções por *Ascaris lumbricoides* foram associadas a um aumento significativo das chances de asma (OR = 1,34; IC 95% 1,05 – 1,71), enquanto infecção por nematelmintos reduziu as chances de asma (OR = 0,50; IC 95% 0,28 – 0,90)¹⁴⁷. Apesar disso, ainda há evidências insuficientes sobre os efeitos de parasitoses intestinais, sobretudo infecções por helmintos, ocorridas no início da vida e o desenvolvimento de alergias na infância¹⁴⁸. No presente estudo, a ocorrência de infecções por parasitas intestinais nos dois primeiros anos de vida esteve associado a maiores chances de sintomas de asma aos 6-7 anos. Entretanto, como esta informação foi coletada de modo retrospectivo e relatado pela mãe, não foi possível fazer uma categorização por tipo de parasitas, ainda que possivelmente a maior parte das crianças tenham sido infectadas por helmintos, já que segundo dados da OMS aproximadamente 24% da população mundial deve estar por este tipo de parasita¹⁴⁹.

Com relação às infecções respiratórias presentes no início da vida, especialmente as desencadeadas pelo vírus sincicial respiratório e o rinovírus humano, as evidências científicas apoiam a ocorrência destas como um dos principais antecedentes de asma na infância¹⁵⁰. Apesar desses achados, ainda é incerto se as infecções de vias aéreas inferiores precoces provocam asma por causarem uma lesão epitelial das vias aéreas que a torne mais propensa à inflamação, ou se as infecções de vias aéreas inferiores com sibilância servem como marcador para a susceptibilidade à asma em crianças com antecedentes genéticos apropriados¹⁵⁰. Além disso, tem sido sugerido que as infecções respiratórias também podem contribuir para a gravidade da asma¹⁵¹. No presente estudo, observou-se uma tendência de associação entre infecção de vias aéreas inferiores e sintomas de asma apenas quando estes eram graves. Esses achados sugerem que a ocorrência de infecções respiratórias no início da vida estão associados a maior gravidade da doença na infância. Além disso, um outro fator que parece estar intimamente relacionado às infecções respiratórias e ocorrência de asma é a história familiar da doença. A história familiar de asma, mais especificamente a asma materna, tem sido

apontada como fator de risco para a ocorrência de infecções respiratórias graves por vírus sincicial respiratório e posterior desenvolvimento de asma¹⁵². De modo interessante e corroborando esses achados, na condução da análise por gravidade dos sintomas deste estudo, a história familiar de asma teve sua magnitude de associação ampliada quando comparada à associação de sintomas sem classificação de gravidade.

No presente estudo também foi investigado se infecções urinária e/ou ginecológica poderiam estar envolvidas na ocorrência de sintomas de asma na infância. Após a condução das análises ajustadas, verificou-se que as chances de asma foram maiores e estatisticamente significantes apenas nas crianças cujas mães relataram a ocorrência de corrimento vaginal com necessidade de tratamento durante a gestação. Collier et al. verificaram que infecções do trato urinário estavam associados a 60% de aumento nas chances de asma na infância, mas que o mesmo não ocorria em outros tipos de infecções maternas no período pré-natal, incluindo infecções ginecológicas e respiratórias¹³. De modo geral, infecções maternas aumentam as citocinas pró-inflamatórias circulantes e estas citocinas poderiam atravessar a placenta, entrar em contato com o fluido amniótico, expondo o feto a estas substâncias. Apesar disso, não há explicação clara sobre porque as infecções urinárias levam a uma maior propensão ao desenvolvimento de asma do que outras infecções. Achados de um outro estudo apontam que a ocorrência de infecções ginecológicas na gestação, sobretudo no terceiro trimestre, aumentaram o risco de eczema na infância (OR = 2,32; IC 95% 1,73 – 4,31)¹⁵³. Tem sido relatado que a colonização do trato cervical e vaginal da mãe contribui para a formação da microbiota intestinal da criança. É possível que crianças cujas mães tenham apresentado crescimento de bactérias vaginais patogênicas estejam em maior risco de colonização microbiana patogênica precoce¹⁵⁴. Assim, a disbiose vaginal materna poderia afetar o desenvolvimento da microbiota intestinal saudável da criança, prejudicando a maturação do sistema imunológico e, possivelmente, facilitando o posterior desenvolvimento de distúrbios atópicos. Além disso, pode-se hipotetizar que a associação entre infecções maternas e asma seja influenciada pelos diferentes tipos de patógenos envolvidos nos processos infecciosos e que talvez exista um período de maior vulnerabilidade durante a gestação. No presente estudo não foram investigados os tipos de patógenos e período da gestação em que

ocorreu a infecção. Todavia, os estudos publicados até o momento não fornecem evidências sobre estes tópicos.

Neste estudo, crianças cujas mães referiram a ocorrência de icterícia neonatal, a qual é expressão clínica da hiperbilirrubinemia, tiveram maiores chances de apresentarem sintomas de asma, bem como sintomas graves dessa doença. De modo similar a estes achados, uma meta-análise verificou que a hiperbilirrubinemia neonatal aumentou 4,26 vezes as chances de asma em crianças de até 12 anos de idade (IC 95% 4,04 – 4,50), sem evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos e com ajuste para condições maternas (como nível educacional, fatores socioeconômicos, tabagismo durante a gestação) e neonatais (como idade gestacional, sexo, peso ao nascimento, infecções, além de outras condições)¹⁰⁶. Nesta revisão, assim como no presente estudo, foram incluídos tanto casos de hiperbilirrubinemia fisiológica quanto patológica. Existem mecanismos biológicos que auxiliam a explicar essa associação entre hiperbilirrubinemia e asma. Em níveis elevados, a bilirrubina atua como um potente pró-oxidante. Além disso, quando há aumento nas concentrações de bilirrubina, observa-se o aumento da produção de grupos heme, que também tem papel pró-oxidante. Ademais, estudos experimentais verificaram que a bilirrubina e/ou ácidos biliares não conjugados são capazes de promover uma inibição da capacidade do surfactante pulmonar em reduzir a superfície de tensão nos alvéolos, bem como inibir o crescimento de bactérias anaeróbicas no intestino^{107,155}. Esses fatores podem auxiliar na indução da inflamação das vias aéreas e na alteração do equilíbrio das células Th, que podem levar ao desenvolvimento de doenças alérgicas em períodos posteriores da vida.

No presente estudo, ainda, as chances de sintomas de asma aos 6-7 anos também foram aumentadas quando as crianças tiveram anemia nos dois primeiros anos de vida. O mecanismo preciso de associação entre doenças alérgicas e anemia ainda é desconhecido. Um estudo conduzido nos Estados Unidos que avaliou mais de 200.000 crianças e adolescentes mostrou um aumento nas chances de asma e eczema em crianças com anemia microcítica, sugerindo uma possível associação entre deficiência de ferro e a ocorrência de doenças alérgicas¹¹⁷. Além da deficiência de ferro, também já foi relatado que baixos níveis de hemoglobina atuam como um fator de risco independente para o desenvolvimento de infecções do trato respiratório inferior em crianças¹¹⁵. O papel do ferro na vida precoce e sua

associação com sintomas de asma na infância também foi investigado em uma coorte britânica que incluiu aproximadamente 14.000 indivíduos. Nesta coorte, os autores observaram uma associação inversa entre os níveis de ferro no cordão umbilical e a ocorrência de sibilância em crianças de aproximadamente três anos de idade¹⁵⁶. Suportando os escassos achados de estudos epidemiológicos, alguns estudos experimentais têm indicado que a administração de ferro é capaz de reduzir a infiltração por eosinófilos, o conteúdo de grânulos dos mastócitos, a degranulação desencadeada por IgE e a produção de citocinas inflamatórias, bem como diminuir a hiperreatividade das vias aéreas^{157,158}. Desse modo, esses achados sugerem uma possível relação entre a ausência desse mineral na vida precoce e a posterior ocorrência de asma, sendo uma possível explicação para os achados deste estudo.

De modo muito interessante, este estudo verificou que ter uma gestação planejada esteve associada à redução de sintomas de asma aos 6-7 anos. Embora relações causais sejam difíceis de estabelecer, uma síntese da literatura demonstrou que gestações não planejadas estão associadas a uma série de resultados negativos na saúde¹⁵⁹. Associações entre gestações não planejadas e fatores de risco maternos, como uso de álcool, drogas ilícitas e tabagismo já têm sido relatadas¹⁶⁰. Além disso, duas meta-análises distintas demonstraram a associação entre gestações não planejadas e a ocorrência de desfechos adversos, como nascimento prematuro (OR = 1,31; IC 95% 1,09 – 1,58) e baixo peso ao nascer (OR = 1,41; IC 95% 1,31 – 1,51)^{161,162}. Esses achados sugerem que planejamento da gestação produza efeitos sobre o comportamento materno, havendo uma evidência relativamente consistente sobre o efeito negativo de uma gestação não planejada sobre os cuidados pré-natais (como consultas médicas), aleitamento materno e nutrição infantil¹⁶³. Ainda que estudos prévios tenham apontado que o planejamento das gestações gerem um impacto sobre a saúde e o bem-estar das famílias, este parece ser o primeiro estudo que mostra a associação desta exposição sobre sintomas e gravidade de sintomas de asma na infância. Além de alguns comportamentos maternos aumentarem a susceptibilidade a doenças, também é relevante destacar que a ocorrência de eventos inesperados ou estresse psicológico durante a gestação podem influenciar o desenvolvimento do sistema respiratório no período intra-útero. Hipotetiza-se que o estresse materno gere uma ruptura do equilíbrio entre os sistemas nervoso autônomo, neuroendócrino e imunológico,

especificamente no eixo hipótalamo-hipófise-adrenal. A ruptura desse equilíbrio parece aumentar a vulnerabilidade à inflamação e reatividade das vias aéreas, bem como a redução da função pulmonar na infância, estando dessa forma, associado à ocorrência de asma¹⁶⁴.

A condição do recém nascido imediatamente após o nascimento é rotineiramente avaliada pela escala de APGAR, a qual fornece um mecanismo para registrar a transição fetal para neonatal¹⁶⁵. Inicialmente sua utilização foi recomendada como norteadora para identificar a necessidade de cuidados médicos imediatos, e não como preditor de problemas de saúde futuros¹⁶⁶. Apesar disso, por refletir uma condição relacionada ao início da vida e por incluir itens relacionados ao sistema respiratório, acreditou-se ser adequado incluí-lo nesta investigação. No presente estudo, escores de APGAR ≥ 8 no quinto minuto, que indicam ausência de asfixia, reduziram as chances de sintomas graves de asma (OR = 0,14; IC95% 0,02 – 0,80). De modo similar a estes achados, um estudo prospectivo verificou que crianças que tiveram escores de APGAR mais baixos, tanto no primeiro quanto no quinto minuto, apresentaram uma tendência de maior risco de terem asma aos 7 anos do que aquelas que apresentaram escore entre nove e 10 pontos. Essa tendência permaneceu mesmo após ajuste por fatores como peso ao nascer, idade gestacional e doenças alérgicas maternas¹⁶⁷. A utilização do escore de APGAR tem suscitado algumas discussões recentes. Especialistas alegam que esta avaliação expressa a condição fisiológica do recém-nascido em espaços de tempo pontuais e que inclui componentes subjetivos. Além disso, tem-se discutido que o uso desse escore de forma isolada para diagnosticar asfixia seja inapropriado¹⁶⁵. Apesar dessas discussões, é fato que esta medida representa um importante período de transição da vida precoce e os achados deste estudo sugerem que melhores condições no início da vida favorecem a não ocorrência de desfechos negativos em saúde em fases posteriores.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Com exceção das informações coletadas na caderneta de saúde da criança, todas as outras exposições ocorridas no início da vida foram relatadas pelas mães ou responsáveis pelas crianças. Resultados prévios sugerem que o aumento do tempo entre a ocorrência do evento e a entrevista pode estar associado a diminuições, ainda que modestas, na qualidade dos dados relatados durante uma entrevista. Além disso,

essa diminuição na qualidade das informações pode ser mais pronunciada em mães de crianças que compõem o grupo controle do que em mães do grupo de casos¹⁶⁸. Também deve-se considerar que algumas exposições não foram profundamente investigadas, como por exemplo, período da gestação que alguns eventos ocorreram, agentes causadores de algumas infecções, número de episódios de infecções respiratórias, tipo e dose de antibióticos utilizados.

Apesar das limitações expostas, vale ressaltar que neste estudo casos e controles foram provenientes de uma amostra de base populacional, sendo portanto representativos da população que se almejou investigar. Utilizando esta metodologia, o viés de seleção típico de um estudo caso-controle tradicional foi minimizado. Além disso, este delineamento permitiu explorar simultaneamente múltiplas exposições com possível associação com sintomas de asma na infância, levantando o envolvimento de alguns fatores que até então haviam sido pouco descritos na literatura. Entretanto, como a maior parte das crianças apresentavam sintomas graves de asma, talvez os resultados desse estudo não possam ser generalizados a todas as crianças que apresentam sintomas da doença.

6 CONCLUSÃO

Exposições ocorridas nos primeiros mil dias de vida estão associadas a sintomas de asma aos 6-7 anos de idade no município de Palhoça – Santa Catarina. História familiar de asma, icterícia neonatal e anemia nos dois primeiros anos aumentaram as chances de sintomas de asma, bem como sintomas graves da doença aos 6-7 anos de idade. Adicionalmente, crianças cujas famílias recebiam o Bolsa Família, que tiveram parasitose intestinal nos dois primeiros anos de vida ou cujas mães tiveram corrimento vaginal com necessidade de tratamento durante a gestação, apresentaram chances aumentadas de desenvolverem sintomas de asma na infância. Por outro lado, ter gestação planejada reduziu as chances de ocorrência de sintomas de asma e de sintomas graves. Além disso, crianças que apresentaram APGAR no 5º minuto ≥ 8 tiveram menores chances de possuírem sintomas graves de asma aos 6-7 anos.

6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

A avaliação de exposições ocorridas no início da vida, que podem ser potenciais fatores de risco para asma na infância, é útil por auxiliar tanto nas decisões de gestão de saúde, quanto no aconselhamento aos familiares. Atualmente não existe uma estratégia conhecida que tenha demonstrado efeito consistente para prevenção da asma. Entretanto, como muitas exposições que estiveram associadas à ocorrência de sintomas de asma são consideradas modificáveis, este conhecimento pode ser utilizado para reflexão acerca de medidas de prevenção. Até que seja realizada uma pesquisa mais aprofundada, os pais que possuem história familiar de asma devem atentar-se às exposições ambientais que, ao interagir com a predisposição genética, podem aumentar as chances de asma em seus filhos.

Os achados deste estudo podem servir de direcionamento para a implementação de novas investigações que visem averiguar, por exemplo, se a condução de programas educacionais instituídos desde o período gestacional e sobretudo quando há história familiar de asma, podem reduzir a prevalência dessa doença na infância.

REFERÊNCIAS

1. Kattula D, Sarkar R, Sivarathinaswamy P, Velusamy V, Venugopal S, Naumova EN. The first 1000 days of life: prenatal and postnatal risk factors for morbidity and growth in a birth cohort in southern India. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005404.
2. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):428-438.
3. Wegienka G, Zoratti E, Johnson CC. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):1-17.
4. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S44-51.
5. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):394-402.
6. Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):16-24.
7. Finkelstein JN, Johnston CJ. Enhanced sensitivity of the postnatal lung to environmental insults and oxidant stress. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):1092-1096.
8. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma*. 2015;52(1):16-25.
9. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001596.
10. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):38-53.
11. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134(2):e535-546.

12. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;38(2):295-302.
13. Collier CH, Rises K, Norwitz ER, Bracken MB, Illuzzi JL. Maternal infection in pregnancy and risk of asthma in offspring. *Matern Child Health J.* 2013;17(10):1940-1950.
14. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Hirota Y. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Asthma.* 2008;45(9):833-838.
15. Tischer C, Chen CM, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J.* 2011;38(4):812-824.
16. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Muller A, Henderson J, et al. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy.* 2011;66(12):1570-1579.
17. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, 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.
18. Bonnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, Johnston SL, Bisgaard H. Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):81-86.e84.
19. Panico L, Stuart B, Bartley M, Kelly Y. Asthma trajectories in early childhood: identifying modifiable factors. *PLoS One.* 2014;9(11):e111922.
20. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. Acesso em 24/10/2017. Disponível em http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf
21. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):S1-S46.
22. Venables KM, Farrer N, Sharp L, Graneek BJ, Newman Taylor AJ. Respiratory symptoms questionnaire for asthma epidemiology: validity and reproducibility. *Thorax.* 1993;48(3):214-219.
23. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8(3):483-491.

24. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):609-616.
25. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-483.
26. Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Cruz AA. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17 Suppl 1:106-115.
27. Mallo J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73-85.
28. Oliveira SM, Nazário NO, Botelho ITB, Tabalipa IO, Ribeiro WL, da Silva J. Prevalência de asma e rinite em adolescentes escolares do município de Palhoça-SC. *Arq Cat Med*. 2011;40(2):78-83.
29. Huber M, Tabalipa I, Oliveira S, Vanhoni L, da Silva J. Prevalência de sintomas de asma em adolescentes de São José, SC. *Rev Bras Med*. 2013;70(4):124-128.
30. Annesi-Maesano I, Sterlin C, Caillaud D, de Blay F, Lavaud F, Charpin D, et al. Factors related to under-diagnosis and under-treatment of childhood asthma in metropolitan France. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):24.
31. Brasil. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Acesso em 20/04/2015. Disponível em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
32. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ*. 2014;349:g5517.
33. Prescott SL. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(2):125-132.
34. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(1):30-37.
35. Holgate ST. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med*. 2010;9(48):439-447.

36. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):299-310.
37. Lambrecht BN, Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *Eur J Immunol*. 2013;43(12):3125-3137.
38. Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):829-842; quiz 843-824.
39. Bonsignore MR, Profita M, Gagliardo R, Riccobono L, Chiappara G, Pace E, et al. Advances in asthma pathophysiology: stepping forward from the Maurizio Vignola experience. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):30-39.
40. van den Wijngaart LS, Roukema J, Merkus PJ. Respiratory disease and respiratory physiology: Putting lung function into perspective: Paediatric asthma. *Respirology*. 2015;20(3):379-388.
41. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):18s-24s.
42. Gaffin JM, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2014;22(1):21-30.
43. Thomas AO, Lemanske RF, Jackson DJ. Infections and their role in childhood asthma inception. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(2):122-128.
44. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):112-119.
45. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835-846.
46. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):567-574.
47. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1617-1622.
48. Hartwig IR, Sly PD, Schmidt LA, van Lieshout RJ, Bienenstock J, Holt PG, et al. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):160-169.

49. Capra L, Tezza G, Mazzei F, Boner AL. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *Ital J Pediatr.* 2013;39:7.
50. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet.* 2008;371(9610):417-440.
51. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427-451.
52. Barker D. *Mother, babies and health in later life.* Edimburgh: Church Livingstone; 1998.
53. Barker DJ. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health.* 2012;126(3):185-189.
54. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993;2(5):691-695.
55. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia.* 1996;39(9):1119-1122.
56. Barker DJ, Forsen T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ.* 2001;323(7324):1273-1276.
57. Barker DJ, Thornburg KL, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The surface area of the placenta and hypertension in the offspring in later life. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):525-530.
58. Eriksson JG, Kajantie E, Thornburg KL, Osmond C, Barker DJ. Mother's body size and placental size predict coronary heart disease in men. *Eur Heart J.* 2011;32(18):2297-2303.
59. O'Tierney PF, Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Duration of breast-feeding and adiposity in adult life. *J Nutr.* 2009;139(2):422s-425s.
60. Burlingham WJ. A lesson in tolerance-maternal instruction to fetal cells. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1355-1357.
61. Schaub B, Prescott SL, Sampson HA. The Maturation of Immune Function in Pregnancy and Early Childhood. In: Wahn H, Sampson H, editors. *Allergy, Immunity and Tolerance in Early Childhood.* Amsterdam: Academic Press; 2016:1-17.
62. Wark PA, Murphy V, Mattes J. The interaction between mother and fetus and the development of allergic asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2014;8(1):57-66.

63. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med.* 2003;24(2):160-169.
64. Paaso EM, Jaakkola MS, Lajunen TK, Hugg TT, Jaakkola JJ. The importance of family history in asthma during the first 27 years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):624-626.
65. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One.* 2010;5(4):e10134.
66. Wen HJ, Chiang TL, Lin SJ, Guo YL. Predicting risk for childhood asthma by pre-pregnancy, perinatal, and postnatal factors. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(3):272-279.
67. Taylor-Robinson DC, Pearce A, Whitehead M, Smyth R, Law C. Social inequalities in wheezing in children: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Eur Respir J.* 2016;47(3):818-828.
68. Graham H, Hawkins SS, Law C. Lifecourse influences on women's smoking before, during and after pregnancy. *Soc Sci Med.* 2010;70(4):582-587.
69. Sternthal MJ, Coull BA, Chiu YH, Cohen S, Wright RJ. Associations among maternal childhood socioeconomic status, cord blood IgE levels, and repeated wheeze in urban children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):337-345.e331.
70. de Marco R, Pesce G, Girardi P, Marchetti P, Rava M, Ricci P, et al. Foetal exposure to maternal stressful events increases the risk of having asthma and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(8):724-729.
71. Black PH. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(1):1-6.
72. Edwards MO, Kotecha SJ, Lowe J, Richards L, Watkins WJ, Kotecha S. Early-term birth is a risk factor for wheezing in childhood: A cross-sectional population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):581-587.e582.
73. He H, Butz A, Keet CA, Minkovitz CS, Hong X, Caruso DM, et al. Preterm Birth with Childhood Asthma: The Role of Degree of Prematurity and Asthma Definitions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):520-523.
74. Bacharier LB. Early-life weight gain, prematurity, and asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1330-1331.
75. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):249-254.
76. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial

- microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-11975.
77. Rowe-Murray HJ, Fisher JR. Baby friendly hospital practices: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth*. 2002;29(2):124-131.
 78. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-1260.
 79. Ly NP, Ruiz-Perez B, Onderdonk AB, Tzianabos AO, Litonjua AA, Liang C, et al. Mode of delivery and cord blood cytokines: a birth cohort study. *Clin Mol Allergy*. 2006;4:13.
 80. Wilson RM, Messaoudi I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418 Pt 2:134-142.
 81. Challier JC, Basu S, Bintein T, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 2008;29(3):274-281.
 82. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. 2014;35(3):171-177.
 83. Kim JH, Ellwood PE, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. *Respir Res*. 2009;10:49.
 84. Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1225-1241.
 85. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):121-128.
 86. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):43-50.
 87. Shek LP, Chong MF, Lim JY, Soh SE, Chong YS. Role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids in infant allergies and respiratory diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:730568.
 88. Simons E, To T, Moinuddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):201-207.
 89. Magnusson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(5 Pt 1):898-904.

90. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy*. 2003;58(10):1053-1058.
91. Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology*. 2003;109(3):365-373.
92. Prescott SL. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(1):3-9.
93. 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):132-139.e131.
94. Zhu T, Zhang L, Qu Y, Mu D. Meta-analysis of antenatal infection and risk of asthma and eczema. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4671.
95. Prendergast M, May C, Broughton S, Pollina E, Milner AD, Rafferty GF, et al. Chorioamnionitis, lung function and bronchopulmonary dysplasia in prematurely born infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(4):F270-274.
96. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):70-77.
97. Kozyrskyj AL, Kendall GE, Jacoby P, Sly PD, Zubrick SR. Association between socioeconomic status and the development of asthma: analyses of income trajectories. *Am J Public Health*. 2010;100(3):540-546.
98. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk--immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:23-26.
99. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1238-1248.
100. Virtanen SM, Kaila M, Pekkanen J, et al. Early introduction of oats associated with decreased risk of persistent asthma and early introduction of fish with decreased risk of allergic rhinitis. *Br J Nutr*. 2010;103(2):266-273.
101. Kiefte-de Jong JC, de Vries JH, Franco OH, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H, et al. Fish consumption in infancy and asthma-like symptoms at preschool age. *Pediatrics*. 2012;130(6):1060-1068.
102. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Coutanceau C. Inhibitory effect of oatmeal extract oligomer on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2003;25(2):41-46.
103. Xu XF, Li YJ, Sheng YJ, Liu JL, Tang LF, Chen ZM. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2014;14:275.

104. Xu XF, Du LZ. Epigenetics in neonatal diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(20):2948-2954.
105. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1125-1138.
106. Das RR, Naik SS. Neonatal hyperbilirubinemia and childhood allergic diseases: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(1):2-11.
107. Binder HJ, Filburn B, Floch M. Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. *Am J Clin Nutr*. 1975;28(2):119-125.
108. Feng Y, Kong Y, Barnes PF, Huang FF, Klucar P, Wang X, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 2011;79(1):229-237.
109. Singh SP, Mishra NC, Rir-Sima-Ah J, Campen M, Kurup V, Razani-Boroujerdi S, et al. Maternal exposure to secondhand cigarette smoke primes the lung for induction of phosphodiesterase-4D5 isozyme and exacerbated Th2 responses: rolipram attenuates the airway hyperreactivity and muscarinic receptor expression but not lung inflammation and atopy. *J Immunol*. 2009;183(3):2115-2121.
110. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*. 2012;91(2):142-149.
111. Fall T, Lundholm C, Ortqvist AK, Fall K, Fang F, Hedhammar Å, et al. Early Exposure to Dogs and Farm Animals and the Risk of Childhood Asthma. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):e153219.
112. Chiu LL, Perng DW, Yu CH, Su SN, Chow LP. Mold allergen, pen C 13, induces IL-8 expression in human airway epithelial cells by activating protease-activated receptor 1 and 2. *J Immunol*. 2007;178(8):5237-5244.
113. Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):500-506.
114. Kurosaka F, Terada T, Tanaka A, Nakatani Y, Yamada K, Nishikawa J, et al. Risk factors for wheezing, eczema and rhinoconjunctivitis in the previous 12 months among six-year-old children in Himeji City, Japan: food allergy, older siblings, day-care attendance and parental allergy history. *Allergol Int*. 2011;60(3):317-330.
115. Ramakrishnan K, Borade A. Anemia as a risk factor for childhood asthma. *Lung India*. 2010;27(2):51-53.

116. Bener AE, Mohammad S, Hamid, Qutayba. The impact of anemia and hemoglobin level as a risk factor for asthma and allergic diseases. *Indian College of Allergy Asthma and Immunology*. 2015;29(2):72-78.
117. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):29-34.
118. Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(1):24-29.
119. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(4):e925-930.
120. Valet RS, Carroll KN, Gebretsadik T, Minton PA, Woodward KB, Liu Z, et al. Gastroesophageal Reflux Disease Increases Infant Acute Respiratory Illness Severity, but not Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(1):30-33.
121. Sun W, Svendsen ER, Karmaus WJ, Kuehr J, Forster J. Early-life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *J Asthma*. 2015;52(7):647-652.
122. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007;131(6):1753-1759.
123. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O, et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):979-988.
124. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Niven RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):688-695.e614.
125. Ahrens B, Gruber C, Rha RD, et al. BCG priming of dendritic cells enhances T regulatory and Th1 function and suppresses allergen-induced Th2 function in vitro and in vivo. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):210-220.
126. Sevin CM, Peebles RS. Infections and asthma: new insights into old ideas. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1142-1154.
127. Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(4):569-578.
128. Hawlader MD, Ma E, Noguchi E, Itoh M, Arifeen SE, Persson LÅ, et al. *Ascaris lumbricoides* Infection as a Risk Factor for Asthma and Atopy in Rural Bangladeshi Children. *Trop Med Health*. 2014;42(2):77-85.

129. Fletcher RH, Fletcher SW. Risco: olhando para trás. In: Fletcher RH, Fletcher SW, eds. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p.116-130.
130. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE Cidades: Santa Catarina, Palhoça. 2014. Acesso em 01/05/2015. Disponível em <https://cidades.ibge.gov.br/painel/painel.php?codmun=421190>
131. Pandolfo C, Braga H, Silva Júnior V, et al. Atlas climatológico do Estado de Santa Catarina. Florianópolis: Epagri. CD-ROM; 2002.
132. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento- PNUD. Ranking IDHM Municípios, 2010. Acesso em 02/09/2015. Disponível em <http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/ranking-idhm-municipios-2010.aspx>.
133. Brasil. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Informações de Saúde (TABNET). Acesso em 30/04/2017. Disponível em http://www.saude.sc.gov.br/cgi/tabcgi.exe?Ind_Mortalidade_Infantil/Ind_Mortalidade_Infantil_graf.def.
134. Sebrae/SC. Santa Catarina em números: Palhoça/Sebrae/SC. Florianópolis: Sebrae/SC; 2010.
135. Sole 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):376-382.
136. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Sole D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in Sao Paulo, Brazil. Pediatr Allergy Immunol. 2001;12(2):95-101.
137. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Sole D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. J Investig Allergol Clin Immunol. 2002;12(1):34-41.
138. World Health Organization. Preterm birth. Acesso em 16/11/2017. Disponível em http://www.who.int/topics/preterm_birth/en/.
139. World Health Organization & United Nations Children's Fund. Low birthweight. Acesso em 16/11/2017. Disponível em <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9280638327/en/>
140. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. MulherPré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico. Brasília. 2006:163 p.

141. Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. An understanding of the genetic basis of asthma. *Indian J Med Res.* 2011;134:149-161.
142. Paaso EM, Jaakkola MS, Rantala AK, Hugg TT, Jaakkola JJ. Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age of asthma: a prospective cohort study. *Respir Res.* 2014;15:152.
143. Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, Triche E, Christiani DC, Leaderer BP. Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: a review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev.* 2002;24(2):176-189.
144. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J.* 2015;2.
145. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdes M, Anto JM, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J.* 2015;46(2):364-374.
146. Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol.* 1996;25(2):388-393.
147. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(5):514-523.
148. Cruz A, Cooper P, Figueiredo C, Alcantara-Neves N, Rodrigues L, Barreto M. Global issues in allergy and immunology: Parasitic infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1217–1228.
149. World Health Organization. Soil-transmitted helminth infections - Fact sheet. Acesso em 01/11/2017. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>.
150. Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2):172-178.
151. Guilbert TW, Denlinger LC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(1):71-83.
152. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):91-100.e103.
153. Pesce G, Marcon A, Marchetti P, Girardi P, de Marco R. Febrile and gynecological infections during pregnancy are associated with a greater risk of childhood eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):159-165.
154. Keski-Nisula L, Katila ML, Remes S, Heinonen S, Pekkanen J. Intrauterine bacterial growth at birth and risk of asthma and allergic sensitization among

- offspring at the age of 15 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1305-1311.
155. Dani C, Martelli E, Tronchin M, et al. Bilirubin influence on oxidative lung damage and surfactant surface tension properties. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(3):179-185.
 156. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J*. 2004;24(2):292-297.
 157. Maazi H, Shirinbak S, Bloksma N, Nawijn MC, van Oosterhout AJ. Iron administration reduces airway hyperreactivity and eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *Clin Exp Immunol*. 2011;166(1):80-86.
 158. Hale LP, Kant EP, Greer PK, Foster WM. Iron supplementation decreases severity of allergic inflammation in murine lung. *PLoS One*. 2012;7(9):e45667.
 159. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*. 2014;45(3):301-314.
 160. Than LC, Honein MA, Watkins ML, Yoon PW, Daniel KL, Correa A. Intent to become pregnant as a predictor of exposures during pregnancy: is there a relation? *J Reprod Med*. 2005;50(6):389-396.
 161. Shah PS, Balkhair T, Ohlsson A, Beyene J, Scott F, Frick C. Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: a systematic review. *Matern Child Health J*. 2011;15(2):205-216.
 162. Hall JA, Benton L, Copas A, Stephenson J. Pregnancy Intention and Pregnancy Outcome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J*. 2017;21(3):670-704.
 163. Gipson JD, Koenig MA, Hindin MJ. The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: a review of the literature. *Stud Fam Plann*. 2008;39(1):18-38.
 164. Wright RJ. Perinatal stress and early life programming of lung structure and function. *Biol Psychol*. 2010;84(1):46-56.
 165. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-822.
 166. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg*. 2015;120(5):1056-1059.
 167. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J Asthma*. 2000;37(7):589-594.

168. Tinker SC, Gibbs C, Strickland MJ, Devine OJ, Crider KS, Werler MM, et al. Impact of time to maternal interview on interview responses in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(11):1225-1235.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento e rubrique todas as páginas que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável, que também assinará e rubricará todas as vias.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Fatores psicossociais e socioeconômicos na determinação da saúde da criança - Coorte Brasil Sul

Pesquisador	Telefone para contato	e-mail para contato
Doutoranda Karoliny dos Santos	(48) 3279-1167	fisio.karoliny@gmail.com
Prof. Dr. Jefferson Traebert	(48) 3279-1168	jefferson.traebert@gmail.com
Prof. Dra. Jane da Silva	(48) 3279-1167	janedasilva1808@gmail.com
Doutoranda Eliane Traebert	(48) 3279-1167	elisazevedot@gmail.com

Este é um estudo que tem por objetivo verificar a interação entre os fatores individuais, socioeconômicos, do ambiente da vizinhança e escolar na condição de saúde da criança para diferentes doenças e comportamentos relevantes à saúde. Essa pesquisa é importante porque existem fatores que se acumulam durante a vida e que podem aumentar o risco de desenvolver diversas doenças tanto na infância como na vida adulta futura.

Nessa pesquisa será avaliada a condição de saúde de todas as crianças de seis anos de idade e suas famílias, residentes no município de Palhoça. Os pesquisadores irão às casas das famílias para aplicar questionários aos pais referentes a fatores psicossociais, socioeconômicos e funcionamento familiar. Outros dados referentes à saúde da criança serão coletados na entrevista, na carteira de saúde e no prontuário da unidade de saúde. Além disso, na escola as crianças serão pesadas e medidas, e realizarão exame do estado de saúde da boca. Se forem encontradas alterações na saúde da criança, o(a) senhor(a) será informado(a) e ela receberá encaminhamento para tratamento. As avaliações somente serão realizadas se o(a) senhor(a) concordar e assinar este termo, e se a criança concordar com a realização das avaliações.

O(a) senhor(a) poderá se sentir constrangido ou pode trazer à memória experiências ou situações vividas que lhe causem desconforto durante a entrevista. Entretanto vale ressaltar que os avaliadores são pessoas treinadas, que respeitarão e manterão o sigilo de suas informações e opiniões. Além disso, o(a) senhor(a) poderá se retirar do estudo a qualquer momento. A pesquisa não prevê riscos pois as crianças somente serão pesadas e medidas e o exame bucal será visual. Em termos de benefícios, todas as crianças e suas famílias que necessitarem de atenção à saúde terão acesso aos ambulatórios de atenção básica e de média complexidade dos Cursos de Graduação em Medicina, Odontologia, Fisioterapia, Psicologia, Serviço Social, Nutrição e Naturologia da UNISUL, campus Pedra Branca localizados no município de Palhoça. Os resultados do estudo serão disponibilizados através de relatórios impressos e que estarão disponíveis na direção das escolas. Não

haverá benefício financeiro às crianças, seus familiares ou outras pessoas que participem da pesquisa.

Todos os dados obtidos serão guardados em sigilo. O(a) senhor(a) poderá recusar-se a tomar parte da pesquisa ou retirar o seu consentimento a qualquer tempo, sem penalidade alguma. É garantida a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa, bem como o recebimento de uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Sua participação é voluntária e sem custos.

O(a) senhor poderá solicitar o esclarecimento sobre a pesquisa a qualquer momento e poderá tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa a partir de dezembro de 2016, período correspondente à conclusão de parte inicial da pesquisa, via e-mail (coorteunisul@gmail.com).

Nome e Assinatura do pesquisador responsável: _____
Me. Karoliny dos Santos

Nome e Assinatura do pesquisador que coletou os dados: _____

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar desse estudo como sujeito. Fui informado(a) e esclarecido(a) pela pesquisador _____ sobre o tema e o objetivo da pesquisa, assim como a maneira como ela será feita e os benefícios e os possíveis riscos decorrentes de minha participação. Recebi a garantia de que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me traga qualquer prejuízo.

Nome por extenso: _____
RG: _____
Local e Data: _____
Assinatura: _____

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – Universidade do Sul de Santa Catarina
Avenida Pedra Branca, 25, Cidade Universitária Pedra Branca, Palhoça, SC
Fone: (48) 3279-1036

APÊNDICE B - Questionário Coorte Brasil Sul

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COORTE BRASIL SUL – 2015-2017

Olá, meu nome é..... Eu faço parte de um Grupo de Pesquisa da UNISUL. Estamos realizando uma pesquisa sobre a importância dos primeiros mil dias de vida na saúde da criança. Esta pesquisa ajudará no planejamento de ações de saúde na nossa cidade. Ela demorará aproximadamente trinta minutos. Posso continuar?

Sim, continua Recusa, agradece e encerra Marca um novo horário

Data da entrevista: ____/____/____ [P01] Código do entrevistador: ||____||____||____||

*O(a) senhor(a) pode ou não participar da pesquisa. Tenha certeza de que tudo o que o(a) senhor(a) responder só será usado para a pesquisa. Este questionário não será mostrado para ninguém. Fique à vontade para encerrar a entrevista a qualquer momento. Se houver questões que o(a) senhor(a) se sinta desconfortável em respondê-las, me avise. Temos aqui o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** que explica todos os procedimentos da pesquisa, que inclui a entrevista e o exame do seu filho na escola. Caso concorde em participar, por favor assine. Posso continuar? As perguntas desta pesquisa são sobre a família e a criança de seis/sete anos de idade.*

IDENTIFICAÇÃO

Código de identificação:

Nome de quem respondeu a entrevista:

Grau de parentesco com a criança:

Nome completo da criança:

Número do Cartão Nacional do SUS da criança:

Escola em que a criança estuda:

(1) pública
(2) privada

Nome completo da mãe da criança:

Endereço completo com um ponto de referência:

Rua: _____ n° _____

CEP: _____ Bairro: _____ Ponto de referência: _____

Contato telefônico - solicitar mais de um contato (avô/avó, tio/tia, vizinho/vizinha, amigo/amiga):

Tel 1.: _____ Tel 2.: _____

Tel 3.: _____ Tel 4.: _____

SEÇÃO A – CONDIÇÕES GERAIS DE SAÚDE DA CRIANÇA E HISTÓRIA FAMILIAR

Em relação à saúde de seu(sua) filho(a):

[A01] A criança teve catapora/varicela nos **dois primeiros anos** de vida?

(1) sim
(2) não
(99) não sabe

[A01]

[A02] A criança teve rubéola nos **dois primeiros anos** de vida?

(1) sim

[A02]

(2) não (99) não sabe	
[A03] A <i>criança</i> teve anemia nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A03]
[A04] A <i>criança</i> teve infecção ou feridas na pele nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A04]
[A05] A <i>criança</i> teve pneumonia ou outras infecções do pulmão nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A05]
[A06] A <i>criança</i> teve refluxo nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A06]
[A07] A <i>criança</i> teve vermes nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A07]
[A08] A <i>criança</i> teve diarreia nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A08]
[A09] A <i>criança</i> teve infecção ou dor de ouvido nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A09]
[A10] A <i>criança</i> teve amigdalite ou dor de garganta nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A10]
[A11] A <i>criança</i> teve diabetes ou açúcar no sangue nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A11]
[A12] A <i>criança</i> teve alguma doença no coração nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A12]
[A13] A <i>criança</i> teve alguma <u>outra</u> doença nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim. Qual(is)? _____ (2) não (88) não se aplica (99) não sabe	[A13]
[A14] A <i>criança</i> teve que tomar remédio por mais de 30 dias consecutivos nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A14]
[A15] A <i>criança</i> teve que tomar algum antibiótico nos <u>dois primeiros anos</u> de vida? (1) sim (2) não (99) não sabe	[A15]
[A16] A <i>criança</i> alguma vez foi internada por mais de dois dias em hospital nos <u>dois primeiros anos</u> de vida (excluindo o período do primeiro mês de vida)? (1) sim	[A16]

(2) não (99) não sabe	
[A17] Alguém na família da criança tem asma/bronquite? <i>Em caso de resposta negativa ou não souber responder, pular para a questão [A20]</i> (1) sim (2) não (99) não sabe	[A17]
[A18] Quem na família da criança tem asma/bronquite? (1) mãe (2) pai (3) irmãos (4) pai e mãe (5) pai, mãe e irmãos (6) outro. Qual(is)? _____ (88) não se aplica	[A18]
[A19] O pai ou a mãe da criança usam ou já usaram alguma medicação para asma/bronquite? (1) sim (2) não (99) não sabe (88) não se aplica	[A19]
[A20] Alguém na família da criança tem rinite alérgica/alergia no nariz? <i>Em caso de resposta negativa ou não souber responder, pular para a questão [A22]</i> (1) sim (2) não (99) não sabe	[A20]
[A21] Quem na família da criança tem rinite alérgica/alergia no nariz? (1) mãe (2) pai (3) irmãos (4) pai e mãe (5) pai, mãe e irmãos (6) outro. Qual(is)? _____ (88) não se aplica	[A21]
[A22] Alguém na família da criança tem dermatite atópica/alergia na pele? <i>Em caso de resposta negativa ou não souber responder, pular para a próxima seção (seção B)</i> (1) sim (2) não (99) não sabe	[A22]
[A23] Quem na família da criança tem dermatite atópica/alergia na pele? (1) mãe (2) pai (3) irmãos (4) pai e mãe (5) pai, mãe e irmãos (6) outro. Qual(is)? _____ (88) não se aplica	[A23]
SEÇÃO B – CONDIÇÕES DE SAÚDE BUCAL DA CRIANÇA E DO CUIDADOR <i>Sobre saúde bucal:</i>	
[B01] Cada pessoa da sua casa possui sua própria escova de dentes? (1) sim (2) não (99) não sabe	[B01]
[B02] A criança escova os dentes? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [B05]</i> (1) uma vez ao dia (2) duas vezes ao dia (3) três ou mais vezes ao dia (4) não escova (5) nem todos os dias	[B02]

<p>[B03] Quantos anos a criança tinha quando começou a escovar os dentes?</p> <p>(1) menos de 1 ano (2) 1 a 2 anos (3) 2 a 3 anos (4) 3 a 4 anos (5) 4 a 5 anos (6) 5 a 6 anos (99) não sabe (88) não se aplica</p>	[B03]
<p>[B04] A criança tem ajuda de algum adulto na escovação dos seus dentes?</p> <p>(1) sim (2) não (88) não se aplica</p>	[B04]
<p>[B05] A criança utiliza pasta de dente?</p> <p>(1) sim (2) não (88) não se aplica</p>	[B05]
<p>[B06] A criança utiliza fio dental ou outro fio?</p> <p>(1) sim, diariamente (2) sim, esporadicamente (3) não utiliza (99) não sabe (88) não se aplica</p>	[B06]
<p>[B07] A criança teve dor de dente nos últimos 30 dias?</p> <p>(1) sim (2) não (99) não sabe</p>	[B07]
<p>[B08] A criança já foi atendida alguma vez por um dentista? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [B12]</i></p> <p>(1) sim (2) não (99) não sabe</p>	[B08]
<p>[B09] Quando foi a última ida da criança ao dentista?</p> <p>(1) neste mês ou mês passado (2) há seis meses (3) ano passado (4) mais de 1 ano (88) não se aplica (99) não sabe</p>	[B09]
<p>[B10] Ainda sobre a última vez que a criança foi ao dentista, qual foi o principal motivo?</p> <p>(1) dor de dente (2) dente cariado (brocado) (3) dente encavalado, fora de posição (4) sangramento na gengiva (5) mau hálito (6) acidente, queda ou pancada na boca (7) refazer obturação (restauração) por razão estética (8) refazer obturação (restauração) que caiu ou quebrou (9) revisão (controle) ou prevenção (10) outro. Qual? _____ (88) não se aplica</p>	[B10]
<p>[B11] Onde a criança vai ao dentista?</p> <p>(1) serviço público (prefeitura, UBS, UPA, CEO) (2) dentista particular (3) outros. Qual(is)? _____ (88) não se aplica (99) não sabe</p>	[B11]
<p>[B12] A criança escova os dentes na escola?</p> <p>(1) sim (2) não</p>	[B12]

(99) não sabe	
[B13] A criança faz ou fez uso de mamadeira? (1) até 2 anos de idade (2) até 3 ou 4 anos de idade (3) até 5 ou 6 anos de idade (4) não usou (99) não sabe	[B13]
[B14] A criança toma ou tomava mamadeira durante a noite? (1) sim (2) não (99) não sabe	[B14]
[B15] A criança faz ou fez uso de chupeta? (1) até 2 anos de idade (2) até 3 ou 4 anos de idade (3) até 5 ou 6 anos de idade (4) não usou (99) não sabe	[B15]
[B16] A criança chupa ou chupou o dedo? (1) até 2 anos de idade (2) até 3 ou 4 anos de idade (3) até 5 ou 6 anos de idade (4) não chupou (99) não sabe	[B16]
[B17] A criança dorme com a boca aberta ou ronca à noite? (1) sim (2) não (99) não sabe	[B17]
[B18] A criança já fez cirurgia de amígdalas e/ou adenoide/carne esponjosa no nariz? (1) sim (2) não (99) não sabe	[B18]
[B19] A criança já caiu, machucando a boca ou os dentes? <i>Em caso de resposta negativa ou não souber responder, pular para a questão [B25]</i> (1) sim. Quantas vezes? _____ (2) não (99) não sabe	[B19]
[B20] Que idade a criança tinha quando a(s) queda(s) aconteceu/aconteceram? (1) até 1 ano de idade (2) de 1 a 2 anos de idade (3) de 3 a 4 anos de idade (4) de 5 a 6 anos de idade (88) não se aplica	[B20]
[B21] Onde ocorreu/ocorreram a(s) queda(s) da criança? (1) dentro da casa (2) pátio da casa (3) escola (4) parque (5) acidente de carro, moto ou atropelamento (6) outro. Qual(is)? _____ (88) não se aplica	[B21]
[B22] O que aconteceu com o(s) dente(s) da criança após a(s) queda(s)? (1) quebrou/quebraram (2) amoleceu/amoleceram (3) caiu/caíram (4) escureceu/escureceram (5) machucou lábio, língua ou boca (88) não se aplica	[B22]
[B23] Quando a criança caiu, a(s) batida(s) ocorreu/ocorreram no: (1) dente de leite	[B23]

(2) dente permanente (3) nos dois (88) não se aplica	
[B24] A criança foi ao dentista por causa disso? (1) sim (2) não (99) não sabe (88) não se aplica	[B24]
[B25] A criança já recebeu ou está recebendo tratamento para dente mal posicionado (encavalado) ou para fora (por exemplo: uso de aparelho)? (1) sim, está em tratamento agora (2) sim, já tratou no passado (3) não	[B25]
[B26] Como o(a) senhor(a) percebe a saúde dos dentes da criança? (1) ótima (2) boa (3) regular (4) ruim (5) péssima	[B26]
Em relação aos seus dentes:	
[B27] O(a) senhor(a) já arrancou algum dente, não contando com o dente siso? (1) sim (2) não	[B27]
[B28] O(a) senhor(a) está com alguma cárie ou buraco no dente neste momento? (1) sim (2) não (99) não sabe	[B28]
[B29] O(a) senhor(a) teve dor de dente nos últimos 30 dias? (1) sim (2) não (99) não sabe	[B29]
[B30] O(a) senhor(a) já foi ao dentista? (1) sim (2) não	[B30]
[B31] Quando foi a sua última ida ao dentista? (1) neste mês ou mês passado (2) há seis meses (3) ano passado (4) mais de 1 ano (88) não se aplica (99) não sabe	[B31]
[B32] Como o(a) senhor(a) percebe a saúde dos seus dentes? (1) ótima (2) boa (3) regular (4) ruim (5) péssima	[B32]
SECÃO C – HÁBITOS ALIMENTARES Com relação à alimentação da criança até os dois anos de vida:	
[C01] A criança foi amamentada? (1) sim (2) não (99) não sabe	[C01]
[C02] Por quanto tempo a criança foi amamentada? _____ meses (99) não sabe (88) não se aplica	[C02]
[C03] Quanto tempo a criança só mamou no peito? _____ meses (99) não sabe (88) não se aplica	[C03]

<p>[C04] Até os seis primeiros meses de vida quais dos itens abaixo foi utilizado na alimentação da criança?</p> <p>(1) leite de vaca (saco ou caixa) (2) leite em pó (Ninho, Molico, Elegê, outros) (3) fórmula infantil (Nan, Aptamil, Enfamil, Milupa, Nestogeno, Pregestimil, outros) (4) leite de soja (AptamilSoy, NanSoy, outros) (5) bebida de soja (Ades, Shefa, outros) (6) outros. Qual(is)? _____ (88) não se aplica</p>	[C04]
<p>[C05] Era utilizado algum tipo de farinha (Mucilon, Farinha Láctea, Neston, Maisena, farinha de mandioca) para complementar a mamadeira nos dois primeiros anos de vida?</p> <p>(1) sim (2) não (99) não sabe</p>	[C05]
<p>[C06] Era utilizado açúcar, mel ou melado para complementar a mamadeira da criança nos dois primeiros anos de vida?</p> <p>(1) sim (2) não (99) não sabe</p>	[C06]
<p>[C07] Com quantos meses foram introduzidas frutas na alimentação da criança? _____ meses (99) não sabe</p>	[C07]
<p>[C08] Com quantos meses foram introduzidos leite e derivados (iogurte, danoninho, achocolatado) na alimentação da criança? _____ meses</p>	[C08]
<p>[C09] Nos primeiros meses de vida, as frutas utilizadas na alimentação da criança eram:</p> <p>(1) frutas frescas (2) industrializadas (papinha pronta) (3) as duas</p>	[C09]
<p>[C10] Quais tipos de derivados de leite foram oferecidos para a criança nos dois primeiros anos de vida?</p> <p>(1) iogurte (2) petitsuisse (Danoninho) (3) leite fermentado (Yakult, Chamyto) (4) achocolatado (Nescau, Toddynho, Chocoleite, Ovomaltine) (5) outros Qual? _____ (99) não sabe (88) não se aplica</p>	[C10]
<p>[C11] Com quantos meses foram introduzidos alimentos salgados na alimentação da criança? _____ meses</p>	[C11]
<p>[C12] Dos alimentos abaixo quais foram oferecidos para a criança antes de ela completar 1 ano?</p> <p>(1) ovos (2) trigo (massa, pão, bolo) (3) soja (4) milho (5) peixe (6) frutos do mar (camarão, siri, lagosta) (88) não se aplica</p>	[C12]
No dia a dia como é a alimentação da criança?	
<p>[C13] A criança come bolacha recheada durante a semana?</p> <p>(1) sim (2) não</p>	[C13]
<p>[C14] Quantas vezes na semana a criança come bolacha recheada? _____ vezes (88) não se aplica</p>	[C14]
<p>[C15] A criança toma refrigerante durante a semana?</p> <p>(1) sim (2) não</p>	[C15]
<p>[C16] Quantas vezes na semana a criança toma refrigerante? _____ vezes (88) não se aplica</p>	[C16]
<p>[C17] A criança toma suco de caixinha ou de pacotinho (Tang, Clight) durante a semana?</p> <p>(1) sim</p>	[C17]

(2) não	
[C18] Quantas vezes na semana a criança toma suco de caixinha ou de pacotinho? _____ vezes (88) não se aplica	[C18]
[C19] A criança toma achocolatado e/ou leite com açúcar durante a semana? (1) sim (2) não	[C19]
[C20] Quantas vezes na semana a criança toma achocolatado e/ou leite com açúcar? _____ vezes (88) não se aplica	[C20]
[C21] A criança come bala/ chiclete/ pirulito/ chocolate durante a semana? (1) sim (2) não	[C21]
[C22] Quantas vezes na semana a criança come bala/ chiclete/ pirulito/ chocolate? _____ vezes (88) não se aplica	[C22]
SEÇÃO D – CONDIÇÕES RELACIONADAS AO NASCIMENTO: MÃE <i>Agora em relação à mãe da criança</i>	
[D01] Quantos anos a senhora tinha quando engravidou desta criança? _____ anos	[D01]
[D02] Qual a altura da senhora? _____ metro	[D02]
[D03] Quando a criança nasceu, a senhora tinha companheiro estável? <i>Caso a resposta seja negativa, pular para a questão [D05]</i> (1) sim (2) não (99) não sabe	[D03]
[D04] Quando a criança nasceu, há quanto tempo a senhora estava com companheiro estável? _____ anos (88) não se aplica	[D04]
[D05] Atualmente, a senhora tem companheiro estável? (1) sim (2) não	[D05]
[D06] Quanto tempo a senhora está com o companheiro atual? _____ anos (88) não se aplica	[D06]
[D07] Qual a cor/etnia da senhora? (1) branca (2) preta (3) parda (4) amarela (5) indígena	[D07]
[D08] A senhora teve catapora/varicela durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D08]
[D09] A senhora teve citomegalovírus durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D09]
[D10] A senhora teve toxoplasmose ou doença do gato durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D10]
[D11] A senhora teve sarampo durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D11]
[D12] A senhora teve rubéola durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D12]

[D13] A senhora teve sífilis durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D13]
[D14] A senhora teve tétano durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D14]
[D15] A senhora teve HIV/aids durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D15]
[D16] A senhora teve pneumonia durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D16]
[D17] A senhora teve corrimento vaginal que teve que tratar durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D17]
[D18] A senhora teve infecção urinária durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D18]
[D19] A senhora teve outras doenças durante a gravidez? (1) sim. Qual(is)? _____ (2) não (99) não sabe	[D19]
[D20] A senhora teve diabetes durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D20]
[D21] A senhora teve pressão alta durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D21]
[D22] A senhora teve doença do coração durante a gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D22]
[D23] A senhora consome bebida alcoólica? (1) sim (2) não	[D23]
[D24] Com que frequência a senhora consome bebida alcoólica? _____ vezes na semana (88) não se aplica	[D24]
[D25] A senhora consumiu bebida alcoólica na gravidez? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D25]
[D26] Com que frequência a senhora consumiu bebida alcoólica na gravidez? _____ vezes na semana (88) não se aplica	[D26]
[D27] A senhora fuma? (1) sim (2) não	[D27]
[D28] Quantos cigarros por dia a senhora fuma? _____ cigarros (88) não se aplica	[D28]
[D29] A senhora fumou durante a gravidez? (1) sim	[D29]

(2) não (99) não sabe	
[D30] Até quantos meses de gestação a senhora fumou? _____ meses (88) não se aplica (99) não sabe	[D30]
[D31] A senhora usou droga durante a gravidez? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [D33]</i> (1) sim (2) não (99) não sabe	[D31]
[D32] Em caso afirmativo, qual tipo de droga foi utilizado? (1) maconha (2) cocaína (3) crack (4) outros. Qual? _____ (88) não se aplica	[D32]
[D33] A senhora fez consultas de pré-natal? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D33]
[D34] Quantas consultas de pré-natal fez? _____ consultas (88) não se aplica (99) não sabe/não lembra	[D34]
[D35] A gravidez foi planejada? (1) sim (2) não (99) não sabe	[D35]
[D36] Quantos quilos a senhora engordou durante a gravidez? _____ quilos (99) não sabe	[D36]
[D37] Houve algum problema durante o parto? (1) sim. Qual? _____ (2) não (99) não sabe	[D37]
[D38] Quantas gestações (gravidez) a senhora teve? _____ gestações (99) não sabe	[D38]
[D39] Quantos filhos a senhora tem? _____ filhos (99) não sabe	[D39]
SEÇÃO E - ESTUDO DE DOENÇAS ALÉRGICAS (ISAAC)	
ASMA	
[E01] Alguma vez na vida, seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [E07]</i> (1) sim (2) não	[E01]
[E02] Nos dois primeiros anos de vida, seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)? (1) sim (2) não (99) não sabe (88) não se aplica	[E02]
[E03] Nos últimos 12 (doze) meses , seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)? (1) sim (2) não (88) não se aplica	[E03]
[E04] Nos últimos 12 (doze) meses , quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu(sua) filho(a) teve? (1) nenhuma crise (2) 1 a 3 crises (3) 4 a 12 crises (4) mais de 12 crises (88) não se aplica	[E04]

[E05] Nos últimos 12 (doze) meses , com que frequência seu(sua) filho(a) teve seu sono perturbado por chiado no peito? (1) nunca acordou com chiado (2) menos de 1 noite por semana (3) uma ou mais noites por semana (88) não se aplica	[E05]
[E06] Nos últimos 12 (doze) meses , o chiado foi tão forte a ponto de impedir que seu(sua) filho(a) conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração? (1) sim (2) não (88) não se aplica	[E06]
[E07] Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve asma? (1) sim (2) não	[E07]
[E08] Nos últimos 12 (doze) meses , seu(sua) filho(a) teve chiado no peito após exercícios físicos? (1) sim (2) não	[E08]
[E09] Nos últimos 12 (doze) meses , seu(sua) filho(a) teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória? (1) sim (2) não	[E09]
[E10] Nos últimos 12 (doze) meses , seu(sua) filho(a) teve falta de ar, sem estar gripado ou com infecção respiratória? (1) sim (2) não	[E10]
[E11] Caso seu(sua) filho(a) tenha chiado no peito, durante uma crise a bombinha ou a nebulização aliviou rapidamente os sintomas? (1) sim (2) não (88) não se aplica	[E11]
[E12] Nos últimos 12 (doze) meses , quantas vezes o(a) senhor(a) levou seu(sua) filho(a) ao médico devido ao chiado no peito ou outros sintomas de asma? _____ (88) não se aplica	[E12]
[E13] Nos últimos 12 (doze) meses , o médico prescreveu corticóide para seu(sua) filho(a), por causa da asma? (1) sim (2) não (99) não sabe	[E13]
RINITE	
[E14] Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [E20]</i> (1) sim (2) não	[E14]
[E15] Nos primeiros dois anos de vida, seu(sua) filho(a) teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado? (1) sim (2) não (99) não sabe (88) não se aplica	[E15]
[E16] Nos últimos 12 (doze) meses , seu(sua) filho(a) teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [E20]</i> (1) sim (2) não (88) não se aplica	[E16]
[E17] Nos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal do seu(sua) filho(a) foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos? (1) sim	[E17]

(2) não (88) não se aplica	
[E18] Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal do seu(sua) filho(a) ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isso ocorreu) <i>Para o entrevistador: caso a resposta seja negativa em [E14] e [E15], preencher 88 nos itens [E18]</i>	
[A] janeiro (1) sim (2) não	[E18.A]
[B] fevereiro (1) sim (2) não	[E18.B]
[C] março (1) sim (2) não	[E18.C]
[D] abril (1) sim (2) não	[E18.D]
[E] maio (1) sim (2) não	[E18.E]
[F] junho (1) sim (2) não	[E18.F]
[G] julho (1) sim (2) não	[E18.G]
[H] agosto (1) sim (2) não	[E18.H]
[I] setembro (1) sim (2) não	[E18.I]
[J] outubro (1) sim (2) não	[E18.J]
[K] novembro (1) sim (2) não	[E18.K]
[L] dezembro (1) sim (2) não	[E18.L]
[E19] Nos últimos 12 (doze) meses , quantas vezes as atividades diárias do seu(sua) filho(a) foram atrapalhadas por esse problema nasal? (1) nada (2) um pouco (3) moderado (4) muito (88) não se aplica	[E19]
[E20] Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve rinite? (1) sim (2) não	[E20]
ECZEMA	
[E21] Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [E28]</i> (1) sim (2) não	[E21]
[E22] Nos primeiros dois anos de vida, seu(sua) filho(a) teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?	[E22]

(1) sim (2) não (99) não sabe (88) não se aplica	
[E23] Nos últimos 12 (doze) meses , seu(sua) filho (a) teve essas manchas na pele (eczema)? (1) sim (2) não (88) não se aplica	[E23]
[E24] Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos do seu (sua) filho(a)? (1) sim (2) não (88) não se aplica	[E24]
[E25] Com que idade essas manchas na pele (eczema) apareceram pela primeira vez no seu(sua) filho(a)? (1) menos de 2 anos (2) entre 2 e 4 anos (3) 5 anos ou mais (88) não se aplica	[E25]
[E26] Alguma vez estas manchas com coceira (eczema) do seu(sua) filho(a) desapareceram completamente nos últimos 12 meses? (1) sim (2) não (88) não se aplica	[E26]
[E27] Nos últimos 12 (doze) meses , quantas vezes, aproximadamente, seu(sua) filho(a) ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele? (1) nunca nos últimos 12 meses (2) menos de 1 noite por semana (3) uma ou mais noites por semana (88) não se aplica	[E27]
[E28] Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve eczema? (1) sim (2) não	[E28]
SEÇÃO F – AMBIENTE DOMICILIAR <i>Condições do ambiente domiciliar</i>	
[F01] Quando estava grávida, a senhora tinha cachorro dentro de casa? (1) sim (2) não (99) não sabe	[F01]
[F02] Quando estava grávida, a senhora tinha gato dentro de casa? (1) sim (2) não (99) não sabe	[F02]
[F03] Quando estava grávida, a senhora tinha pássaro dentro de casa? (1) sim (2) não (99) não sabe	[F03]
[F04] Quando estava grávida, a senhora tinha outros animais com pelo dentro de casa? (1) sim (2) não (99) não sabe	[F04]
[F05] Alguém fuma dentro da casa da criança? (1) sim (2) não	[F05]
[F06] No quarto em que a criança dorme tem mofo ou umidade no teto ou nas paredes? (1) sim (2) não	[F06]
[F07] O quarto em que a criança dorme possui ar condicionado?	[F07]

(1) sim (2) não	
[F08] Qual é o tipo de fogão da casa da criança? (1) elétrico (2) gás (3) carvão ou lenha (4) outro. Qual?	[F08]
[F09] No quarto em que a criança dorme tem carpet ou tapete? (1) sim (2) não	[F09]
[F10] No quarto em que a criança dorme tem cortina? (1) sim (2) não	[F10]
[F11] A criança tem bicho de pelúcia no quarto? (1) sim (2) não	[F11]
[F12] A criança usa travesseiro de pena? (1) sim (2) não (99) não sabe	[F12]
[F13] A criança convive com animais de pelo ou pena (cachorro, gato, pássaro) dentro de casa? (1) sim (2) não	[F13]
[F14] A criança frequentou creche? (1) sim (2) não	[F14]
[F15] Desde que idade a criança frequenta a creche/escola? _____ meses (88) não se aplica	[F15]
SEÇÃO G – CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS Com relação às condições socioeconômicas da família:	
[G01] Há quanto tempo a criança está morando no município de Palhoça? _____ anos	[G01]
[G02] Qual a ocupação do pai/padrasto da criança quando ela nasceu? (1) empregado formal (com carteira assinada/autônomo/contrato/concurso) (2) empregado informal (sem carteira assinada, “bico”) (3) desempregado (4) encostado (perícia médica) (5) aposentado (99) não sabe	[G02]
[G03] Atualmente, qual a ocupação do pai ou padrasto da criança? (1) empregado formal (com carteira assinada/autônomo/contrato/concurso) (2) empregado informal (sem carteira assinada, “bico”) (3) desempregado (4) encostado (perícia médica) (5) aposentado (99) não sabe	[G03]
[G04] Qual a ocupação da senhora quando a criança nasceu? (1) empregado formal (com carteira assinada/autônomo/contrato/concurso) (2) empregado informal (sem carteira assinada, “bico”) (3) desempregado (4) encostado (perícia médica) (5) aposentado (6) do lar (99) não sabe	[G04]
[G05] Atualmente, qual a ocupação da senhora ? (1) empregado formal (com carteira assinada/autônomo/contrato/concurso) (2) empregado informal (sem carteira assinada, “bico”) (3) desempregado (4) encostado (perícia médica)	[G05]

(5) aposentado (6) do lar (99) não sabe	
[G06] A senhora trabalhou durante a gestação? <i>Em caso de resposta negativa, pular para a questão [G08]</i> (1) sim (2) não (99) não sabe	[G06]
[G07] Até quantos meses de gestação a senhora trabalhou? _____ meses (88) não se aplica	[G07]
[G08] Em média, qual o valor da renda da família da criança? R\$ _____ <i>Somar todas as rendas dos moradores da casa.</i>	[G08]
[G09] A família da criança recebe o Bolsa Família? (1) sim (2) não (99) não sabe	[G09]
[G10] Quando a criança nasceu, quantos anos completos o pai/padrasto tinha estudado? _____ anos de estudo completos (99) não sabe	[G10]
[G11] Atualmente, quantos anos completos o pai/padrasto da criança estudou? _____ anos de estudo completos (99) não sabe	[G11]
[G12] Quando a criança nasceu, quantos anos completos a senhora tinha estudado? _____ anos de estudo completos (99) não sabe	[G12]
[G13] Atualmente, quantos anos completos a senhora estudou? _____ anos de estudo completos (99) não sabe	[G13]
[G14] Atualmente, a casa em que a criança mora é: (1) própria (2) alugada (3) da família (99) não sabe	[G14]
[G15] Quando a criança nasceu, a casa dos pais era: (1) própria (2) alugada (3) da família (99) não sabe	[G15]
[G16] Qual o número de cômodos (excluindo os banheiros, varandas e garagem) na casa da criança atualmente? _____	[G16]
[G17] Qual é o tipo de moradia da família da criança? (1) alvenaria (2) madeira (3) mista (4) outro. Qual? _____	[G17]
[G18] Existe coleta regular de lixo na rua em que a criança mora? (1) sim (2) não (99) não sabe	[G18]
[G19] De onde vem a água da casa em que a criança mora? (1) rede (SAMAE) (2) poço (3) morro (4) outros. Qual? _____ (99) não sabe	[G19]
[G20] Para onde vai o esgoto da casa em que a criança mora? (1) rede de esgoto (2) fossa (3) céu aberto (4) outro. Qual? _____	[G20]

(99) não sabe	
[G21] Qual é o número de banheiros na casa em que a criança mora? _____	[G21]
[G22] Onde está localizado o banheiro na casa em que a criança mora? (1) dentro de casa (2) fora de casa (pátio) (3) ambos	[G22]
[G23] Quando a criança nasceu, havia quantos moradores na casa? _____	[G23]
[G24] Atualmente, qual o número de moradores na casa? (contando com a criança) _____	[G24]
[G25] Quantos adultos moram na casa com a criança? _____	[G25]
[G26] Quantos irmãos a criança tem? _____	[G26]
[G27] Quantas crianças e adolescentes moram na casa da criança? (contando com a criança) _____ <i>OBS: adolescentes tem entre 10 a 19 anos de idade (OMS)</i>	[G27]
SEÇÃO H – CONDIÇÕES RELACIONADAS AO NASCIMENTO: CRIANÇA CARTEIRA DE SAÚDE	
<i>Para responder algumas das questões seguintes será necessário ter em mãos a carteira de saúde da criança</i>	
[H01] Qual a data de nascimento da criança _____/_____/_____	[H01]
[H02] Qual o sexo da criança? (1) masculino (2) feminino	[H02]
[H03] Qual a etnia/cor da criança? (1) branco (2) preto (3) pardo (4) amarelo (5) indígena	[H03]
[H04] Peso da criança ao nascer: _____ gramas (99) não sabe	[H04]
[H05] Comprimento da criança ao nascer: _____centímetros (99) não sabe	[H05]
[H06] Índice de APGAR 1º minuto: _____ (99) não sabe	[H06]
[H07] Índice de APGAR 5º minuto: _____ (99) não sabe	[H07]
[H08] Perímetro cefálico (PC) ao nascer: _____ centímetros (99) não sabe	[H08]
[H09] Qual era a idade gestacional da mãe quando a criança nasceu? _____ semanas (99) não sabe	[H09]
[H10] A criança nasceu por parto: (1) normal/vaginal (2) cesárea (3) fórceps (99) não sabe	[H10]
[H11] Onde foi realizado o parto? (1) hospital/maternidade (2) casa (3) outros (99) não sabe	[H11]
[H12] Qual a ordem do nascimento da criança em relação ao irmão mais velho? _____º (99) não sabe	[H12]
[H13] A criança nasceu com alguma anomalia congênita/ deformidade/ má formação/ defeito? (1) sim Qual? _____ (2) não	[H13]
[H14] O recém nascido foi internado até os primeiros 29 dias de vida?	[H14]

[I05] Gosta de desenhar, pintar ou ver revistas sempre 1 quase sempre 2 tanto faz 3	OU	Não se interessa por pintar, desenhar ou ver revista quase sempre 4 sempre 5	[I05]
[I06] Prefere brincar na rua, no pátio sempre 1 quase sempre 2 tanto faz 3	OU	Prefere brincar dentro de casa ou da escola quase sempre 4 sempre 5	[I06]
[I07] É menos ativa fisicamente em relação às crianças de sua idade sempre 1 quase sempre 2 tanto faz 3	OU	É mais ativa fisicamente em relação às crianças de sua idade quase sempre 4 sempre 5	[I07]

Muito obrigada pela atenção! O(a) senhor(a) nos ajudou bastante!

APÊNDICE C - Produção científica publicada durante o Doutorado

RELATO DE CASO



Reabilitação pulmonar em longo prazo na doença pulmonar obstrutiva crônica

Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease

Cintia Laura Pereira de Araujo^{1,2,3}, Manuela Karloh^{1,4}, Karoliny dos Santos^{1,3}, Cardine Martins dos Reis^{1,3}, Anamaria Fleig Mayer^{1,3,5}

¹Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte da Universidade do Estado de Santa Catarina (UEDESC) – Florianópolis (SC), Brasil.

²Curso de Especialização em Fisioterapia Cardiorespiratória da Faculdade Inspirar (FI) – Curitiba (PR), Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte da UEDESC – Florianópolis (SC), Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) – Florianópolis (SC), Brasil.

⁵Departamento de Fisioterapia do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte da UEDESC – Florianópolis (SC), Brasil.

DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v39i1.246>

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) prejudica o estado funcional, com conseqüente limitação das atividades de vida diária (AVD). Este estudo teve como objetivo investigar o efeito de um programa de reabilitação pulmonar (RP), em longo prazo, no estado funcional, na dispnéia e no índice BODE em pacientes com DPOC. **Relato de caso:** Trata-se de um estudo retrospectivo e documental, com análise dos prontuários de cinco pacientes participantes de um programa de RP por um ano. Destes prontuários foram coletados dados referentes às avaliações: espirometria, índice de massa corporal (IMC), escalas *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL) e *Medical Research Council* (MRC) e teste de caminhada de seis minutos (TC6min). Após um ano participando do programa de exercício físico, a maioria dos pacientes apresentou maior capacidade funcional, menor dispnéia e redução no risco de mortalidade. **Conclusão:** Um ano de RP parece ter função de manutenção da melhora da capacidade funcional de pacientes com DPOC obtida após 24 sessões de treinamento.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crônica; exercício; tolerância ao exercício; atividades cotidianas; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) impairs the functional status with consequent impairment of the activities of daily living (ADL). This study aimed to investigate the effect of a long term pulmonary rehabilitation (PR) on the functional status, dyspnea and on the BODE index in patients with COPD. **Case report:** This is a retrospective and descriptive study. The records of five patients that participated in a year PR program were analyzed. Assessments about spirometry, body mass index (BMI), London Chest Activity of Daily Living (LCADL) and Medical Research Council (MRC) scales and six-minute walking test (6MWT) were collected. After a year participating in the PR program, most patients improved their functional capacity, dyspnea and reduced the risk of mortality. **Conclusion:** A year of PR seemed to maintain the improvement in functional capacity obtained after 24 training sessions in patients with COPD.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; exercise; exercise tolerance; activities of daily living; mortality.

Recebido em: 26/09/2013

Revisado em: 18/12/2013

Aprovado em: 20/12/2013

Endereço para correspondência

Anamaria Fleig Mayer – Rua Paschoal Simone, 358 – Coqueiros – CEP: 88080-350 – Florianópolis (SC), Brasil – E-mail: anafmayer@terra.com.br

Fonte de financiamento: UEDESC.

Conflito de interesses: nada a declarar.



Relationship between the functional status constructs and quality of life in COPD

Relação entre dimensões do estado funcional e qualidade de vida na DPOC

**Karoliny dos Santos^[a], Manuela Karloh^[b], Cintia Laura Pereira de Araujo^[c],
Andreza Brognoli D'Aquino^[d], Anamaria Fleig Mayer^[e]**

^[a] MSc candidate, Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Florianópolis, SC - Brazil, e-mail: fisio.karoliny@gmail.com

^[b] MSc, professor, Universidade do Estado de Santa Catarina, Departamento de Fisioterapia, Florianópolis, SC - Brazil, e-mail: manukarloh@gmail.com

^[c] MSc, Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Florianópolis, SC - Brazil, e-mail: cintia_lpa@yahoo.com.br

^[d] Graduate, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, SC - Brazil, e-mail: dezzadaquino@globo.com

^[e] PhD, professor, Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Florianópolis, SC - Brazil, e-mail: anafmayer@udesc.br

Abstract

Introduction: Functional status is an important component of health related quality of life (QOL) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However there is a lack of studies aiming to evaluate the association between QOL and the different methods for assessing patient's limitation to perform ADL. **Objectives:** To investigate the association between QOL and functional status, measured by four different instruments: London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL), six-minute walking test (6MWT), Glittre ADL-test (TGlittre) and assessment of physical activities in daily living (PADL). **Methods:** Twenty-three patients with COPD, GOLD 2 to 4, were submitted to the following evaluations: spirometry, the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), LCADL, 6MWT, TGlittre and assessment of PADL. Pearson or Spearman correlation coefficients were used to verify the association between the variables. **Results:** It was observed correlation between all domains of the SGRQ and the 6MWT, between TGlittre and 'leisure' domain of LCADL; and between the domain 'activity' of the SGRQ with the total score of LCADL ($r = 0.53$), LCADL% ($r =$

DOI: 10.590/1809-2950/12836522022015

Relationship between the functional capacity and perception of limitation on activities of daily life of patients with COPD

Relação entre a capacidade funcional e a percepção de limitação em atividades de vida diária de pacientes com DPOC

Relación entre la capacidad funcional y la percepción de la limitación en las actividades diarias de los pacientes con EPOC

Aline Almeida Gulart^{1,2}, Karoliny dos Santos^{1,2}, Anelise Bauer Munari^{1,3}, Manuela Karloh¹, Katerine Christine Cani^{1,2}, Anamaria Fleig Mayer^{1,2,4}

ABSTRACT | The aim of this study was to investigate whether there is a correlation between functional capacity and the perception of limitation for activities of daily living (ADL) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thirty patients underwent anthropometric assessment, spirometry, the London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL), the six minute walk test (6mWT) and the Glittre-ALD test (TGlittre). The normality of the data was tested using the Shapiro-Wilk test. To verify correlation between variables, the Spearman correlation coefficient was used. A simple linear regression and stepwise multiple linear regression were applied, using the percentage of LCADL (LCADL_{%total}) as dependent variable and the tests (TGlittre and 6mWT) as independents. The TGlittre correlated moderately with LCADL_{%total} ($r=0.58$, $p<0.05$) and with the LCADL domain "self care" ($r=0.45$, $p<0.05$) and "leisure" ($r=0.54$, $p<0.05$). The LCADL_{%total} and its domain "leisure" showed moderate and weak negative correlation with the 6mWT ($r=-0.45$ and $r=-0.53$, $p<0.05$, respectively), while the "self care" domain did not correlate with 6mWT. The variability of the TGlittre was able to explain 44% of the variability of the LCADL_{%total} ($p<0.01$), while 6mWT explained only 17% of the LCADL_{%total} ($p<0.05$). In the multiple linear

regression model, only the TGlittre was selected as LCADL_{%total} predictor ($R^2=0.44$; $p<0.01$). Therefore, both the 6mWT and TGlittre reflect ADL limitations perceived and reported by patients with COPD. However, TGlittre seems to be more sensitive to reflect the self-perception of functional impairment in those patients.

Keywords | Pulmonary Disease; Chronic Obstructive; Activities of Daily Living; Outcome Assessment (Health Care).

RESUMO | O objetivo deste estudo foi verificar se há correlação entre a capacidade funcional e a percepção da limitação em atividades de vida diária (AVDs) de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Trinta pacientes com DPOC foram submetidos a: avaliação antropométrica, espirometria, escala London Chest Activity of Daily Living (LCADL), teste de caminhada de seis minutos (TC6min) e teste de AVD-Glittre (TGlittre). A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para verificar a existência de correlação entre as variáveis, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman. Uma regressão linear simples e uma regressão linear múltipla stepwise foram aplicadas utilizando-se o percentual da escala LCADL (LCADL_{%total}) como variável dependente e os testes

Study conducted at Universidade do Estado de Santa Catarina's Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID) – Florianópolis (SC), Brazil.

¹Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar (NuReab), Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brazil.

²Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brazil.

³Curso de Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brazil.

⁴Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brazil.

Mailing address: Anamaria Fleig Mayer – Rua Pascoal Simone, 358, Coqueiros – CEP: 88080-350 – Florianópolis (SC), Brazil. E-mail: anamaria.mayer@udesc.br
Phone number: +55 48 3321 8608 - Presentation: Dec. 2015 – Accepted for publication: May 2015 – Financing sources: none – Conflict of interest: nothing to declare – Study presented at the VII Congresso Sul Brasileiro de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva – 2013, Porto Alegre (RS), Brazil – Approval of the Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos – Protocol no. 222/2011.

Relação entre força muscular periférica e respiratória e qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Relationship between peripheral and respiratory muscle strength and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Karoliny dos Santos¹, Manuela Karloh², Aline A. Gultart¹, Anelise B. Munari³, Anamaria F. Mayer⁴

RESUMO

Modelo do estudo: Estudo transversal. **Objetivo:** Investigar se existe associação entre qualidade de vida relacionada à saúde e força muscular periférica e respiratória em pacientes com DPOC, bem como investigar se há diferença no comprometimento da qualidade de vida de pacientes com e sem fraqueza muscular. **Metodologia:** Vinte pacientes foram submetidos à avaliação antropométrica, função pulmonar, aplicação do Questionário do Hospital *Saint George* na Doença Respiratória (SGRQ) e avaliação de força de músculos respiratórios, de preensão palmar e quadríceps. Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade dos dados e coeficiente de correlação de Pearson para testar a correlação dos domínios e do escore total do SGRQ (SGRQ_{total}) com a força muscular periférica e respiratória e seus percentuais do previsto (%prev). Para comparar o domínio "impacto" entre os subgrupos de força de quadríceps, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney. O teste *t* para amostras independentes foi utilizado para comparar os demais escores de qualidade de vida entre os subgrupos. **Resultados:** Verificou-se moderada correlação do SGRQ_{total} e dos domínios "atividades" e "impacto" com o %prev da força de quadríceps ($r=-0,51$; $r=-0,52$ e $r=-0,46$, respectivamente). O domínio "atividades" também correlacionou-se com o valor absoluto da força de quadríceps ($r=-0,44$) enquanto o %prev da pressão expiratória máxima apresentou correlação com o SGRQ_{total} ($r=-0,45$) e com o domínio "impacto" ($r=-0,49$). **Conclusões:** A força de quadríceps e de músculos expiratórios é capaz de refletir o impacto que a limitação das atividades de vida diária exerce sobre a qualidade de vida de pacientes com DPOC.

Palavras-Chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Qualidade de Vida. Força Muscular. Atividades Cotidianas.

1. Mestre. Programa de Pós Graduação em Fisioterapia. Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar (NuReab), Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)
2. Mestre. Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano. NuReab. CEFID. UDESC.
3. Mestranda, Programa de Pós Graduação em Fisioterapia. NuReab. CEFID. UDESC.
4. Doutora, Docente permanente do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia. NuReab. CEFID. UDESC.

Correspondência:
Anamaria Fleig Mayer
Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar / UDESC
Rua Pascoal Simone, 358,
CEP: 88080-350, Florianópolis, Brasil.
anamaria.mayer@udesc.br

Artigo recebido em 02/07/2014
Aprovado para publicação em 08/12/2014

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA

ANAMARIA FLEIG MAYER
MANUELA KARLOH
KAROLINY DOS SANTOS
ALINE ALMEIDA GULART

■ INTRODUÇÃO

A limitação física para a execução de atividades de vida diária (AVDs) é um achado comum em pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas. Em virtude das manifestações dessas doenças, os pacientes costumam relatar dispneia e fadiga desproporcionais ao nível de esforço ao realizarem as suas AVDs. Além disso, habitualmente são mais inativos e apresentam níveis de movimentação reduzida em AVDs, quando comparados com indivíduos saudáveis.¹

Uma vez que esses pacientes se encontram limitados em suas atividades, é essencial avaliá-los minuciosamente, a fim de que se possa conhecer qual o nível de comprometimento funcional e quais atividades desencadeiam os sintomas que causam limitação para, assim, posteriormente, adaptar essas atividades às suas necessidades, de modo a promover melhor qualidade de vida.

Atualmente, a busca por métodos simples e de fácil aplicação na prática clínica para avaliar a limitação funcional tem ganhado destaque, uma vez que avaliações realizadas em laboratórios não estão ao alcance da maioria dos profissionais e, muitas vezes, não mimetizam fielmente as situações da vida real.

Instrumentos de avaliação que exploram dimensões específicas das AVDs mostram-se fiéis e úteis na avaliação da limitação funcional em decorrência do agravamento das doenças. Dentre os instrumentos destinados à avaliação funcional, podem ser citados:

- as escalas e os questionários;
- os testes clínicos de campo;
- a quantificação objetiva com emprego de sensores de movimento.

No Volume 1 deste Ciclo do PROFISIO foi apresentado um dos testes clínicos de campo mais empregados na prática clínica, o Teste da Caminhada de Seis Minutos (TC6min), assim como o emprego de sensores de movimento (pedômetros e acelerômetros), ambos contemplados no artigo Avaliação da Atividade Física na Vida Diária. Neste texto, será abordado o emprego dos demais instrumentos de avaliação das AVDs de pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas, enfatizando suas principais características, modos de aplicação e formas de interpretação.

<http://dx.doi.org/10.1590/1678-98652016000500002>

ORIGINAL | ORIGINAL

Nutritional status and its relationship with different dimensions of functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Estado nutricional e sua relação com diferentes dimensões do estado funcional em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Fernanda Rodrigues FONSECA¹
Manuela KARLOH¹
Cintia Laura Pereira de ARAUJO¹
Karoliny dos SANTOS¹
Anamaria Fleig MAYER¹

ABSTRACT

Objective

To investigate whether there is a relationship between nutritional status and limitations in activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Methods

A cross sectional study was conducted from July to December 2011 in *Santa Catarina*. Seventeen chronic obstructive pulmonary disease patients [age (years) = 67 ± 8 ; forced expiratory volume in one second (% of the predicted value) = 38.6 ± 16.1 ; body mass index (kg/m^2) = 24.7 ± 5.4] underwent the assessments: pulmonary function (spirometry); functional status (London Chest Activity of Daily Living scale, physical activities in daily life, and Glittre ADL-Test; nutritional status (anthropometry and dual-energy X-Ray absorptiometry).

Results

The total score of the London Chest Activity of Daily Living scale correlated with fat-free mass ($r = -0.50$; $p = 0.04$) and lean mass ($r = -0.50$; $p = 0.04$). The lying time in physical activities in daily life correlated with bone mineral content ($r = -0.50$; $p = 0.04$). Nutritional status was not correlated with time spent on Glittre ADL-test.

¹ Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar. R. Pascoal Simone, 358, Coqueiros, 88080-350, Florianópolis, SC, Brasil. *Correspondência para/Correspondence to:* AF MAYER. E-mail: <annafmayer@gmail.com>.

Função pulmonar e capacidade funcional de usuários de drogas ilícitas em processo de desintoxicação

Pulmonary function and functional capacity of illicit drug users in detoxification process

Marina Palú¹, Karoliny dos Santos², Janaína Cristina Scalco¹, Katerine Cristhine Cani¹, Jefferson Jovelino Amaral dos Santos³

RESUMO

Importância do problema: O uso de substâncias psicoativas representa um problema de saúde pública, gerando complicações que vão além do social. **Objetivo:** Investigar a função pulmonar e a capacidade funcional de dependentes químicos internados em um centro de reabilitação. **Métodos:** Relato de casos de 13 homens (24 ± 2,9 anos), dependentes químicos, em regime de internação e tempo de abstinência de até nove meses, submetidos a entrevista sociodemográfica, espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6min.). **Resultados:** No TC6min., percorreram em média 129% da distância prevista e a função pulmonar não se apresentou comprometida. A maioria iniciou o uso dessas substâncias na adolescência, apresentavam o uso combinado de substâncias e histórico familiar para o consumo de substâncias psicoativas e álcool. **Comentários:** Os achados sugerem que o uso de substâncias psicoativas ilícitas por um período inferior a vinte anos, não altera a função pulmonar e a capacidade funcional.

Palavras-chave: Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias. Dependentes Químicos. Testes de Função Respiratória. Exercício.

ABSTRACT

Importance of the problem: The use of psychoactive substances represents a public health problem, causing complications that go beyond the social. **Aim:** Investigate the pulmonary function and functional capacity of drug addicts admitted to a rehabilitation center. **Methods:** Case reports with 13 men (24 ± 2.9 years), drug users and abstinence time of up to nine months, perform a protocol consisting of sociodemographic interview, spirometry and six minute walk test. **Results:** In the six-minute walk test, traveled on average 129% of the scheduled distance and pulmonary function showed no impairment. The majority began substance use in adolescence; in addition, presented the combined substance use and family history of consumption of psychoactive substances and alcohol. **Comments:** The findings suggest that the use of illegal drugs for less in twenty years does not alter pulmonary function and functional capacity.

Key-words: Substance-Related Disorders. Drug Users. Respiratory Function Tests. Exercise.

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) – Florianópolis (SC), Brasil.
2. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) – Palhoça (SC), Brasil.
3. Pós-Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal. Professor Titular do Curso de Fisioterapia, Universidade Paranaense (UNIPAR), Toledo, (PR), Brasil.

Correspondencia
Marina Palú
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC)
Rua Paschoal Simone, 358.
CEP 88080-700 - Florianópolis, SC, Brasil.

Recebido em 25/08/2014
Aprovado em 31/08/2015

LETTER TO EDITOR

Diagnosis of asthma: the challenge goes on

Karoliny dos Santos, MD, Maicon Roberto Kwiecinski, PhD, and Jane da Silva, PhD

Postgraduation Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, Santa Catarina, Brazil

Recently, Löwhagen has published a very interesting review article in the *Journal of Asthma* [1]. The author introduces 8 new theories related to inflammation, hyper responsiveness, obstruction and symptoms of asthma. Moreover, Löwhagen highlights some actions that represent advances for the diagnostic investigation [1]. All theories are very relevant. However, we would like to emphasize some aspects corresponding to theory 4. The issue addressed by theory 4 is the patient's inability to make adequate forced expirations, a fundamental requirement to perform spirometry. This is very possibly a big challenge for clinicians because it involves in general extreme age groups like preschool children and elderly. Although spirometry is one of the most useful tools for asthma investigation [2], when it is not performed properly, it becomes meaningless. This is not uncommon.

So, how is it possible to do the diagnosis of asthma in patients unable to perform a proper spirometry? Löwhagen suggests that in these cases, spirometry should be supplemented by non-effort-demanding methods, such as body plethysmography or impulse oscillometry (IOS) [1]. It is tempting to look favourably upon IOS as an additional or alternative test for spirometry. IOS is a simple method, which demands minimal collaboration and allows an evaluation of pulmonary function through the resistance and reactance of airways [3]. Moreover, IOS can detect alterations in small airways [4], suggesting its utility for diagnosing mild asthma. Mild asthma cases are surely the most frequently underdiagnosed ones. But, how accurate is IOS at recognizing asthma? Apparently, this question has no clear answer yet. We have been reviewing literature systematically in these past years and what we have observed is that the studies are very heterogeneous, either in terms of methods or data of sensitivity and specificity. Some diagnostic endpoints, like the positive and negative predictive values have not been

Keywords

Diagnostics, letter to editor, epidemiology, management/control, mechanisms

History

Received 1 June 2015
Accepted 5 June 2015
Published online 24 August 2015

well explored. Although IOS has been determined to be pointed as a method of distinguishing asthmatic from non-asthmatic patients, the evidence available regarding IOS accuracy is still poorly defined. A deeper knowledge about the diagnostic properties of IOS can reduce the amount of incorrect diagnoses and increase the success rate in treating asthma.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

1. Löwhagen O. Diagnosis of asthma – new theories. *J Asthma* 2015. [Epub ahead of print]. doi: 10.3109/02770903.2014.991971.
2. GINA (Global Initiative for Asthma). Global strategy for asthma management and prevention. 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org> [last accessed 3 Sept 2014].
3. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest* 2014;146:841–847.
4. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:671–678.

Correspondence: Dra. Jane da Silva, Postgraduation Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina, Av. Pedra Branca, 25, Cidade Universitária Pedra Branca, 88137-270, Palhoça, Santa Catarina, Brazil. Tel: +55 48 32791167. E-mail: janedasilva1808@gmail.com

Reproducibility of Ventilatory Parameters, Dynamic Hyperinflation, and Performance in the Glittre-ADL Test in COPD Patients

Karoliny dos Santos^{a,b}, Aline Almeida Gulart^{a,b}, Anelise Bauer Munari^{a,b}, Katerine Cristhine Cani^{a,b}, and Anamaria Fleig Mayer^{a,b}

^aNúcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Brazil;

^bPrograma de Pós Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Brazil

ABSTRACT

Background: This study aimed to investigate the reproducibility of the ventilatory parameters and dynamic hyperinflation (DH) induced by the Glittre ADL-test (TGlittre) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. **Methods:** Twenty-three patients with COPD underwent anthropometry, spirometry, TGlittre (TGlittre1 and TGlittre2) and pre- and post-test slow vital capacity. During the tests the ventilatory response was evaluated. **Results:** Regarding the TGlittre reproducibility, 87% of patients had a better performance in TGlittre2, and reduced on average 0.34 minute \pm 0.62 ($p = 0.01$) from TGlittre1 time to TGlittre2, showing a learning effect of 6.34%. The difference average between tests was correlated with the time spent in TGlittre1 ($r = -0.52$; $p < 0.05$). The TGlittre time was statistically reproducible (intraclass correlation coefficient = 0.97; $p < 0.001$). Final ventilation parameters and their variations presented low-to-high reproducibility, except respiratory rate. The DH was similar ($p > 0.05$) in both tests, with low reproducibility in percentage, while in liters it was not reproducible. **Conclusions:** The TGlittre time and ventilatory parameters are reproducible, while DH is variable in COPD patients. A 6–7% learning effect was shown, and it is recommended to perform two tests.

KEYWORDS

Pulmonary disease; chronic obstructive; reproducibility of results; activities of daily living; outcome assessment

Introduction

Ventilatory limitation is often the main cause of limitation to exercise and activities of daily living (ADLs) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (1). It is characterized by the low ventilatory reserve and reduced inspiratory reserve volume (1, 2). During exercise and increase in ventilatory demand there may be increased air trapping, with consequent reduction in inspiratory capacity (IC) (1). This phenomenon is known as dynamic hyperinflation (DH) and is usual in COPD patients (1, 2). This results in an increased sensation of dyspnea, causing patients to perform fewer physical ADLs compared to healthy individuals (3).

In patients with COPD, the functional status deterioration has a significant association with morbidity and mortality (4), as well as frequency of exacerbations and hospital admissions (5), therefore the evaluation of this outcome is an essential part of pulmonary rehabilitation programs (6). In this context, the Glittre-ADL test (TGlittre) was developed in order to assess limiting ADLs reported by patients with COPD: sit and rise from a chair, walk up and down stairs, weight-bearing arm movements, and walking. It is a valid, reproducible, and reliable test that is responsive to pulmonary rehabilitation programs; however, information about the test's learning effects are still contradictory (7, 8).

Skumlien et al. (7) found a learning effect of 7%, while Tufanin et al. (8) found no statistically significant differences in

performance time between two TGlittre with a 30-minute interval or between the physiological adjustments during the tests. Therefore, it is necessary to confirm whether the performance of only one TGlittre is sufficient to assess functional limitation in patients with COPD or if there is a learning effect that justifies conducting two tests. Furthermore, although Tufanin et al. (8) found no significant difference between the two TGlittre for variable minute ventilation (VE) and respiratory rate (RR), the reproducibility of additional ventilatory variables and DH during two tests has not been investigated. As DH is one of the main factors responsible for the dyspnea sensation during ADLs in patients with COPD (3), it is important to consider whether running a second test after a short rest period would induce a greater ventilatory demand and greater DH.

Thus, the aim of this study was to assess the reproducibility of the performance, the ventilatory response, and the DH of two TGlittre applied on the same day in patients with COPD.

Methods

Subjects

The study included patients with COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD 2–4]) (9) recruited from public hospitals and private clinics of the Greater Florianópolis area, Brazil. The inclusion criteria were as follows:

CONTACT Anamaria Fleig Mayer anamaria.mayer@udesc.br Physiotherapy Department; Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Rua Pascoal Simone, 358, 88080-350, Florianópolis, Brazil.

© 2016 Taylor & Francis

Ventilatory demand and dynamic hyperinflation induced during ADL-based tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients

Karoliny dos Santos^{1,2}, Aline A. Gulart^{1,2}, Anelise B. Munari^{1,2},
Manuela Karloh¹, Anamaria F. Mayer^{1,2}

ABSTRACT | Background: Airflow limitation frequently leads to the interruption of activities of daily living (ADL) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). These patients commonly show absence of ventilatory reserve, reduced inspiratory reserve volume, and dynamic hyperinflation (DH). **Objective:** To investigate ventilatory response and DH induced by three ADL-based protocols in COPD patients and compare them to healthy subjects. **Method:** Cross-sectional study. COPD group: 23 patients (65±6 years, FEV₁ 37.2±15.4%pred); control group: 14 healthy subjects (64±4 years) matched for age, sex, and body mass index. Both groups performed all three tests: Glittre-ADL test; an activity test that involved moving objects on a shelf (T_{SHELF}), and a modified shelf protocol isolating activity with upper limbs (T_{SHELF-M}). Ventilatory response and inspiratory capacity were evaluated. **Results:** Baseline ventilatory variables were similar between groups (p>0.05). The ventilatory demand increased and the inspiratory capacity decreased significantly at the end of the tests in the COPD group. Ventilatory demand and DH were higher (p<0.05) in the T_{SHELF} than in the T_{SHELF-M} in the COPD group (p<0.05). There were no differences in DH between the three tests in the control group (p>0.05) and ventilatory demand increased at the end of the tests (p<0.05) but to a lower extent than the COPD group. **Conclusion:** The T_{SHELF} induces similar ventilatory responses to the Glittre-ADL test in COPD patients with higher ventilatory demand and DH. In contrast, the ventilatory response was attenuated in the T_{SHELF-M}, suggesting that squatting and bending down during the Glittre-ADL test could trigger significant ventilatory overload.

Keywords: pulmonary disease; chronic obstructive; outcome assessment; activities of daily living; upper extremity; rehabilitation.

BULLET POINTS

- The Glittre-ADL test and the isolated shelf test cause similar ventilatory responses.
- The shelf test is probably the main cause of ventilatory overload during the Glittre-ADL test.
- Squatting and bending down could trigger ventilatory overload during the Glittre-ADL test.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Santos K, Gulart AA, Munari AB, Karloh M, Mayer AF. Ventilatory demand and dynamic hyperinflation induced during ADL-based tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Braz J Phys Ther.* 2016 Sept-Oct; 20(5):441-450. <http://dx.doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0170>

• Introduction

Ventilatory limitation is frequently the main cause of interruption of exercise¹ and activities of daily living (ADL)^{2,3} in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Their ventilation nears maximal ventilatory capacity during physical activities, while cardiovascular and other physiological functions stay below maximum capacity². Lack of ventilatory reserve, reduction in inspiratory reserve volume, and dynamic hyperinflation (DH) are commonly considered limiting factors during ADL in COPD patients^{2,4}. The ventilatory response pattern, however, seems to

be different between activities performed with lower and upper limbs^{5,6}. When performed under the same metabolic demand, activities with upper extremities reach higher pulmonary ventilation and the majority of patients develop DH⁷. Nevertheless, the contribution of upper limb tasks to the development of DH and consequent limitation during ADL in COPD patients remains unclear.

The Glittre-ADL test is a multiple-task test that assesses functional status related to ADL in stable⁸⁻¹¹ and hospitalized^{12,13} patients with respiratory disease.

¹Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC, Brazil

²Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID), UDESC, Florianópolis, SC, Brazil

Received: Oct. 01, 2015 Revised: Jan. 07, 2016 Accepted: Feb. 15, 2016

ORIGINAL ARTICLE

Preliminary stages of cross-cultural adaptation of the Brazilian Portuguese version of McMaster Family Assessment Device

Estágios preliminares da adaptação transcultural da versão brasileira do McMaster Family Assessment Device

Eliane Traibert¹, Karoliny dos Santos¹, Luciana Müller Carvalho², Jane da Silva¹, Jefferson Traibert¹

ABSTRACT

Objective: To carry out the preliminary stages of the cross-cultural adaptation of the Family Assessment Device (FAD) to Brazilian Portuguese language and examine its reliability.

Methods: The translation and cross-cultural adaptation of the FAD were developed according to the methods internationally recommended. The resulting product was applied to 80 individuals who completed the questionnaire on two different occasions, seven days apart. Internal consistency was obtained through Cronbach's alpha, and reliability was estimated by using the Bland and Altman method. **Results:** The internal consistency obtained was very good (Cronbach's alpha = 0.910). The mean differences of FAD dimensions found in the Bland and Altman test were the following: -0.21 (Problem Solving); -0.32 (Communication); -0.17 (Roles); 0.2 (Affective Responsiveness); -0.27 (Affective Involvement); -0.08 (Behavior Control); -0.02 (General Functioning).

Conclusion: The processes of translation and cross-cultural adaptation were successful. Assessment of the structural validity and external construct validity is recommended for the improvement of the Brazilian version.

Keywords

Family relations, validation studies, translations, Brazil.

RESUMO

Objetivo: Proceder as fases preliminares da adaptação transcultural do Family Assessment Device (FAD) para o português falado no Brasil e analisar sua confiabilidade. **Métodos:** A tradução e a adaptação transcultural do FAD foram realizadas de acordo com métodos internacionalmente recomendados. A versão brasileira foi aplicada em 80 indivíduos que completaram o questionário em duas ocasiões distintas, com intervalo de sete dias. A consistência interna foi avaliada pelo alfa de Cronbach e a reprodutibilidade foi estimada utilizando o método de Bland-Altman. **Resultados:** A consistência interna obtida foi muito boa (alfa de Cronbach = 0,910). A média das diferenças das dimensões do FAD encontradas no teste de Bland-Altman foi a seguinte: -0,21 (Resolução de Problemas); -0,32 (Comunicação); -0,17 (Papéis); 0,2 (Resposta Afetiva); -0,27 (Envolvimento Afetivo); -0,08 (Controle do Comportamento); -0,02 (Funcionamento Geral). **Conclusão:** Os processos de tradução e adaptação transcultural foram bem-sucedidos. A aferição da validade de conteúdo é recomendada para o aprimoramento da versão proposta.

Palavras-chave

Relações familiares, estudos de validação, traduções, Brasil.

Received in
10/20/2015
Approved in
6/23/2016

DOI: 10.1590/0047-2085000000125

1 University of Southern Santa Catarina at Palhoça, Postgraduate Program in Health Sciences.
2 University of Southern Santa Catarina at Palhoça, School of Medicine.

Address for correspondence: Jefferson Traibert
Av. Pedra Branca, 25
Cidade Universitária Pedra Branca
88137-270 – Palhoça, SC, Brazil
E-mail: jefferson.traibert@gmail.com
Telephone: (+55 48) 3279-1167
Fax: (+55 48) 3621-3363

BRIEF REPORT

Glittre-ADL Multiple Tasks Induce Similar Dynamic Hyperinflation With Different Metabolic and Ventilatory Demands in Patients With COPD

Aline Almeida Gulart, MSc; Anelise Bauer Munari, PT; Caroline Tressoldi; Karoliny dos Santos, MSc; Manuela Karloh, PhD; Anamaria Fleig Mayer, PhD

- **PURPOSE:** This cross-sectional study compared the physiological responses and dynamic hyperinflation (DH) of the Glittre-ADL test (TGlittre) and its specific tasks in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
- **METHODS:** Thirty patients with COPD performed the TGlittre. The individual tasks included stand up and sit down (T_{SS}); climb up and down stairs (T_{STAIRS}); walk on a flat surface (T_{WALK}); and move objects onto and off a shelf (T_{SHELF}). While performing these tasks, the physiological responses were evaluated and inspiratory capacity measured before and immediately after the tests.
- **RESULTS:** All physiological variables and inspiratory capacity were different at the end of the TGlittre and its tasks compared with baseline ($P < .05$). For most of the physiological variables, there were no significant differences between T_{SHELF} and T_{WALK} ($P > .05$), which were the tasks with the greatest physiological requirement, whereas the T_{SS} represented the lowest metabolic, cardiovascular, and ventilatory demands among TGlittre's tasks.
- **CONCLUSIONS:** T_{WALK} and T_{SHELF} were the tasks that resulted in greater physiological overload, whereas T_{SS} induced the lowest metabolic and ventilatory demands. Despite this, DH did not differ among the TGlittre's tasks in patients with COPD.

KEY WORDS

activities of daily living
chronic obstructive pulmonary disease
outcome assessment
oxygen uptake

Author Affiliations: Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil (Mss Gulart, Munari, Tressoldi, and dos Santos, and Drs Karloh and Mayer); and Programa de Pós Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil (Mss Gulart, Munari, and dos Santos and Dr Mayer).

The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence: Anamaria Fleig Mayer, PhD, Physiotherapy Department, Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Universidade do Estado de Santa Catarina, Rua Pascoal Simone, 358, 88080-350, Florianópolis, Brazil (anamaria.mayer@udesc.br).

DOI: 10.1097/HCR.0000000000000235

The impairment of functional status is related to exacerbation frequency, hospital admissions,¹ and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).² Different ways of assessing functional status are available, including field tests that

have been widely used in clinical practice. Among them, those including more than 3 tasks are thought to be the best choice to simulate activities of daily living (ADL); however, few tests include more than 1 task. The Glittre-ADL test (TGlittre) combines multiple



Contents lists available at ScienceDirect

Paediatric Respiratory Reviews



Review

Impulse oscillometry in the assessment of asthmatic children and adolescents: from a narrative to a systematic review

Karoliny dos Santos¹, Lílian L. Fausto¹, Paulo A.M. Camargos², Maicon R. Kwiecinski¹, Jane da Silva^{3,*}¹ Postgraduate Program in Health Sciences, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, Santa Catarina, Brazil² Pediatric Pulmonology Unit, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil³ University Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

EDUCATIONAL AIMS

The reader will come to appreciate:

- That impulse oscillometry [IOS] may have utility in children who are unable to perform spirometry.
- Reactance may be a better parameter than FEV1 in the assessment of peripheral airway function.
- Both spirometry and IOS may support, but will not replace, the role of the clinician in the diagnosis of asthma in children.

ARTICLE INFO

Keywords:
impulse oscillometry
spirometry
asthma
children
adolescent
accuracy

SUMMARY

Diagnosis and management of asthma often relies mostly on symptoms because spirometry is not always reliable in some age groups, such as preschoolers. It is unclear whether impulse oscillometry (IOS) can supplement or replace spirometry. Available reports suggest that IOS has been applied with success in asthmatic children and adolescents to assess exacerbations, level of control, severity and response to treatment in the short and long term. Very few studies using adequate sample sizes and methods have been performed comparing the accuracy of IOS to spirometry for the diagnosis of asthma. Our systematic review found only four studies that met the eligibility criteria. However, no meta-analysis was possible with the available data. Consequently, this review helps to identify research gaps involving IOS, highlighting opportunities for future studies.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

INTRODUCTION

The first step toward the effective treatment and management of asthma is a proper diagnosis [1]. In fact, the assessment of asthma is still based mostly on symptoms because the measurement of pulmonary function is not always reliable, particularly in extreme age groups, such as preschool children and the elderly [2,3].

There is no gold standard method or tool to monitor the pulmonary function. Currently, spirometry is a widely used technique. As it requires forced expiratory maneuvers, the accuracy and reproducibility of spirometry depend on the patient's cognitive level and effort [4]. When spirometry is not performed properly, it becomes almost meaningless [5]. A recent study suggested that spirometry can be supplemented by impulse oscillometry (IOS), particularly when the expiration curves obtained by spirometry are irregular [6].

* Corresponding author. Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – Universidade Federal de Santa Catarina, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/n, caixa postal 5199, 88036-800, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.
Tel./fax: +55 48 3721 8039.

E-mail address: janedasilva1808@gmail.com (J. da Silva).

Abbreviations: AX, area of reactance; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow at 25–75%; FEV₁, forced expiratory volume in first second; FEV₁/FVC, Tiffeneau index; FVC, forced vital capacity; Fres, resonant frequency; IOS, impulse oscillometry; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; PROSPERO, International prospective register of systematic reviews; QUADAS, Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies; R5, resistance at 5 Hz; R10, resistance at 10 Hz; R20, resistance at 20 Hz; R35, resistance at 35 Hz; ROC, Receiver Operating Characteristic; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; X5, reactance at 5 Hz.

Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine

Locks, R.B.,* dos Santos, K.* & da Silva, J.†

*Postgraduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, Santa Catarina, Brazil

†University Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

Accepted for publication 2 July 2016
Clin. Otolaryngol. 2017, **42**, 218–224

Objectives: The aim of this study was to determine whether there were differences in health-related quality of life of patients with allergic rhinitis treated with bilastine 20 mg compared to those treated with loratadine 10 mg.

Design: This was a prospective randomised double-blinded study.

Setting: Otolaryngology outpatient clinics in Criciúma, state of Santa Catarina, Brazil.

Participants: Seventy-three patients, aged between 18 and 63 years, of whom 36 were treated with loratadine 10 mg and 37 with bilastine 20 mg with medication administered once a day for 10 days.

Main outcome measures: The outcome was quality of life as assessed by the modified Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQm), which was applied at baseline and after 10 days of treatment.

Results: The use of bilastine 20 mg or loratadine 10 mg significantly reduced RQLQm scores after 10 days of treatment ($P < 0.001$); however, there was no statistically significant difference between the two treatment groups ($P > 0.05$).

Conclusions: Health-related quality of life in patients with allergic rhinitis improved significantly after 10 days of treatment with loratadine and bilastine, and the effectiveness of both was equivalent.

Allergic rhinitis, a disorder of the upper airways, has high morbidity and a significant impact on quality of life,^{1–3} generating significant economic and social costs.^{4,5} Assessment of health-related quality of life and the role of therapeutic interventions have raised a series of concerns in recent years,⁶ especially in evaluating the effectiveness of antihistamines, because they are the most commonly used drugs in the fight against allergic diseases.⁷

In Brazil, loratadine is the antihistamine most often used in public health networks, because it is one of the few free drugs available for the treatment of allergic diseases. Loratadine is a non-classical, tricyclic, second-generation antihistamine with high specificity for the H₁-receptor whose action lasts for 24 h and has few sedative or anticholinergic effects.⁸ This medication has a well-established use in the treatment of allergic rhinitis,⁹ and the effect of loratadine 10 mg helps promote greater reduction in

symptoms and improve quality of life of patients as compared with other antihistamines.^{10,11}

Bilastine, a second-generation antihistamine launched in recent years, has been added to the antihistamine list and recommended in consensus guidelines for the treatment of allergic rhinitis,^{9,12} but is still not available in the Brazilian public health system. Bilastine is an inverse agonist of the histamine H₁-receptor, which is highly selective for these receptors but with little or no affinity for other receptors.^{13,14} A single 20 mg daily dose was shown to be as effective as some other antihistamines,¹⁵ being able to improve quality of life of patients with allergic rhinitis.¹⁶

Because it is relatively new, some aspects related to bilastine need to be further investigated. There are few studies providing assessment of quality of life of allergic rhinitis patients treated with bilastine in comparison with other well-established antihistamines in clinical practice. Bilastine has been compared to desloratadine regarding its efficacy, safety and impact on quality of life.¹⁶ However, to the extent of our knowledge, there are no studies comparing health-related quality of life of patients treated with loratadine *versus* bilastine. The aim of this study was to compare health-related quality of life in patients with allergic rhinitis treated with bilastine 20 mg *versus* loratadine 10 mg.

Correspondence: J. da Silva, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – Universidade Federal de Santa Catarina, Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/n°, caixa postal 5199, 88036-800, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. Tel.: +55 48 3721-8039; Fax: +55 48 3721-8039; e-mail: janedasilva1808@gmail.com

Modified Medical Research Council Dyspnea Scale in GOLD Classification Better Reflects Physical Activities of Daily Living

Anelise B Munari PT, Aline A Gulart MSc, Karoliny dos Santos MSc, Raysa S Venâncio PT, Manuela Karloh PhD, and Anamaria F Mayer PhD

BACKGROUND: In multidimensional Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classification, the choice of the symptom assessment instrument (modified Medical Research Council dyspnea scale [mMRC] or COPD assessment test [CAT]) can lead to a different distribution of patients in each quadrant. Considering that physical activities of daily living (PADL) is an important functional outcome in COPD, the objective of this study was to determine which symptom assessment instrument is more strongly associated with and differentiates better the PADL of patients with COPD. **METHODS:** The study included 115 subjects with COPD (GOLD 2–4), who were submitted to spirometry, the mMRC, the CAT, and monitoring of PADL (triaxial accelerometer). Subjects were divided into 2 groups using the cutoffs proposed by the multidimensional GOLD classification: mMRC < 2 and ≥ 2 and CAT < 10 and ≥ 10 . **RESULTS:** Both mMRC and CAT reflected the PADL of COPD subjects. Subjects with mMRC < 2 and CAT < 10 spent less time in physical activities < 1.5 metabolic equivalents of task (METs) (mean of the difference [95% CI] = -62.9 [-94.4 to -31.4], $P < .001$ vs -71.0 [-116 to -25.9], $P = .002$) and had a higher number of steps (3,076 [1,999–4,153], $P < .001$ vs 2,688 [1,042–4,333], $P = .002$) than subjects with mMRC ≥ 2 and CAT ≥ 10 , respectively. Physical activities ≥ 3 METs differed only between mMRC < 2 and mMRC ≥ 2 (39.2 [18.8–59.6], $P < .001$). Furthermore, only the mMRC was able to predict the PADL alone (time active, $r^2 = 0.16$; time sedentary, $r^2 = 0.12$; time ≥ 3 METs, $r^2 = 0.12$) and associated with lung function (number of steps, $r^2 = 0.35$; walking time, $r^2 = 0.37$; time < 1.5 METs, $r^2 = 0.25$). **CONCLUSIONS:** The mMRC should be adopted as the classification criterion for symptom assessment in the GOLD ABCD system when focusing on PADL. *Key words:* activities of daily living; exercise; sedentary lifestyle; symptom assessment; dyspnea; chronic obstructive pulmonary disease; GOLD classification. [Respir Care 0;0(0):1–*. © 0 Daedalus Enterprises]

Introduction

COPD is characterized by chronic and progressive air flow obstruction and several significant systemic manifestations that may result in reduced functional capacity and

health status.^{1,2} Because of the diverse manifestations of this disease, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) proposed in 2011 a multidimensional assessment (GOLD ABCD) of patients based on the severity of air flow obstruction, in addition to the unidimensional classification (GOLD I/II/III/IV).³ The risk of

The authors are affiliated with the Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil and the Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

Correspondence: Anamaria Fleig Mayer PhD, Physiotherapy Department; Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Rua Pascoal Simone, 358, 88080-350, Florianópolis, Brazil. E-mail: anamaria.mayer@udesc.br.

The authors have disclosed no conflicts of interest.

DOI: 10.4187/respcare.05636

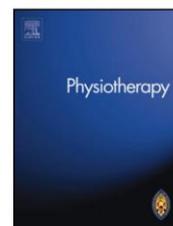
Accepted Manuscript

Title: Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis

Authors: Anamaria Fleig Mayer, Manuela Karloh, Karoliny dos Santos, Cintia Laura Pereira de Araujo, Aline Almeida Gulart

PII: S0031-9406(17)30086-X
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2017.08.007>
Reference: PHYST 992

To appear in: *Physiotherapy*



Please cite this article as: Mayer Anamaria Fleig, Karloh Manuela, dos Santos Karoliny, Pereira de Araujo Cintia Laura, Gulart Aline Almeida. Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2017.08.007>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ANEXO

ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores psicossociais e socioeconômicos na determinação da saúde da criança - Coorte Brasil Sul

Pesquisador: KAROLINY DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 38240114.0.0000.5369

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA-UNISUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 897.811

Data da Relatoria: 26/11/2014

Apresentação do Projeto:

Conforme expressa o Projeto de Pesquisa "As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) em geral, como as cardiovasculares, câncer, diabetes, doenças respiratórias crônicas e outras cada vez mais ganham importância. Segundo o Banco Mundial(2011) elas ameaçam a saúde das pessoas e a segurança física e econômica de muitos países em desenvolvimento, como o Brasil. O recentemente estudo publicado do Global Burden of Disease (2010), que ocupou um fascículo inteiro do The Lancet e com diversas publicações nos mais prestigiados periódicos científicos mundiais mostrou a predominância das DCNT como causas de DALYs (Disability Adjusted Life Years Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade) com um total de 54% do indicador. As doenças respiratórias apareceram em segundo e primeiro lugares no ranking de causas de DALYs em 2010 e 1990, respectivamente (Murray et al., 2012). Além disso, observou-se que a cárie dentária foi a doença mais prevalente de todas as condições incluídas no estudo em 2010 (Marcenes et al., 2013). No Brasil, violência, doenças isquêmicas do coração, acidentes vascular-cerebrais, acidentes de trânsito e infecções respiratórias inferiores representaram as cinco principais causas de DALY (Murray et al., 2012). Além de ser o agravamento à saúde de maior prevalência no mundo, cárie e outras doenças bucais representam um bom modelo para estudar as DCNT, o que possibilita estudá-las a partir dos fatores de risco comum. A

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid. Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 897.811

violência e acidentes, incluindo os de trânsito são as principais causas de lesões traumáticas dentárias. Além do mais, as doenças bucais são altamente correlacionadas com outras doenças crônicas, como as doenças isquêmicas do coração, câncer e obesidade. Além disso, a cárie está associada com a obesidade (Sheiham, Watt, 2000) problemas de saúde pública crescentes no Brasil e no mundo. As DCNT representam um grande desafio, em especial para os países de economia em desenvolvimento. Isto se dá, segundo o Banco Mundial (2011) porque altos níveis destas condições consomem grandes quantidades de recursos. A fim de responder a este desafio do ponto de vista do custo efetividade, é crucial entender a história natural destas doenças e, em particular, suas causas mais amplas. O modelo teórico no qual este estudo está alicerçado parte da premissa de que as desigualdades socioeconômicas são a base explicativa das desigualdades em saúde de uma população. A maneira como isto acontece foi apontada por Link, Phelan (1995) por intermédio da Theory of Fundamental Causes-Teoria das Causas Fundamentais. De acordo com

ela, as condições socioeconômicas estão relacionadas a vários desfechos de saúde por diferentes vias, que podem se alterar com o passar do tempo, de forma que indivíduos e populações possam obter recursos para evitar fatores de risco e adotar medidas protetoras à saúde. Além desta questão, estudos recentes utilizando análise multinível forneceram evidências de um efeito relativo à área sobre a saúde, identificado como independente das características individuais das pessoas que vivem naquela área. Os ambientes físicos e sociais da escola também desempenham um papel importante na manutenção da saúde dos adolescentes.[...] Com a finalidade de redefinir o entendimento sobre os determinantes da saúde da criança e conseqüente identificação de intervenções e comportamentos que podem

ser modificáveis com ações de promoção de saúde,este trabalho objetiva coletar dados com medidas e escalas inovadoras relacionadas a fatores pessoais, sociais e ambientais. Variáveis do nível escolar, incluindo o nível de coesão social e promoção de saúde no ambiente escolar vão ser aferidos neste estudo. Ainda, serão explorados quais

processos promovem coesão social dentro da escola e como estes estão relacionados com a saúde da criança. Adicionalmente, o quanto cada escola adota o conceito Escolas Promotoras de Saúde, isto é, que promovem e adotam medidas de promoção de saúde serão aferidos, além do seu impacto para minimizar os efeitos deletérios da pobreza sobre a saúde. [...] A pesquisa é uma etapa de um projeto que a integra a uma seqüência de estudos transversais. Esta combinação de coorte retrospectiva e estudos prospectivos propicia o desenvolvimento de uma coorte de nascidos vivos com um alto custo-benefício. Portanto, serão realizadas outras duas abordagens às crianças, quando estiverem na

Endereço: Avenida Pedra branca,25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000
UF: SC **Município:** PALHOCA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 897.811

idade de nove anos e de treze anos, dando continuidade ao estudo de forma prospectiva. Entretanto, destaca-se que o estudo de coorte retrospectivo aqui descrito não é dependente da realização das pesquisas prospectivas.

A sequência de estudos transversais que compõe um estudo de coorte prospectivo é baseada na metodologia RELACHS (Research with East London Adolescents Community Health Survey - <http://www.wolfson.qmul.ac.uk/relachs>) (BERNABÉ, STANFELD, MARCENES, 2011). A metodologia RELACHS é pautada em uma série de estudos transversais independentes incluindo todas as escolas de um município ou região,

facilitando o seguimento de escolares e reduzindo significativamente as perdas e o custo. Essa abordagem minimiza os principais obstáculos para o desenvolvimento de um estudo de coorte: o custo, a perda dos participantes ao longo do tempo, e mudança de endereço. Por exemplo, se a família mudar de endereço ou a criança mudar de escola, provavelmente será matriculada em outra escola na mesma região ou cidade. Uma vez que o ritmo emigração na idade do interesse do estudo é baixo, o seguimento é facilitado. O estudo será desenvolvido em Palhoça, município da região Metropolitana da Grande Florianópolis, distante 14 km da capital do estado de Santa Catarina. A escolha da cidade de Palhoça levou em consideração a viabilidade do estudo, em termos de cooperação e facilidades para o acompanhamento dos participantes. Neste município, localiza-se o campus Norte da UNISUL, no bairro Cidade Universitária Pedra Branca."

Objetivo da Pesquisa:

São Objetivos da pesquisa:

"Objetivo Primário:

Verificar a interação entre os determinantes individuais, socioeconômicos, do ambiente da vizinhança e escolar na condição de saúde da criança para diferentes desfechos em uma coorte de escolares do sul do Brasil.

Objetivo Secundário:

Identificar as condições maternas durante a gravidez e parto, e da criança ao nascimento; Identificar as medidas antropométricas da criança ao nascer e aos seis anos de idade; Estimar a prevalência de doenças alérgicas como asma, rinite e eczema e sua evolução na criança durante o período de acompanhamento; Estimar a prevalência de cárie dentária, traumatismo dentário, dor de origem dentária da criança aos seis anos de idade; Conhecer os padrões de dieta do cuidador e da criança aos seis anos de idade; Conhecer padrões de higiene geral e bucal do cuidador e da criança aos seis anos de idade; Conhecer padrões de utilização dos serviços de saúde do cuidador e da criança durante o período de acompanhamento; Estudar a interação de fatores

Endereço: Avenida Pedra branca,25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 897.811

socioeconômicos do cuidador com a condição de saúde da criança; Estudar a interação de fatores psicossociais do cuidador da criança com a condição de saúde da criança; Estudar a interação das relações familiares com a condição de saúde da criança; Estudar a interação do ambiente de vizinhança e escolar com a condição de saúde da criança; Validar uma escala de funcionamento familiar (The Family Assessment Device) (Epstein et al., 1983).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e Benefícios são assim expostos no projeto de pesquisa:

"Riscos: Ao serem abordadas durante a entrevista, algumas pessoas poderão sentir-se constrangidas ou podem trazer à memória experiências ou situações vividas que lhe causem desconforto. Entretanto vale ressaltar que os avaliadores serão devidamente treinados para agir em tais situações e os avaliados podem se retirar do estudo a qualquer momento, conforme descrito no termo de consentimento livre e esclarecido.

Benefícios: Dentre os benefícios diretos às crianças envolvidas no projeto está a comunicação imediata ao Conselho Tutelar do município, se forem encontradas crianças em situação de vulnerabilidade. Além disso, todas as crianças e suas famílias que necessitarem de atenção à saúde terão acesso aos ambulatórios de atenção básica e de média complexidade dos Cursos de Graduação em Medicina, Odontologia, Fisioterapia, Psicologia, Serviço Social, Nutrição e Naturologia da UNISUL, campus Pedra Branca localizados no município de Palhoça."

Riscos e Benefícios da Pesquisa são claros, abrangentes e bem formulados, constando tanto no corpo do Projeto de Pesquisa quanto no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A Pesquisa está claramente definida: viabilidade, objetivos precisos, riscos e benefícios delimitados, consoante Resolução 466/12 do CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está de acordo com a Resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Projeto de Pesquisa está de acordo com a Resolução 466/12 do CNS.

Endereço: Avenida Pedra branca,25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 897.811

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

PALHOCA, 03 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Fernando Hellmann
(Coordenador)

Endereço: Avenida Pedra branca,25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000
UF: SC **Município:** PALHOCA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br