

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS INFECCIOSAS NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE VIDA E SINTOMAS DE ASMA AOS SEIS ANOS DE IDADE**

**ASSOCIATION BETWEEN INFECTIOUS DISEASES IN THE FIRST TWO YEARS OF LIFE AND SYMPTOMS OF ASTHMA TO THE SIX YEARS OF AGE**

Jackson Felipe de Lima Andrade, ORCID: 0000-0002-6243-4408

Delineamento da pesquisa, coleta de dados, execução de pesquisa, análise dos dados, redação e aprovação final do texto.

Email: njackf1@gmail.com

Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina. Palhoça, Santa Catarina, Brasil.

Jefferson Traebert, ORCID: 0000-0002-7389-985X

Delineamento da pesquisa, coleta de dados, execução de pesquisa, análise dos dados, redação e aprovação final do texto.

Email: jefferson.traebert@gmail.com

Curso de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade do Sul de Santa Catarina. Palhoça, Santa Catarina, Brasil.

Conflito de interesse: Nada a declarar.

Financiamento: FAPESC edital 09/2015 – Termo de Outorga 2016/TR22.

Autor para correspondência: Jefferson Traebert

Avenida Pedra Branca, 25

88132-270 – Palhoça/SC

jefferson.trabert@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** Os dois primeiros anos de vida são considerados essenciais para o desenvolvimento dos sistemas imunológico e respiratório. Diversos aspectos nesse período podem estar envolvidos com a manifestação de sintomas de asma na infância.

**Objetivo:** Estudar eventual associação entre a ocorrência de doenças infecciosas nos dois primeiros anos de vida e a ocorrência de sintomas de asma em crianças de seis anos de idade.

**Método:** Estudo transversal envolvendo 956 escolares de seis anos de idade, que residiam e estavam matriculadas em escolas do município de Palhoça/SC em 2015. Sintomas de asma foram avaliados pelo questionário *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. Foram incluídos dados sócio-demográficos, relato pelas mães de doenças infecciosas na gestação e nos dois primeiros anos de vida da criança, antecedentes familiares de asma e amamentação. A análise multivariada foi realizada com todas as variáveis significativas e aquelas com valor de  $p < 0,20$  por meio da Regressão de Poisson com estimador robusto.

**Resultado:** A prevalência de relato de ocorrência de sibilos foi de 41,9%. Observou-se prevalência 41% maior e independente de relato de asma aos seis anos em crianças que apresentaram infecções respiratórias nos dois primeiros dois anos de vida [RP= 1,41 (IC 95% 1,30; 1,52)  $p < 0,001$ ] e de 10% maior e independente em crianças que apresentaram amigdalite [RP= 1,10 (IC 95% 1,03; 1,18)  $p = 0,007$ ]. Crianças com história familiar de asma apresentaram prevalência 12% maior e independente de asma [RP= 1,12 (IC 95% 1,05; 1,20)  $p < 0,001$ ] e aquelas amamentadas apresentaram 18% menor e independente de asma aos seis anos de idade [RP= 0,82 (IC 95% 0,74; 0,91)  $p < 0,001$ ].

**Conclusão:** Encontrou-se prevalências maiores de relato de asma aos seis anos de idade em crianças cujas mães relataram ocorrência de doenças respiratórias e amigdalite nos dois primeiros anos de vida e com história familiar de asma. Prevalência menor foi observada em crianças amamentadas nos dois primeiros anos de vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Asma. Doenças infecciosas. Amamentação. Crianças.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The first two years of life are considered essential for the development of the immune and respiratory systems. Several aspects in this period may be involved with the manifestation of asthma symptoms in childhood.

**Objective:** To study a possible association between the occurrence of infectious diseases in the first two years of life and the occurrence of asthma symptoms in six-year-old children.

**Method:** Cross-sectional study involving 956 six-year-old students who resided and were enrolled in schools in the municipality of Palhoça/SC in 2015. Asthma symptoms were assessed using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire. Socio-demographic data, reports of infectious diseases during pregnancy and in the child's first two years of life, family history of asthma and breastfeeding reported by mothers were included. Multivariate analysis was performed with all significant variables and those with a p-value <0.20 using Poisson Regression with a robust estimator.

**Result:** The prevalence of reported sibling occurrence in 41.9% of children. There was a 41% higher and independent prevalence of asthma at six years of age in children who had respiratory infections in the first two years of life [PR= 1.41 (95% CI 1.30; 1.52) p < 0.001] and 10% higher and independent in children who had tonsillitis [PR= 1.10 (95% CI 1.03; 1.18) p= 0.007]. Children with family history of asthma had a 12% higher prevalence and independent of asthma [PR= 1.12 (95% CI 1.05; 1.20) p < 0.001] and those breastfed had 18% lower and independent of asthma at six years of age [PR= 0.82 (95% CI 0.74; 0.91) p < 0.001].

**Conclusion:** A higher prevalence of asthma reports at six years of age was found in children whose mothers reported the occurrence of respiratory diseases and tonsillitis in the first two years of life and with family history of asthma. Lower prevalence was observed in breastfed children in the first two years of life.

**KEYWORDS:** Asthma. Infectious diseases. Breast-feeding. Children.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença complexa, multifatorial resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais<sup>1</sup>. Sua fisiopatologia não é totalmente compreendida<sup>2</sup>. Exposições ambientais e infecções específicas atuam sobre um genoma predisposto que pode levar a alterações das respostas do sistema imune, fator que está relacionado ao aparecimento da asma<sup>1</sup>. A asma, de acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA), é definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, e manifesta-se por meio de sinais e sintomas respiratórios como dispnéia, sibilância, opressão ou desconforto torácico e tosse<sup>3</sup>. Tais achados variam de intensidade ao longo do tempo e costumam estar acompanhadas por limitação variável do fluxo expiratório<sup>3</sup>.

Estudos recentes demonstram que o período compreendido entre a concepção e os dois primeiros anos de vida exerce grande influência sobre o risco do desenvolvimento futuro de doenças alérgicas<sup>4-6</sup>. Por esse intervalo de tempo ser determinante na saúde da criança, situações ocorridas nesse período podem gerar maior risco de desenvolvimento da asma, quando comparada a fases posteriores da infância<sup>7,8</sup>. Ademais, episódios de sintomas de acometimentos respiratórios nos primeiros anos de vida têm maior influência na manifestação tardia da asma em relação a um gatilho viral particular<sup>9</sup>.

Diversos aspectos relacionados aos primeiros anos de vida estão fortemente relacionados com a prevalência de asma, tais como a prematuridade<sup>10</sup>, o aleitamento materno<sup>11-13</sup>, o baixo peso ao nascer<sup>14-16</sup>, mãe tabagista<sup>17</sup>, uso de antibióticos pela criança<sup>16,18,19</sup>, icterícia neonatal<sup>20</sup>, exposição ao mofo e umidade<sup>21</sup> e ocorrência de infecções respiratórias específicas<sup>9,22</sup>.

A partir dessa multifatorialidade, em estudos epidemiológicos são empregadas ferramentas que podem identificar indivíduos com sintomas de asma<sup>23</sup>. Visando a padronizar e aplicar mais facilidade e confiabilidade a esses estudos, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC)<sup>26</sup> foi idealizado para identificar crianças com sintomas e gravidade da doença a partir de sintomas cardinais<sup>23</sup>. São questionários padronizados que foram elaborados e tiveram sua aplicabilidade, validade e reprodutibilidade testadas<sup>23</sup>. Por apresentar vantagens em termos de custos, conveniência, e por ter sensibilidade e especificidade relativamente altas, os questionários do ISAAC têm sido largamente empregados na investigação da prevalência e gravidade de asma e outras doenças alérgicas em

estudos de base populacional<sup>24,25</sup>. Resultados da fase III do estudo ISAAC<sup>26</sup>, idealizado na década de 1990 que incluiu 98 países, mostrou que a prevalência mundial de asma era de 11,7% na faixa etária de 6 a 7 anos<sup>25</sup>. O Brasil está entre os países com prevalências mais altas de asma no mundo e acredita-se que a taxa ainda está crescendo nessa faixa etária<sup>25</sup>.

Por conseguinte, o conhecimento sobre os fatores de risco e proteção presentes nos primeiros dois anos de vida pode auxiliar em abordagens e intervenções capazes de modificar a prevalência da asma na infância. Portanto, relacionar doenças infecciosas, sua suscetibilidade e a resposta às infecções em geral é de grande interesse para a elaboração de políticas públicas de saúde. É igualmente relevante quanto ao desenvolvimento de novos tratamentos clínicos para a asma. Com base no exposto, o presente estudo objetivou estudar a eventual associação entre a ocorrência de doenças infecciosas nos dois primeiros anos de vida e a ocorrência de sintomas de asma em crianças aos seis anos de idade.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo epidemiológico de delineamento transversal com a utilização de dados provenientes do estudo Coorte Brasil Sul<sup>27</sup> conduzido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina.

A população do estudo foi composta por crianças nascidas em 2009, residentes de Palhoça/SC e matriculadas nas 37 escolas públicas e 17 escolas privadas do município no ano de 2015, contabilizando um total de 1.756 crianças. Destas, 1.508 (85,8%) constam no banco de dados da Coorte Brasil Sul<sup>27</sup>. O tamanho da amostra foi calculado frente aos seguintes parâmetros: tamanho de população: 1.756 crianças, nível de confiança de 95%, prevalência antecipada de sintomas de asma desconhecida ( $P = 50\%$ ), erro relativo de 3%. Assim, o número mínimo amostral foi de 665. Como o total de crianças com informações necessárias para o presente estudo era de 956, decidiu-se que a amostra seria composta por todas as crianças com as informações necessárias presentes no banco de dados. O critério de inclusão foi a presença de dados do ISAAC<sup>26</sup> no banco de dados da Coorte Brasil Sul<sup>27</sup>.

O estudo Coorte Brasil Sul<sup>27</sup> coletou os dados por meio de entrevistas com as mães em domicílios. Na sua ausência, foram coletados os dados com o cuidador

principal da criança. A equipe de pesquisa foi responsável pela coleta dos dados, com pesquisadores devidamente capacitados para a coletá-los.

A variável dependente foi relato de sintomas de asma aos seis anos de idade por meio da pergunta do ISAAC “*Alguma vez na vida, seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?*” (sim ou não). As variáveis independentes foram: sexo da criança (masculino ou feminino); etnia da criança (categorizada em caucasiano ou não caucasiano); escolaridade da mãe ao nascimento da criança (em anos de estudo finalizados, categorizado em até 4 anos, 5 a 9 anos ou mais de 9 anos), companheiro estável da mãe ao nascimento da criança (sim ou não); idade da mãe na gravidez (em anos, categorizados 13 a 19, 20 a 34 ou 35 a 44); via de parto (vaginal ou cesáreo); tabagismo na gestação (sim ou não); relato de doenças infecciosas durante gravidez (sim ou não); relato de doenças infecciosas nos dois primeiros anos de vida: diarreia (sim ou não); verminose (sim ou não); varicela (sim ou não); rubéola (sim ou não); infecções respiratórias (sim ou não); infecções otológicas (sim ou não); amigdalite (sim ou não); uso de antibiótico pela criança nos dois primeiros anos de vida (sim ou não); antecedente familiar de asma (sim ou não); se foi amamentada (sim ou não).

Os dados foram analisados no *software* SPSS 18.0. As variáveis foram descritas por meio de proporções e respectivos intervalos de confiança a 95%. As análises bivariada e multivariada foram realizadas por meio da Regressão de Poisson com estimador robusto. O modelo multivariado foi consituído com todas as variáveis significativas e aquelas com valor de  $p < 0,20$  na bivariada. Foram estimadas as razões de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança. Foram consideradas variáveis estatisticamente significativas e independentes aquelas com valor de  $p < 0,05$ .

Este estudo respeitou os princípios éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde no 466/2012. Os pais ou responsáveis que concordaram em participar da pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina sob CAAE nº: 38240114.0.00005369.

## **RESULTADOS**

Foram incluídas no estudo 956 escolares, dos quais 491 (51,4%) do sexo

masculino e 465 (48,6%) do feminino. Cerca de 83% eram caucasianos. Quanto à escolaridade materna ao nascimento, a maioria tinha 9 ou mais anos de estudo finalizados. Essas e outras características sócio-demográficas são apresentadas na Tabela 1.

Determinadas características da gestação e do parto são apresentadas na Tabela 2. Do total, 57,4% das crianças nasceram via parto vaginal e 42,6% por cesariana e 33,0% das mães relataram ocorrência de doenças infecciosas na gestação.

Em relação ao relato de doenças infecciosas nos dois primeiros anos de vida, a ocorrência de diarreia foi de 54,9%, de verminose foi de 20,2%, de varicela foi de 25,2%, de infecções respiratórias de 21,1% (Tabela 3).

A Tabela 4 relata sintomas de asma segundo o questionário ISAAC. O relato de ocorrência de sibilo foi de 41,9% (IC 95% 31,8; 52,0). Quanto ao histórico familiar de asma, 45,7% relataram ocorrência em mãe, pai, irmãos ou outros familiares.

Os resultados da análise bivariada e multivariada são apresentados na Tabela 5. Observou-se uma prevalência 41% maior e independente de asma aos seis anos de idade em crianças que apresentaram infecções respiratórias nos dois primeiros dois anos de vida [RP= 1,41 (IC 95% 1,30; 1,52)  $p < 0,001$ ]. Observou-se também prevalência 10% maior e independente de asma aos seis anos de idade em crianças que apresentaram amigdalite nos dois primeiros dois anos de vida [RP= 1,10 (IC 95% 1,03; 1,18)  $p = 0,007$ ]. Por outro lado, crianças com história familiar de asma apresentaram uma prevalência 12% maior e independente de asma aos seis anos de idade [RP= 1,12 (IC 95% 1,05; 1,20)  $p < 0,001$ ] e aquelas amamentadas nos dois primeiros anos de vida apresentaram 18% menor e independente de asma aos seis anos de idade [RP = 0,82 (IC 95% 0,74; 0,91)  $p < 0,001$ ].

**Tabela 1** – Características sócio-demográficas da população de estudo. Palhoça/SC.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>SEXO (n= 956)</b>		
Masculino	491	51,4
Feminino	465	48,6
<b>ETNIA (n= 956)</b>		
Caucasiano	798	83,4
Não caucasiano	158	16,6
<b>ESCOLARIDADE MATERNA AO NASCIMENTO (anos de estudo) (n= 901)</b>		
Até 4	79	8,8
De 5 a 8	338	37,5
9 e mais	484	53,7
<b>COMPANHEIRO ESTÁVEL AO NASCIMENTO (n= 952)</b>		
Sim	870	91,4
Não	82	8,6

**Tabela 2** – Características da gestação e nascimento. Palhoça/SC.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>IDADE AO ENGRAVIDAR (anos) (n= 939)</b>		
13 a 19	207	22,0
20 a 34	618	65,9
35 a 44	114	12,1
<b>VIA DE PARTO (n= 952)</b>		
Vaginal	546	57,4
Cesáreo	406	42,6
<b>DOENÇAS INFECCIOSAS NA GESTAÇÃO (n = 900)</b>		
Sim	297	33,0
Não	603	67,0
<b>TABAGISMO NA GESTAÇÃO (n= 929)</b>		
Sim	125	13,5
Não	804	86,5

**Tabela 3** – Relato de doenças infecciosas, uso de antibióticos e amamentação nos dois primeiros anos de vida na população em estudo. Palhoça/SC.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>VARICELA (n= 930)</b>		
Sim	234	25,2
Não	696	74,8
<b>RÚBEOLA (n= 947)</b>		
Sim	9	1,0
Não	938	99,0
<b>INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS (n= 948)</b>		
Sim	200	21,1
Não	748	78,9
<b>AMIGDALITE (n= 942)</b>		
Sim	484	51,4
Não	458	48,6
<b>INFECÇÕES OTOLÓGICAS (n= 935)</b>		
Sim	336	35,9
Não	599	54,1
<b>DIARRÉIA (n= 921)</b>		
Sim	505	54,9
Não	416	45,1
<b>VERMINOSES (n= 921)</b>		
Sim	188	20,2
Não	733	78,9
<b>USO DE ANTIBIÓTICOS (n= 928)</b>		
Sim	561	60,5
Não	367	39,5
<b>AMAMENTAÇÃO (n= 953)</b>		
Sim	872	91,5
Não	81	8,5

**Tabela 4** – Relato de ocorrência de sintomas de asma aos seis anos de idade segundo ISAAC e histórico familiar de asma. Palhoça/SC.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>OCORRÊNCIA DE SIBILO (n= 951)</b>		
Sim	398	41,9
Não	553	58,1
<b>CRISES DE SIBILO NO ÚLTIMO ANO (n= 398)</b>		
Nenhuma	172	43,2
1 a 3	129	32,4
4 a 12	28	7,0
Mais de 12	11	2,8
Não sabe	58	14,6
<b>OCORRÊNCIA DE CHIADO APÓS EXERCÍCIOS FÍSICOS NOS ÚLTIMOS 12 MESES (n= 398)</b>		
Sim	87	21,8
Não	311	78,2
<b>OCORRÊNCIA DE TOSSE SECA A NOITE SEM ESTAR GRIPADO NOS ÚLTIMOS 12 MESES (n= 398)</b>		
Sim	290	72,9
Não	108	27,1
<b>FREQUÊNCIA TEVE O SONO PERTURBADO NOS ÚLTIMOS 12 MESES (n= 398)</b>		
Nunca acordou	190	47,8
Uma vez	68	17,1
Mais de uma vez	61	15,3
Não sabe	79	19,8
<b>OCORRÊNCIA DE CHIADO FOI TÃO FORTE A PONTO DE IMPEDIR QUE DIZER MAIS DE DUAS PALAVRAS ENTRE CADA RESPIRAÇÃO NOS ÚLTIMOS 12 MESES (n= 398)</b>		
Sim	47	11,8
Não	282	70,8
Não sabe	69	17,4
<b>HISTÓRIO FAMILIAR DE ASMA (n= 945)</b>		
Sim	432	45,7
Não	513	54,3

**Tabela 5** – Associação entre característica sociodemográficas, ocorrência de doenças infecciosas nos dois primeiros anos de vida e relato de sintomas de asma aos seis anos de idade. Palhoça/SC.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>RP<sub>b</sub></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>RP<sub>a</sub></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>SEXO</b>			0,027			0,209
Masculino	1,00			1,00		
Feminino	1,07	1,01-1,14		1,04	0,98-1,10	
<b>INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS</b>			<0,001			<0,001
Sim	1,55	1,45-1,66		1,41	1,30-1,52	
Não	1,00			1,00		
<b>AMIGDALITE</b>			<0,001			0,007
Sim	1,22	1,14-1,30		1,1	1,03-1,18	
Não	1,00			1,00		
<b>INFEÇÕES OTOLÓGICAS</b>			<0,001			0,613
Sim	1,12	1,05-1,20		1,02	0,95-1,09	
Não	1,00			1,00		
<b>DIARREIA</b>			<0,001			0,064
Sim	1,22	1,15-1,30		1,07	0,99-1,15	
Não	1,00			1,00		
<b>VERMINOSE</b>			<0,001			0,057
Sim	1,21	1,12-1,31		1,09	0,99-1,18	
Não	1,00			1,00		
<b>TABAGISMO NA GESTAÇÃO</b>			0,007			0,084
Sim	1,14	1,04-1,25		1,09	0,99-1,20	
Não	1,00			1,00		
<b>HISTÓRICO FAMILIAR DE ASMA</b>			<0,001			<0,001
Sim	1,26	1,18-1,34		1,12	1,05-1,20	
Não	1,00			1,00		
<b>AMAMENTAÇÃO</b>			<0,001			<0,001
Sim	0,81	0,72-0,90		0,82	0,74-0,91	
Não	1,00				1,00	

## DISCUSSÃO

No presente estudo foi constatada a prevalência de relato de sintomas de asma em 41,9% nos escolares de 6 anos idade, utilizando-se o “relato de ocorrência de sibilo alguma vez na vida” do ISAAC. Comparando-se com estudos com amostra e instrumento similares, observou-se a prevalência de 31,2% no estado de São Paulo, quando utilizada a variável "resposta afirmativa à questão sobre sibilância no

último ano<sup>28</sup>, enquanto um estudo do Amazonas demonstrou a prevalência de asma entre os escolares de 25,2%. Foram mais prevalentes os seguintes sintomas: presença de sibilância alguma vez na vida, sibilância nos últimos 12 meses, de uma a três crises de sibilância no ano e tosse seca<sup>29</sup>.

A asma é uma doença complexa e multifatorial, usualmente caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas, com história e sintomas respiratórios que possuem fatores gene-ambientais que são determinantes de um fenótipo alérgico<sup>1,3</sup>. Considerando essa multifatorialidade, aspectos relacionados aos primeiros anos de vida estão fortemente relacionados com a prevalência de asma, tais como a prematuridade<sup>10</sup>, o baixo peso ao nascer<sup>14-16</sup>, icterícia neonatal<sup>20</sup>, exposição ao mofo e à umidade<sup>21</sup> e mãe tabagista<sup>17</sup>.

Desse modo, o atual estudo pôde verificar associação entre a presença de doenças infecciosas em idades mais precoces e a posterior manifestação de sintomas de asma, aos seis anos de idade. Assim, infecções respiratórias e ocorrência de amigdalites se mostraram de forma estatisticamente significativas e independentemente associadas ao relato de sintomas de asma aos seis anos de idade. A correlação fisiopatológica entre tais variáveis é indicada em estudos que explicam que os genes codificadores de moléculas envolvidas na resposta imune inata e inflamação são fortes preditores que contribuem para o desenvolvimento da asma<sup>30</sup>. O número de episódios de sintomas de acometimentos respiratórios nos primeiros anos de vida, fase em que os sistemas respiratório e imune ainda se encontram em desenvolvimento<sup>6</sup>, tem maior influência na manifestação tardia da asma em relação à ocorrência de infecções respiratórias específicas, como os principais vírus, sincicial respiratório, rinovírus, parainfluenza<sup>9,22</sup> e acometimentos da codificação para a via da interleucina<sup>9,30</sup>. Situações como essa interferem na ativação no sistema imune como a indução da inflamação típica de asma alérgica pela diferenciação. Essas respostas inflamatórias são críticas para a resolução de infecções e reparação de danos nos tecidos. Tais ativações formam complexos que estão envolvidos na inflamação crônica e que representam o principal contribuinte de diversas doenças multifatoriais, além de haver contribuições que apresentam relação com as infecções presentes no início da vida<sup>31</sup>. Evidências científicas apoiam a ocorrência dessas infecções como um dos principais antecedentes de asma na infância, alterando tanto a homeostase das células epiteliais, quanto a função pulmonar e a remodelação das vias aéreas<sup>32,33,34</sup>. Compreender os fatores

potencialmente modificáveis e as associações entre os acometimentos ao sistema respiratório, em conjunto com alterações na formação do sistema imune e o desenvolvimento de asma é essencial. Bonnellykke *et al.*<sup>9</sup> sugerem que o número de episódios de infecções do trato respiratório provocando respostas imunes está associado ao desenvolvimento de asma em escolares, em contraposição a um gatilho viral específico.

Ademais, estudos<sup>16,18,19</sup> demonstram que o uso de antibióticos necessários para tratar doenças infecciosas na criança traz alterações no desenvolvimento do sistema imune durante a infância, devendo-se considerar a possibilidade de eles causarem alterações na microbiologia gastrointestinal e/ou na microbiota das vias aéreas. Estudos<sup>9,35,36</sup> evidenciam que o metabolismo das comunidades bacterianas e das células epiteliais na cavidade nasal diferem entre crianças asmáticas e não asmáticas, podendo impactar a regulação metabólica do indivíduo durante respostas inflamatórias. Essas e outras condições que, em interação com o organismo no período compreendido desde a concepção até os dois primeiros anos de vida, exercem grande influência na saúde da criança, e são relacionadas à predisposição de diversas doenças, além de conduzirem a risco aumentado de desenvolvimento da asma<sup>7,8</sup>.

Além disso, o período que compreende da concepção até os dois primeiros anos de vida, é importante denominador de risco do desenvolvimento de doenças, entre elas as doenças alérgicas e sua condição de saúde no geral<sup>4-6</sup>. Determinadas exposições durante esse período podem originar reprogramações em resposta a alterações temporárias e possível surgimento de alergias, assim como alterações metabólicas, doenças cardiovasculares, obesidade e problemas comportamentais e neurológicos<sup>5</sup>. Embora a relação entre os dois primeiros anos e doenças imunológicas não seja ainda bem compreendida, acredita-se que este período de tempo seja fundamental para o surgimento de asma pois nesses primeiros anos de vida o sistema imunológico e respiratório infantil ainda se encontram em desenvolvimento. Desta forma, situações ocorridas durante esse tempo aparentam um maior impacto no risco de asma quando comparada com situações verificadas em fases posteriores<sup>4-6</sup>.

Por outro lado, a genética familiar possui relação direta com a presença asma, sendo sua ocorrência nos progenitores um importante fator preditor para ocorrência nos filhos<sup>37</sup>, o que foi observado no presente trabalho. Um estudo

destaca que a chance de a criança desenvolver asma é três vezes maior em famílias com pelo menos um dos progenitores asmático, e seis vezes maior quando os dois progenitores são asmáticos<sup>38</sup>, reafirmando assim, o papel dos efeitos genéticos ativos na asma, através das fortes associações entre determinadas variantes de genes e essa doença<sup>39</sup>. O presente estudo corrobora com esse fato, uma vez que observou que indivíduos com pais asmáticos apresentam prevalência 12% maior de sintomatologia para tal doença.

A amamentação se mostrou como fator protetor para asma no presente estudo. A proteção pelo leite materno pode ser explicada pela presença de diversos compostos imunológicos, criando uma imunização passiva por meio de componentes bioativos como IgA e IgG, que são fundamentais mecanismos de defesa da criança, e também pelo fornecimento de imunomoduladores, antiinflamatórios, nutrientes e outros compostos que o leite não materno não possui, e que podem apresentar componentes potencialmente alergênicos<sup>40</sup>. A introdução do leite não-materno e o potencial alérgeno estão associados à idade em que o leite é introduzido e à duração deste tipo de amamentação<sup>11,13,41</sup>. Postergar a introdução de leite não-materno até pelo menos quatro meses de idade pode proteger contra asma e atopia mais tardia na infância<sup>42</sup>. Assim, o presente estudo vai ao encontro de estudos anteriores, evidenciando o aleitamento materno como fator protetor contra a asma, com uma prevalência 18% menor de relato de sintomas de asma aos seis anos de idade.

Os resultados do presente estudo devem ser observados com cautela, uma vez que certas limitações devem ser consideradas. A utilização de dados recordatórios informados pelas mães ou principais cuidadores pode ter levado a viés de informação. Além disso, algumas variáveis poderiam ter sido melhor exploradas como por exemplo, o período de amamentação, se exclusiva ou não e, também se um ou ambos progenitores eram portadores de asma.

Pode-se concluir que a prevalência de relato de sintomas de asma foi de 41,9% em crianças de seis anos de idade no município de Palhoça/SC. Tal prevalência mostrou-se estatisticamente associada de forma independente com relato de ocorrência de amigdalite e doenças respiratórias nos dois primeiros anos de vida e com história familiar de asma. Observou-se também prevalência estatisticamente menor em crianças amamentadas nos dois primeiros anos de vida. Sugere-se que mais estudos sobre o tema sejam elaborados, a partir de

delineamentos longitudinais, a fim de melhor elucidar os fatores determinantes da asma em crianças.

## REFERÊNCIAS

1. Campos Hisbello S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. *Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid*. Rev Bras Pneumol Sanit. 2007; 15(1): 47-60.
2. Brandão HV, Vieira GO, Vieira TO, Cruz ÁA, Guimarães AC, Teles C, et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. *J Pediatr*. 2017; 93:223-9.
3. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. Acesso em 19 de Agosto de 2019. Disponível em: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf).
4. 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. 23;4(7):e005404.
5. 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):428-38.
6. 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.
7. 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.
8. Finkelstein JN, Johnston CJ. Enhanced sensitivity of the postnatal lung to environmental insults and oxidant stress. *Pediatrics*. 2004;113(4):1092-109.
9. 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.
10. Bacharier LB. Early-life weight gain, prematurity, and asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1330-1.
11. 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.
12. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy*. 2001;56(67):23-6.
13. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1238-48.
14. 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.

15. Xu XF, Du LZ. Epigenetics in neonatal diseases. *Chin Med J.* 2010;123(20):2948-54.

16. 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):1125-38.

17. 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):833-8.

18. 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.

19. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest.* 2007;131(6):1753-9.

20. Das RR, Naik SS. Neonatal hyperbilirubinemia and childhood allergic diseases: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(1):2-11.

21. 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):812-24.

22. Sevin CM, Peebles RS. Infections and asthma: new insights into old ideas. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(8):1142-54.

23. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1)46.

24. 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):476-83.

25. Mallol 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.* 2013; 41(2):73-85.

26. 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):483-91.

27. Traebert J, Lunardelli SE, Martins LGT, Santos K, Nunes RD, Lunardelli AN, et al. Methodological description and preliminary results of a cohort study on the influence of the first 1,000 days of life on the children's future health. *An Acad Bras Cienc.* 2018; 90(3): 3105-14.

28. Casagrande RRD, Pastorino AC, Souza RGL, Leone C, Sole D, Jacob CMA. Prevalência de asma e fatores de risco em escolares da cidade de São Paulo. *Rev.*

Saúde Pública. 2008; 42(3):517-23.

29. Rosa AM, Ignotti E, Hacon SS, Castro HA. Prevalência de asma em escolares e adolescentes em um município na região da Amazônia brasileira. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(1): 7-13.

30. Lotz MT, Peebles RS. Mecanismos de modulação do vírus sincicial respiratório das respostas imunes das vias aéreas. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12: 380-7.

31. Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *Cell*. 2016; 165(4), 792–800.

32. Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Cur Opin Immunol*. 2015; 36:115–26.

33. 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):172-8.

34. Leal VNC, Genov IR, Mallozi MC, Solé D, Pontillo, A. Polymorphisms in inflammasome genes and risk of asthma in Brazilian children. *Mol Immunol*. 2018; 93:64–7.

35. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 704-15.

36. Perez-Losada M, Castro-Nallar E, Bendall ML, Freishtat RJ, Crandall KA. Dual transcriptomic profiling of host and microbiota during health and disease in pediatric asthma. *PloS One*. 2015: 1-17.

37. Chatkin MN, Menezes AMB. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil. *J. Pediatr*. 2005; 81(5):411-6.

38. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:176-81.

39. Ullemar V et al. Heritability and confirmation of genetic association studies for childhood asthma in twins. *Allergy*. 2016; 71(2):230-8.

40. Silva DRN, Schneider AP, Stein RT. O papel do aleitamento materno no desenvolvimento de alergias respiratórias. *Scientia Medica*; 2009;19(1): 35-42.

41. Strassburger SZ, Vitolo MR, Bortolini GA, Pitrez PM, Jones MH, Stein RT. Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children. *J Pediatr*. 2010;86(5):391-9.

42. Oddy WH et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ*. 1999;319(7213):815-9.



UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



## **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

### **DADOS DA EMENDA**

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

**Pesquisador:** Jefferson Luiz Traebert

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**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:** 2.099.156

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto apresentado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, denominado coorte Brasil-Sul, que pretende realizar um estudo prospectivo para analisar as condições de saúde da criança de forma global e fatores bio-psico-sociais envolvidos neste processo. O projeto já foi aprovado por este comitê em 2014 e com 2 emendas anteriores já aprovadas, no entanto agora é solicitada uma emenda para proceder às seguintes modificações:

- retirada da Prof. Jane da Silva e Dra Danela Alba Sickel da equipe e substituição pela Dra Anna Paula Piovesan e Dra Aline Daiana Schlindwen.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

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.

Continuação do Parecer: 2.099.156

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

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.

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.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O motivo da substituição das pesquisadoras foi seu afastamento da UNISUL, com o que as novas professoras assumiram suas funções.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram identificadas pendências éticas no protocolo de pesquisa apresentado. Emenda aceita sem restrições

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Continuação do Parecer: 2.099.156

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_928442_E3.pdf	25/05/2017 09:48:59		Aceito
Outros	Alteracao_equipe.pdf	25/05/2017 09:48:07	Jefferson Luiz Traebert	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	10/04/2017 11:28:34	KAROLINY DOS SANTOS	Aceito
Outros	Emenda2_justificativa.pdf	10/04/2017 11:26:01	KAROLINY DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.docx	16/09/2015 09:19:48	KAROLINY DOS SANTOS	Aceito
Outros	Pedido_de_emenda.docx	16/09/2015 09:18:00	KAROLINY DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	04/11/2014 16:34:34		Aceito
Outros	Formulário de identificação projeto CEP.pdf	04/11/2014 16:18:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE CEP Coorte 04.11.14.pdf	04/11/2014 16:18:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO Fatores psicossociais e socioeconômicos na determinação da saúde da criança - Coorte Brasil Sul.pdf	04/11/2014 16:18:09		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração Sec. Saúde Palhoça.pdf	17/10/2014 15:18:37		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PALHOCA, 05 de  
Junho de 2017

Assinado por: Josiane Somariva Prophiro (Coordenador)