

**FATORES ASSOCIADOS A *TRAÇOS DE ALERGIA* NO
SEGUNDO ANO DE VIDA:
UMA ANÁLISE NA COORTE BRISA**

**SÃO LUÍS, MA
JULHO – 2023**

ALESSANDRA KARLA OLIVEIRA AMORIM MUNIZ

**FATORES ASSOCIADOS A *TRAÇOS DE ALERGIA* NO SEGUNDO ANO DE VIDA:
UMA ANÁLISE NA COORTE BRISA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cecilia Claudia Costa Ribeiro

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Heloisa Bettiol

SÃO LUÍS, MA

JULHO – 2023

Muniz, Alessandra Karla Oliveira Amorim.

Fatores associados a Traços de Alergia no segundo ano de vida : Uma análise na coorte BRISA / Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz. - 2023.

115 f.

Coorientador(a): Heloisa Bettiol.

Orientador(a): Cecilia Claudia Costa Ribeiro.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2023.

1. Alergia a alimentos. 2. Bebidas Adoçadas com Açúcar. 3. Dermatite atópica. 4. Modelagem de Equações Estruturais. 5. Rinite alérgica. I. Bettiol, Heloisa. II. Ribeiro, Cecilia Claudia Costa. III. Título.

**FATORES ASSOCIADOS A *TRAÇOS DE ALERGIA* NO SEGUNDO ANO DE VIDA:
UMA ANÁLISE NA COORTE BRISA**

Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz

Tese aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Cecília Claudia Costa Ribeiro
Orientadora
PGSC- UFMA

Prof.^a Dr.^a Heloisa Bettiol
Coorientadora
FMRP-USP

Prof.^o Dr.^o Elcio Oliveira Vianna
Examinador Externo
FMRP – USP

Prof.^a Dr.^a Lorena Lúcia Costa Ladeira
Examinadora Externa
Instituto Florence

Prof.^a Dr.^a Rosângela Fernandes Lucena Batista
Examinadora Interna
PGSC- UFMA

Prof.^a Dr.^a Vanda Maria Ferreira Simões
Examinadora Interna
PGSC- UFMA

Ao meu Pai, que permitiu a abertura dessa porta e preparou cada momento como único; à minha família, que sempre me incentivou e fortaleceu e à minha grande orientadora, exemplo de sabedoria e humildade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter aberto mais esta porta, que se iniciou com um ingresso todo especial, rodeado por companhias maravilhosas, mestres extraordinários e experiências inovadoras, que constantemente me relembram que os desafios existiram, mas trouxeram superação e crescimento, pois a porta que o Senhor abre, ninguém fecha.

Ao meu esposo Tonny Muniz, meu grande torcedor, que sempre acredita ser possível realizar, mesmo quando eu já estou desacreditada; por todo cuidado, disponibilidade e suporte ao longo desta caminhada

Aos meus filhos João Guilherme e Levi, que muitas vezes tiveram que entender a minha ausência, meu estresse, cansaço e que mesmo diante de tudo, sempre renovaram minhas forças com seus sorrisos e abraços. Por vocês, eu chego até aqui!

Ao meu pai, que, infelizmente, não pode estar presente no momento em que eu alcanço essa vitória, mas que foi determinante no meu processo de formação com seu amor, apoio, carinho, educação e com suas sábias palavras de incentivo.

À minha mãe, que sempre cuidou de mim, da minha família e me ajudou em tudo que era preciso para que eu pudesse prosseguir e concluir mais esta etapa.

À minha irmã Hellen, minha companheira de vida e no PPGSC, com quem pude dividir atividades científicas e construir novos projetos, que sempre acreditou e orou pelos nossos propósitos e me incentivou para que eu pudesse chegar até aqui.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Cecília Ribeiro, a quem me faltam palavras diante de toda gratidão em tê-la como minha mestra. Que exemplo de mulher, aquela que transborda sabedoria e humildade, que tem sempre as palavras mais puras e doces, que nos oportuniza as melhores oportunidades de crescimento e que diante dos desafios, nos incentiva a sempre persistir.

À minha coorientadora Prof.^a Dr.^a Heloisa Bettiol, por sua grande contribuição ao longo dos trabalhos- sempre com tanta paciência e disponibilidade.

Às Professoras Dr.^a Luana Padilha e Joelma Nascimento, pela colaboração nas análises e discussões e a todos os professores coautores dos artigos construídos ao longo desta tese.

Aos companheiros do Mestrado e Doutorado, com quem compartilhei excelentes construções, momentos agradáveis e pude diminuir minhas angústias, com agradecimento especial à Rebeca Arrais, que me acompanhou para além da extensão do Programa.

Aos mestres do PPGSC, representados pelo Prof.^o Dr.^o Antonio Augusto Moura da Silva, um exemplo de liderança, de ensino, de atualidade e de profissionalismo.

Aos membros do Núcleo de Pesquisa e integrantes das Coortes, de maneira especial à Luciana, por sua disponibilidade e dedicação em cada atendimento e a toda a equipe de Coordenação do BRISA, aqui representados pela Prof.^a Dr.^a Rosângela Batista, Lívia Rudakoff e Janete Alencar.

À minha equipe de apoio com as crianças - Das, Eslayne, Socorro, Dona Mary, e todos que dedicaram um pouco do seu tempo para me ajudar.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

Lembre da minha ordem: “Seja forte e corajoso! Não fique desanimado, nem tenha medo, porque eu, o SENHOR, seu Deus, estarei com você em qualquer lugar para onde você for!”

Josué 1:9

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1- Diagrama de fluxo da coorte nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil.....26

Artigo 2

Figura 1 - Modelo conceitual para análise da associação entre o consumo de bebidas ricas em açúcar de adição e *Traços de Alergia* em crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013. 34

Figura 2 – Mecanismos plausíveis para associação das BRAAs e alergias. 60

LISTA DE TABELAS

Artigo 2

Tabela 1. Características sociodemográficas na Baseline. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.	55
Tabela 2. Características demográficas e de saúde das crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.	56
Tabela 3. Indicadores do modelo ajustado por Modelagem de Equações Estruturais para analisar a associação entre <i>Traços de Alergia</i> e consumo de BRAAs em crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.....	57
Table 4. Coeficiente padronizado, erro padrão e p-valor das variáveis latentes Situação Socioeconômica e <i>Traços de Alergia</i> . Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil.	57
Table 5. Consumo de BRAAs e outros produtos com açúcar de adição em crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.	58
Table 6. Indicadores do modelo ajustado e estimativas padronizadas do efeito direto considerando a associação entre as variáveis e <i>Traços de Alergia</i> em crianças no segundo ano de vida Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.....	58
Tabela Suplementar 1 – Dados de consumo alimentar (diário) das crianças no segundo ano de via. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.	69
Tabela Suplementar 2 – Indicadores do modelo ajustado e estimativas padronizadas de efeitos diretos analisando a associação entre variáveis de consumo alimentar e <i>Traços de Alergia</i> no 2º ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACF- Análise Fatorial Confirmatória
- AD – Atopic dermatitis
- AGE - Advanced Glycation End products
- AME- Aleitamento materno exclusivo
- APCs - Células apresentadoras de antígenos
- BMI - Body Mass Index
- BRAAs - Bebidas Ricas em Açúcar de Adição
- BRISA – Brazilian Birth Cohort Studies, Ribeirão Preto-São Luís
- CFA - Confirmatory Factor Analysis
- CFI- Comparative Fit Index
- CP – Coeficiente padronizado
- DA – Dermatite atópica
- DNTs - Doenças não transmissíveis
- EBF - Exclusive breast feeding
- IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
- IgE - Imunoglobulina E
- IgG - Imunoglobulina G
- IMC – Índice de Massa Corporal
- MEE- Modelagem de Equações Estruturais
- NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey
- POF - Pesquisas de Orçamentos Familiares
- RA - Rinite alérgica
- RMSEA - Root Mean Square Error of Approximation
- SC - Standardized coefficient
- SE - Standard Error
- SEM- Structural Equation Modeling
- SSB – Sugar- Sweetened Beverages
- TLI - Tucker-Lewis Index

MUNIZ, Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz, **Fatores associados a Traços de alergia no segundo ano de vida: uma análise na Coorte BRISA**, 2023, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 115f.

RESUMO

As taxas de doenças alérgicas têm aumentado em crianças, sendo fortemente influenciada por exposições de risco no início da vida. Nesse período, fatores desfavoráveis podem alterar permanentemente e de forma irreversível o sistema imunológico, aumentando o risco de doenças alérgicas e de outras doenças não transmissíveis no futuro. Poucos são os estudos direcionados à investigação de fatores associados às doenças alérgicas nos dois primeiros anos das crianças; e dentre os existentes, os desfechos incluem apenas uma doença alérgica. Esta tese se propôs a construir um desfecho latente nominado de *Traços de Alergia*, constituído por três diagnósticos alérgicos (rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar), para alcançar o seu objetivo principal: analisar os fatores associados aos *Traços de Alergia* no segundo ano de vida das crianças da coorte BRISA. Para tanto, utilizou-se da Modelagem de Equações Estruturais, que é uma ferramenta analítica que além de possibilitar a análise do desfecho em forma de variável latente, reduzindo erro de aferição das doenças alérgicas isoladamente, potencializou a identificação de fatores associados a este desfecho nas análises dos dois artigos componentes desta tese. O primeiro artigo **Factors associated with Allergy Traits around the 2nd year of life: a Brazilian cohort study**, publicado na BMC Pediatrics, analisou os fatores pré e perinatais associados aos *Traços de Alergia* no segundo ano de vida das crianças da coorte de nascimento de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil (n=3644). Foram incluídas como variáveis exploratórias: cor da mãe, status socioeconômico, índice de massa corporal pré-gestacional, hipertensão, diabetes e fumo gestacional, idade gestacional, Apgar de 5 minutos, peso ao nascer, tipo de parto e a *Alergia Familiar*, variável latente deduzida dos históricos familiares de rinite alérgica, dermatite atópica e asma. Melhor Situação Socioeconômica (SC=0,238; p<0,001) e maiores valores da *Alergia Familiar* (SC=1,224; p<0,001) foram associados aos maiores valores dos *Traços de Alergia* na criança. A hipertensão gestacional foi associada aos maiores valores dos *Traços de Alergia* na criança (SC=0,170; p=0,022) e o aleitamento materno exclusivo, foi proteção para o desfecho (SC= -0,191; p=0,001). No segundo artigo **Sugar-Sweetened Beverages and Allergy Traits at Second Year of Life: BRISA Cohort Study**, a ser submetido na *Nutrients*, analisando os dados da coorte de pré-natal de São Luís (n=1144), testamos a hipótese que a exposição precoce às bebidas ricas em açúcar de adição (BRAAs) aumentaria o risco de alergias no segundo ano de vida. A exposição precoce às BRAAs foi analisada em percentual de calorias

diárias, com base nos dados do recordatório de 24 horas, e incluiu sucos de frutas industrializados (excluindo os sucos 100% de fruta), refrigerantes e achocolatados prontos. Outras variáveis analisadas foram: status socioeconômico, idade da criança, escore-z do índice de massa corporal por idade, episódios de diarreia e aleitamento materno. O maior consumo percentual de calorias diárias provenientes das BRAAs foi associado aos maiores valores dos *Traços de Alergia* (SC=0,174; p=0,025). O aumento da idade (SC=-0,181; p=0,030) reduziu os valores de *Traços de Alergia*. Episódios de diarreia correlacionaram-se com as características alérgicas na criança (SC=0,287; p=0,015). Nossos achados dão suporte para que a investigação dos fatores de risco para alergia comece nas primeiras fases da vida, sugerindo a adoção de estratégias que impactem na hipertensão gestacional, no aleitamento materno exclusivo e na não-exposição às BRAAs no início da vida. A variável latente *Traços de Alergia* proposta neste trabalho não se direcionou à implementação clínica no diagnóstico, mas ao desenvolvimento de estudos epidemiológicos, que assim como os desenvolvidos nesta tese, poderão identificar fatores de risco e de proteção com maior consistência e fomentar estratégias de prevenção na atenção à saúde de neonatos e crianças.

Palavras-chave: 1. Rinite alérgica 2. Dermatite atópica 3. Alergia a alimentos 4. Modelagem de Equações Estruturais 5. Bebidas Adoçadas com Açúcar

MUNIZ, Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz, **Factors associated with *Allergy Traits* in the second year of life: an analysis in the BRISA Cohort**, 2022, Thesis (Doctorate in Collective Health) - Graduate Program in Collective Health, Federal University of Maranhão, São Luís, 115f.

ABSTRACT

Rates of allergic diseases have increased in children and are strongly influenced by risky infections in early life. During this period, unfavorable factors can permanently and irreversibly alter the immune system, increasing the risk of allergic diseases and other non-communicable diseases in the future. There are few studies aimed to investigate factors associated with allergic diseases in children's first two years; and among those existent, include only an allergic disease. This thesis supported the construction of a latent outcome called *Allergy Traits*, consisting of three allergic diagnoses (allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergies), to achieve its main objective: to analyze the factors associated with *Allergy Traits* in the second year of children in the BRISA cohort. For this purpose, Structural Equation Modeling was used, which is an analytical tool that enables the analysis of the latent outcome with reduced measurement error, which enhanced the identification of factors associated with this outcome in the analysis of the two articles of this thesis. The first article *Factors associated with Allergy Traits around the 2nd year of life: a Brazilian cohort study*, published in *BMC Pediatrics*, analyzed the pre- and perinatal factors associated with *Allergy Traits* in the second year of life of children from the birth cohort from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (n=3644). The following exploratory variables were included: mother's color, socioeconomic status, pre-gestational body mass index, hypertension and gestational diabetes, smoking, gestational age, 5-minute Apgar score, birth weight, type of delivery and family allergy, latent Variable deduced from family histories of allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma. Better Socioeconomic Status (SC=0.238; p<0.001) and higher values of Family Allergy (SC=1.224; p<0.001) were associated with higher values of *Allergy Traits* in children. Gestational hypertension was associated with higher values of *Allergy Traits* in children (SC=0.170; p=0.022) and exclusive breastfeeding was protective for the outcome (SC= -0.191; p=0.001). In the second article *Sugar-Sweetened Beverages and Allergy Traits at Second Year of Life: BRISA Cohort Study*, to be submitted to *Nutrients*, analyzing data from the São Luís prenatal cohort (n=1144), we tested the hypothesis that early exposure to sugar sweetened beverages (SSBs) would increase the risk of allergies in the second year of life. Early exposure to SSBs was analyzed as a percentage of daily calories, based on 24-hour recall data, and included industrialized fruit juices (excluding 100% fruit juices), soft drinks,

and ready-to-eat chocolate drinks. Other variables analyzed were: socioeconomic status, age of the child, body mass index z-score for age, episodes of diarrhea, and breastfeeding. The highest percentage of daily calories consumed from SSBs was associated with the highest values of *Allergy Traits* (SC=0.174; p=0.025). Increasing age (SC=-0.181; p=0.030) reduced the values of *Allergy Traits*. Episodes of diarrhea correlated with allergic characteristics in children (SC=0.287; p=0.015). Our findings support the investigation of risk factors for allergy to begin in the first stages of life, suggesting the adoption of strategies that impact gestational hypertension, exclusive breastfeeding, and non-exposure to SSBs in early life. The latent variable *Allergy Traits* proposed in this work was not aimed at clinical implementation in the diagnosis but at the development of epidemiological studies, which, like those developed in this thesis, will be able to identify risk and protection factors with greater consistency and encourage prevention strategies in health care for newborns and children.

Keywords: 1. Allergic rhinitis 2. Atopic dermatitis 3. Food allergy 4. Structural Equation Modeling 5. Sugar Sweetened Beverages

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1	Considerações gerais sobre as doenças alérgicas	19
3.2	Epidemiologia das doenças alérgicas no mundo e no Brasil.....	21
3.3	Exposição às bebidas ricas em açúcares de adição nos primeiros anos de vida.....	23
4	MÉTODOS.....	25
4.1	Artigo 1.....	25
4.2	Artigo 2.....	30
5	RESULTADOS	36
5.1	Artigo 1.....	36
5.2	Artigo 2.....	45
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE A – PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA (PERIÓDICO).....	78
	APÊNDICE B – PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA (PERIÓDICO).....	80
	APÊNDICE C – PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA (CAPÍTULO DE LIVRO).....	81
	ANEXO A – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO	83
	ANEXO B- QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE	87
	ANEXO C – QUESTIONÁRIO DO SEGUIMENTO - GERAL	103
	ANEXO D – RECORDATÓRIO 24H DA CRIANÇA	107
	ANEXO E – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PEQUISA.....	108
	ANEXO F- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO(TCLE)	110

1 INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas são doenças não transmissíveis (DNTs), imunomediadas (HENDAUS; JOMHA; EHLAYEL, 2016), que ocorrem como uma reação exacerbada do organismo a alérgenos presentes no ambiente, em alimentos ou fármacos, que são substâncias reconhecidas como estranhas (antígeno) pelo organismo. Essa reação pode acontecer por hipersensibilidade imediata (o tempo entre a exposição ao antígeno e a resposta imune é menor que 2h, havendo produção de imunoglobulina E específica para alérgenos - IgE), como é o caso das doenças atópicas (rinite alérgica, dermatite atópica e asma alérgica) e alguns tipos de alergias alimentares (VERSCHOOR; VON GUNTEN, 2019).

Essas doenças alérgicas iniciam-se geralmente na primeira infância, com um processo conhecido como “progressão atópica” (HERNÁNDEZ *et al.*, 2020). A “progressão atópica” pode ser definida como a história natural das manifestações alérgicas, caracterizada por uma sequência típica de progressão dos sinais clínicos e das doenças atópicas, que se inicia com a dermatite atópica (DA) e alergia alimentar, seguidas por asma alérgica e rinite (BOECHAT; FRANÇA, A. T., 2008; VERSCHOOR; VON GUNTEN, 2019).

Além disso, frequentemente há coexistência de duas ou mais dessas doenças alérgicas, caracterizando um quadro de multimorbidade alérgica e não de “progressão atópica” (CUSTOVIC, A. *et al.*, 2020; SIGURDARDOTTIR, S. T. *et al.*, 2021). Uma análise longitudinal de estudos de coorte de nascimento no Reino Unido demonstrou que uma proporção relativamente pequena de crianças sintomáticas (cerca de 7%) segue o padrão da “progressão atópica” (BELGRAVE *et al.*, 2014).

Independente do mecanismo de progressão ou coexistência, tanto a prevalência como a complexidade e gravidade dessas doenças estão aumentando, especialmente em crianças e adultos jovens. A Organização Mundial de Saúde estima que aproximadamente 200 a 250 milhões de pessoas no mundo apresentam alergia alimentar e 400 milhões apresentam rinite alérgica (ARRUDA; MELO, 2015; PAWANKAR *et al.*, 2013).

O Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC), que deu início à padronização metodológica para investigação da prevalência e fatores associados à asma e doenças alérgicas em crianças, identificou como prevalências mundiais na faixa etária 6 a 7 anos: 11,7% para asma atual, 8,5% para rinite alérgica e 7,9% para dermatite atópica (MALLOL *et al.*, 2013).

Um estudo em pré-escolares na Turquia (n=396), identificou uma prevalência de 13,7% de rinite alérgica e de 8,5% de dermatite atópica, mostrando a atopia familiar como um fator de risco para estes desfechos (BOLAT *et al.*, 2017). Um estudo transversal com 9.501 crianças chinesas em idade pré-escolar, mostrou que as prevalências de rinite alérgica, eczema e alergia alimentar foram respectivamente: 30,45%; 33,51% e 13,81%, e encontrou a história familiar de alergias como fator associado a estes desfechos (YANG, M. *et al.*, 2021).

Destaca-se, portanto, que apesar da inserção da padronização metodológica e do enfoque em indivíduos de uma mesma faixa etária, as taxas de prevalência de doenças alérgicas variam entre países e até mesmo entre localidades de um mesmo país, podendo ser reflexo de diferenças genéticas, socioeconômicas, de estilo de vida, bem como de outras exposições ambientais nestas populações (GUTOWSKA-ŚLESİK; SAMOLIŃSKI; KRZYCH-FALTA, 2023). Fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida impulsionam as doenças alérgicas, emergindo como um desafio para a pesquisa de suas etiologias, especialmente no início da vida (HERNÁNDEZ *et al.*, 2020; SAADEH *et al.*, 2013).

A gestação e os primeiros anos de vida são determinantes para o desenvolvimento do sistema imunológico, as exposições desse período têm sido associadas ao maior ou menor risco de sensibilização alérgica e doenças (PARAZZINI *et al.*, 2014). Dentre essas exposições, se destacam os fatores perinatais: tabagismo na gestação e prematuridade (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2016), peso ao nascer (PARAZZINI *et al.*, 2014), obesidade materna (FORNO *et al.*, 2014), parto cesáreo e baixo Apgar de 5 minutos (MITSELOU *et al.*, 2020).

Entre os poucos estudos que abordaram fatores do início da vida estão os estudos longitudinais na Suécia, com mais de um milhão de crianças, que encontraram associação de rinite alérgica com parto cesáreo, baixo Apgar de 5 min, grande para idade gestacional e prematuridade moderada (MITSELOU *et al.*, 2020). Esses mesmos fatores foram evidenciados como associados à alergia alimentar, com destaque para o nascimento muito prematuro como um fator de proteção (MITSELOU *et al.*, 2018).

Os estudos que abordaram fatores do início da vida frequentemente envolvem crianças em idade pré-escolar; assim, tem-se a limitação de estudos que incluam crianças até os dois anos de idade e avaliem fatores relacionados à gestação, como diabetes e hipertensão gestacional, que podem resultar em desfechos adversos no nascimento e sua associação com as doenças alérgicas. A partir desta lacuna, surgiu o interesse em investigar fatores pré e

perinatais associados às doenças alérgicas no segundo ano de vida, resultando no primeiro artigo desta tese.

Posteriormente, exposições no início da vida da criança, como aleitamento materno exclusivo(ODDY, 2017), adoção de práticas alimentares não saudáveis (SAADEH *et al.*, 2013), morar em cidade industrializada e atopia dos pais também já foram associados às alergias(TESTA *et al.*, 2020).

Dentre os estudos relacionados à dieta e às doenças alérgicas na infância, existem aqueles que identificam componentes antioxidantes (SAADEH *et al.*, 2013) e ácidos graxos como fatores de proteção e como principais alérgenos alimentares o leite, ovos, trigo, amendoim, nozes, soja e peixe (CHING-WEI *et al.*, 2022; SAADEH *et al.*, 2013; YANG, Z. *et al.*, 2015). Os resultados relacionados aos componentes dietéticos ainda são contraditórios e cada vez mais os estudos se direcionam à investigação de componentes alimentares de consumo elevado na população.

As bebidas ricas em açúcar de adição são as principais fontes de açúcares livres na dieta e apresentam percentuais de consumo crescentes entre os grupos etários: 5% nas crianças de 6 a 11 meses, 31% nas crianças de 12 a 23 meses, 40% nas de 2 a 3 anos e para mais de 51% nas de 4 a 5 anos (DEMMER *et al.*, 2018).

A introdução dessas bebidas de forma precoce e em quantidades cada vez maiores se configura como um problema de saúde pública, ao considerar a sua associação com a epidemia de DNTs, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (MALIK; POPKIN; BRAY, 2015; SANTOS, L. P. *et al.*, 2022). De tal modo, instituições renomadas passaram a sugerir recomendações para redução do consumo de açúcares: a Organização Mundial sugere que não ultrapasse 5% das calorias diárias e a Associação Americana do Coração estabelece o limite de 25g/dia para crianças e adolescentes e a não introdução das bebidas ricas em açúcar de adição até os dois anos de idade para prevenção de risco cardiovascular no futuro (AMERICAN HEART ASSOCIATION - AHA, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Estudo de Coortes Brasileiras de Nascimento de Ribeirão Preto e São Luís (BRISA), mais especificamente uma análise desenvolvida na coorte iniciada no pré-natal em São Luís, demonstrou que o consumo de refrigerantes na gestação foi associado aos traços de asma infantil no segundo ano de vida da criança (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Em outro estudo desenvolvido nessa mesma coorte, o consumo de refrigerantes pelas gestantes também aumentou a exposição precoce a estes açúcares no segundo ano de vida das crias (PINTO *et*

al., 2021). E, o maior consumo de açúcares pelas crianças foi associado aos *Traços de Asma* aos dois anos (PADILHA, Luana Lopes *et al.*, 2020).

Uma análise de crianças a partir dos seis anos e adolescentes mostrou que consumir bebidas com excesso de frutose livre ≥ 5 vezes/semana aumentou as chances de sensibilização alérgica em 2,5 vezes, quando comparado ao consumo de menos de 3 vezes por mês (YU *et al.*, 2018).

Há plausibilidade que a exposição precoce às bebidas com açúcar de adição nos dois primeiros anos de vida também possa aumentar risco de alergias nas crianças. Alguns mecanismos dão suporte a nossa hipótese, tendo em vista que o consumo elevado de açúcares resulta em produtos finais de glicação avançada (AGEs), podendo sinalizar vias alérgica (SMITH *et al.*, 2017), assim como resultar na alteração da microbiota intestinal (DECHRISTOPHER; TUCKER, 2020), que parece implicada no desenvolvimento de doenças alérgicas (BUNYAVANICH; BERIN, 2019).

Reconhecendo que o enfoque de estudos anteriores se direcionou à associação das BRAAs e asma ou avaliaram doenças alérgicas em crianças de maior faixa etária, o segundo artigo se debruçou sobre a associação dessas bebidas com doenças alérgicas em crianças de até dois anos de idade. Buscou-se, ainda, um diferencial em relação aos demais estudos já desenvolvidos, que está na construção de um desfecho formado por indicadores que representa um conjunto de doenças alérgicas, tendo em vista a dificuldade diagnóstica das alergias até o segundo ano de vida.

Muitos sintomas clínicos das doenças alérgicas também estão associados a infecções virais e outras patologias típicas da infância, logo, a definição do diagnóstico prescinde de anamnese clínica e familiar, análise e observação dos sintomas e realizações de testes e exames bioquímicos, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico no início da vida (CHIRIAC; BOUSQUET, Jean; DEMOLY, 2017). Nem todas as alergias alimentares, por exemplo, são mediadas por IgE e as respostas podem ser retardadas, podendo requerer ferramentas adicionais de investigação e um maior tempo de acompanhamento (VERSCHOOR; VON GUNTEN, 2019).

De tal modo, trabalhar o desfecho alérgico por meio da Modelagem de Equações Estruturais (MEE) possibilitou a criação de uma latente representativa da comunalidade de duas ou mais variáveis observáveis e que não poderia ser aferida sem erro por uma variável isolada (KLINE, 2016; NEVES, 2018). A MEE também permitiu a incorporação adequada de fatores de confusão e mediação, dando maior amplitude aos potenciais fatores incluídos no modelo estrutural.

Assim, propusemos nesta tese de forma pioneira, construir o desfecho latente *Traços de Alergia* no segundo ano de vida, a partir de três indicadores alérgicos (rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar), para responder ao seu principal objetivo: analisar os fatores associados aos *Traços de Alergia* no segundo ano de vida das crianças da coorte BRISA. Para tanto, apresentou como artigos originais:

- **Artigo 1:**Fatores associados aos *Traços de Alergia* por volta do 2º ano de vida: um estudo de coorte brasileiro;
- **Artigo 2:** Bebidas Ricas em Açúcar de Adição e *Traços de Alergia* no segundo ano de vida: um estudo de coorte brasileiro

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar os fatores associados aos *Traços de Alergia* no segundo ano de vida das crianças da coorte BRISA - de nascimento, em Ribeirão Preto e de pré-natal, em São Luís.

2.2 Específicos

- Caracterizar os fatores socioeconômicos, demográficos e de saúde das mães e crianças das duas cidades;
- Construir a variável latente *Traços de Alergia* no segundo ano de vida;
- Investigar os efeitos dos fatores pré e perinatais nos *Traços de Alergia* das crianças da coorte de Ribeirão Preto;
- Analisar os efeitos da exposição precoce às bebidas ricas em açúcares de adição nos *Traços de Alergia* das crianças da coorte de São Luís.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Considerações gerais sobre as doenças alérgicas

As doenças alérgicas compreendem doenças crônicas imunomediadas, que apresentam maior prevalência entre crianças e são representadas principalmente pela dermatite atópica, rinite alérgica, asma brônquica e alergia alimentar (HENDAUS; JOMHA; EHLAYEL, 2016).

A alergias desenvolvem-se como uma resposta de hipersensibilidade, que pode ser mediada por mecanismos imunológicos que envolvem imunoglobulina E (IgE) - que são as reações mais frequentes e reconhecidas como do tipo I, assim como também podem ser do tipo II (mediadas por IgG), do tipo III (complemento) e do tipo IV (celular) (SÁNCHEZ, J. *et al.*, 2018).

As respostas alérgicas do tipo I, estão presentes em 80% das alergias, sendo o processo desenvolvido na asma alérgica, rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar (SÁNCHEZ, J. *et al.*, 2018). Esse processo alérgico se inicia com a apresentação do alérgeno (antígeno proteico, causador da alergia) ao sistema imune, pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) e envolve basófilos, mastócitos e eosinófilos, que em associação a monócitos e linfócitos, produzem interleucinas e elevam IgE (GRUMACH, 2009).

As doenças alérgicas são um problema de saúde pública global, na medida em que apresentam alta prevalência e que os cuidados inapropriados, levam a complicações e DNTs futuras, elevando morbidade, mortalidade e os gastos com saúde. Um dos fatores que dificultam o enfrentamento dessas doenças, perpassa pelo diagnóstico, que muitas vezes não existe ou é feito de forma incorreta (SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2018).

O diagnóstico assertivo nas doenças alérgicas prescinde da associação da investigação clínica com testes diagnósticos, que variam conforme o resultado do exame físico inicial e investigação médica inicial. Os testes podem ser cutâneos ou *in vivo*, avaliando a produção de IgE na presença de alérgenos relevantes e de extratos de alérgenos, e *in vitro* - a partir de investigações séricas de IgE. Dentre outros testes que podem auxiliar o diagnóstico, estão IgE total e a contagem de eosinófilos (PAWANKAR *et al.*, 2013; SÁNCHEZ, J. *et al.*, 2018).

Os eosinófilos são células imunes inatas que participam ativamente na respostas inflamatória, seus níveis elevados no sangue podem estar associados a doenças alérgicas e processos infecciosos (FULKERSON; ROTHENBERG, 2013). A contagem de eosinófilos tem sido utilizada como marcador preditivo nas doenças alérgicas, uma vez que na presença da asma infantil e da dermatite atópica, encontram-se frequentemente elevados. A presença de eosinofilia na 4ª semana de vida prediz o aparecimento de dermatite atópica na infância, em crianças com alto risco de atopia (ROSSBERG *et al.*, 2016).

A dermatite atópica (DA) ou eczema é uma inflamação crônica dérmica, mediada por células Th2, caracterizada por coceira excessiva e lesões e associada a um risco aumentado para rinite alérgica, alergia alimentar e asma (LANGAN; IRVINE; WEIDINGER, 2020; SILVERBERG, 2019).

O processo no qual a dermatite atópica dos bebês evolui para rinite e asma na infância é denominado de “progressão atópica”. É válido ressaltar que a atopia se refere apenas à predisposição genética para o desenvolvimento de qualquer doença alérgica, não se restringindo à DA (KANIKOWSKA *et al.*, 2018).

Outros estudos também apontam como frequente a coexistência de duas ou mais dessas doenças alérgicas, o que caracterizaria um quadro de multimorbidade alérgica e não de “progressão atópica” (CUSTOVIC, A. *et al.*, 2020; SIGURDARDOTTIR, S. T. *et al.*, 2021). Uma análise longitudinal de estudos de coorte de nascimento no Reino Unido demonstrou que uma proporção relativamente pequena de crianças sintomáticas (cerca de 7%) segue o padrão da “progressão atópica” (BELGRAVE *et al.*, 2014).

A alergia alimentar é uma resposta do sistema imune, que pode ser mediada por IgE e apresentar sintomas gastrointestinais, como a diarreia, e ou inflamações no trato respiratório, enquanto que a Rinite Alérgica (RA) possui como sintomas característicos: os espirros, congestionamento nasal, coriza e prurido e é reconhecida como uma inflamação com liberação de IgE, frente à exposição ao alérgeno (MITSELOU *et al.*, 2020; WISE *et al.*, 2018).

3.2 Epidemiologia das doenças alérgicas no mundo e no Brasil

A prevalência das doenças alérgicas tem aumentado em todo o mundo, cerca de 8 a 10% da população sofre com um ou mais tipos de alergias. A rinite alérgica atinge 10 a 30% da população mundial, enquanto que a asma afeta 3 a 9% e alergia alimentar, 8% (ALDAKHEEL, 2021). Aproximadamente 200 a 250 milhões de pessoas no mundo apresentam alergia alimentar e 400 milhões apresentam rinite (ARRUDA; MELO, 2015).

No Brasil, estima-se que 30% da população seja afetada pelas alergias, sendo que desse percentual, 20% são crianças (ARRUDA; MELO, 2015).

Poucos estudos apresentam taxas de rinite em pré-escolares. Usando uma amostra de crianças portuguesas de 3 a 5 anos de idade, uma delas mostrou uma prevalência de rinite de 43,4% (MORAIS-ALMEIDA *et al.*, 2013). No Brasil, o estudo transversal com crianças entre 12 e 15 meses de idade relatou 48,3% de rinite (CHONG NETO *et al.*, 2014).

A Declaração de Consenso Internacional de Alergia e Rinologia sobre Rinite Alérgica mostra que a prevalência de rinite alérgica sofre bastante variação, que pode decorrer da localização geográfica e de fatores ambientais (WISE *et al.*, 2018).

As alergias alimentares, incluindo ao leite e ao ovo, são bem presentes na primeira infância, com prevalência mundial estimada de 1 a 10% (AKSOY *et al.*, 2021). As exposições durante a concepção, a gravidez e os primeiros anos de vida são determinantes para o desenvolvimento do sistema imunológico e estão associadas a um maior risco de sensibilização alérgica e doenças (PARAZZINI *et al.*, 2014).

A janela imunológica vem sendo definida como uma janela de oportunidade e também de susceptibilidade e compreende o período dos primeiros mil dias de vida. É durante esse período que fatores ambientais, incluindo a nutrição, podem influenciar o desenvolvimento humano através da epigenética (COSTANZO, DI *et al.*, 2022). A exposição pré-natal e perinatal à fatores desfavoráveis podem alterar permanentemente e de forma irreversível o sistema imunológico (GARCÍA-SERNA *et al.*, 2021).

Estudos desenvolvidos nesse período de susceptibilidade evidenciaram como fatores associados às doenças alérgicas: tabagismo durante a gravidez e prematuridade (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2016), peso ao nascer (PARAZZINI *et al.*, 2014), obesidade materna (FORNO *et al.*, 2014), parto cesáreo, índice de Apgar (MITSELOU *et al.*, 2020), ausência de aleitamento materno exclusivo (ODDY, 2017),

residir em cidade industrializada e atopia dos pais (TESTA *et al.*, 2020) e exposição precoce às BRAAs (PADILHA, Luana Lopes *et al.*, 2020; YU *et al.*, 2018).

Estudo em uma coorte de nascimento (622 pares de mães-bebês), demonstrou que o tabagismo na gestação aumenta o risco de DA e sensibilização alimentar no primeiro ano de vida, a partir do aumento da expressão de miRNA-223 e da redução do número regulatório de células T (HINZ *et al.*, 2012) .

A pré-eclâmpsia foi identificada como um fator de risco, ao aumentar em 14% a probabilidade de asma. O mecanismo explicativo se direciona ao aumento da inflamação no interior do útero, que levaria a uma distribuição irregular de células T, aumentando a IgE no feto e o risco de doença alérgica (CONLAN *et al.*, 2021).

O Apgar, é um teste realizado com os recém nascidos em um e cinco minutos após o parto e se constitui por avaliações da frequência cardíaca, do esforço respiratório, tônus muscular, reflexos e cor da pele. A medida gerada varia de 1 a 10 e o valor mais alto desse score foi considerado fator de risco para dermatite atópica em crianças de 3 a 9 anos (NAESER *et al.*, 2013), enquanto que valores baixos (<7) foram associados ao desenvolvimento de rinite alérgica e alergia alimentar em pré-escolares (MITSELOU *et al.*, 2018, 2020).

Outros achados desses estudos longitudinais na Suécia, com mais de um milhão de crianças, indicam a associação da rinite com parto cesáreo, grande para idade gestacional e prematuridade moderada; já em relação à alergia alimentar, além dos fatores supracitados, o nascimento muito prematuro foi identificado como um fator de proteção(MITSELOU *et al.*, 2018).

3.3 Exposição às bebidas ricas em açúcares de adição nos primeiros anos de vida

As Bebidas Ricas em açúcares de adição são aquelas processadas com adição de açúcares, especialmente sacarose ou xarope de milho com alto teor de frutose, e são representadas por refrigerantes, bebidas com sabor de frutas, chás e cafés adoçados, bebidas energéticas, leites adoçados (CDC, 2010)

Apesar das evidências de associação entre o consumo de BRAAs e obesidade em crianças, assim como com outras doenças crônicas, as informações sobre o consumo de açúcares de adição, especialmente em países em desenvolvimento e nos primeiros 1000 dias, ainda são escassas (LEVY *et al.*, 2012; PINTO *et al.*, 2021)

Dados da Pesquisas de Orçamentos Familiares (POF) em 1987/88, 1995/96 e 2002/03 evidenciaram aumento considerável nos “açúcares de adição” provenientes de alimentos processados, que dobrou entre 1987/88 e 2002/03 (de 17,4% para 35,5%), destacando-se a contribuição do refrigerante para o total de “açúcares de adição” que aumentou em 200% (de 6,1% para 18,8%). Dados da POF 2008-2009, demonstraram que os refrigerantes contribuíram com 16% no total de calorias, aumentando 39,3% em termos de quantidades per capita médias adquiridas, em relação à POF 2002/2003 (BRASIL, 2011; LEVY *et al.*, 2012).

Em pesquisa que avaliou o consumo de refrigerantes e outras bebidas açucaradas até os dois anos de idade, a partir de levantamento longitudinal de base populacional de mães, 49,9% das mães, mais propensas a ter baixa renda e comer fora em ≥ 2 dias /semana, relataram que seus filho bebiam BRAAs em pelo menos 1 dia da semana (GARNETT; ROSENBERG; MORRIS, D. S., 2013).

Em análise dos dados do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição de 2011-2014 (NHANES) para crianças de 0 a 5 anos, estudo apontou que dentre as bebidas consumidas (água, leite, suco 100%, bebidas dietéticas e bebidas açucaradas), as bebidas açucaradas alcançaram percentuais crescentes entre os grupos etários: 5% nas crianças de 6 a 11 meses, 31% nas crianças de 12 a 23 meses, 40% nas de 2 a 3 anos e para mais de 51% nas de 4 a 5 anos (DEMMER *et al.*, 2018).

Dados de estudo no seguimento do segundo ano de vida da criança na Coorte BRISA (média de idade de 15,9 meses) identificaram que 54,8% delas já estavam expostas a a produtos industrializados com alto teor de açúcar e mais de 37% já

consumiam mais que 5% das calorias vindas destes produtos, sendo o consumo médio nesta população de 7,4% de calorias vindas de açúcares adicionados desses produtos. Essa análise também identificou que maior IMC pré-gestacional e maior frequência de consumo de bebidas açucaradas durante a gestação resultaram no maior percentual do consumo de açúcar no segundo ano de vida, porém esse percentual não resultou em excesso de peso no segundo ano de vida, sendo sugerido que assim como em outros estudos (LUGER *et al.*, 2017; WATT *et al.*, 2013), esse excesso de peso infantil poderia ser observado mais tardiamente (PINTO *et al.*, 2021).

Ocorre que as BRAAS tem sido associadas tanto à obesidade quanto à alteração do microbioma intestinal (IGNACIO *et al.*, 2016; MALIK; POPKIN; BRAY, 2015), com evidências de menores diversidades microbiológicas nas crianças que posteriormente desenvolvem doenças alérgicas (MELLI *et al.*, 2016)

4 MÉTODOS

4.1 Artigo 1

Delineamento do estudo

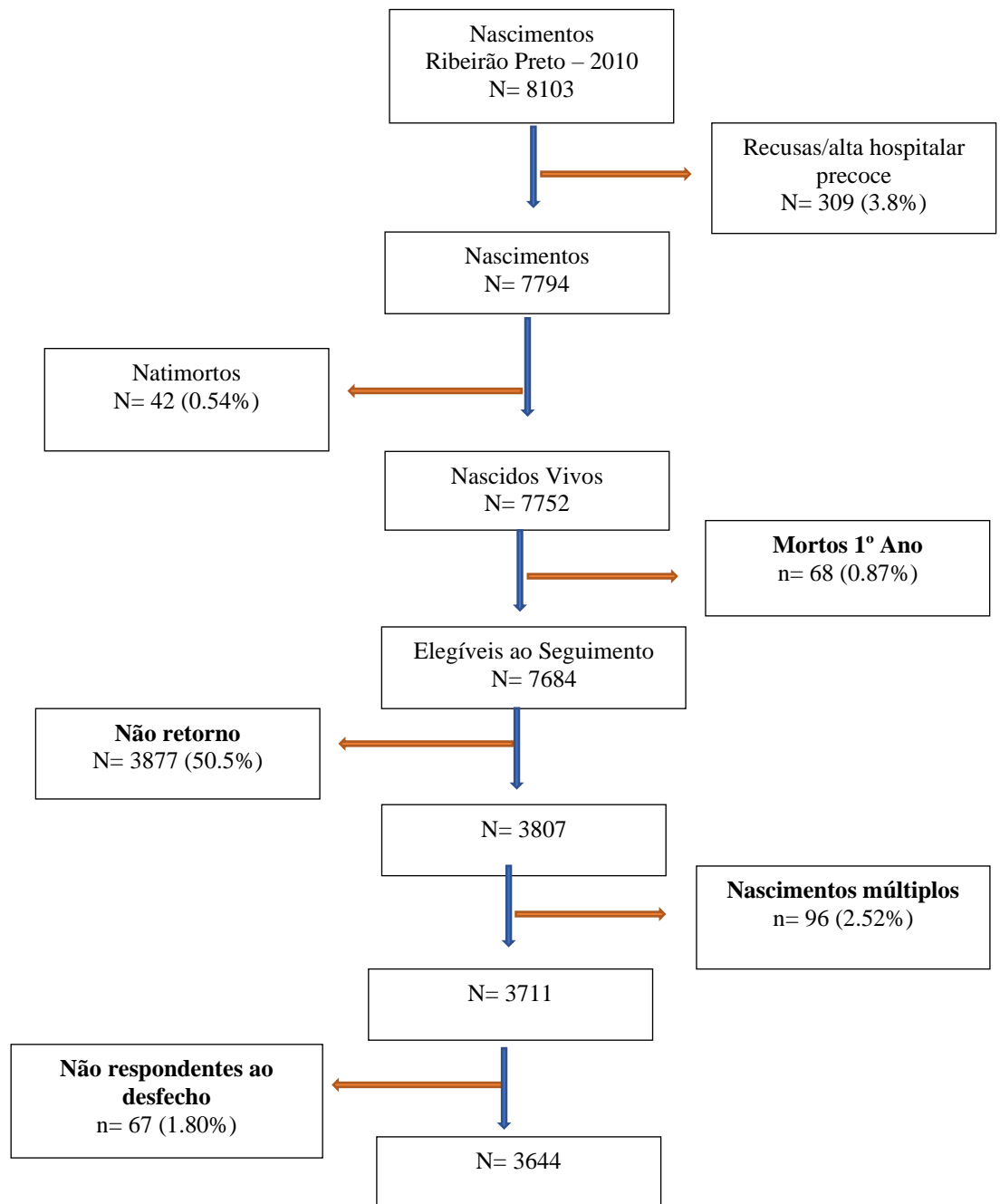
Este estudo é longitudinal prospectivo com dados coletados do Brazilian Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort Studies (BRISA), desenvolvido no município de Ribeirão Preto (SP). A coorte de nascimento nesse município integrou dois momentos de investigação: o nascimento das crianças em 2010 (baseline) e o segundo ano de vida (seguimento) (RIBEIRO, M. R. C. *et al.*, 2017).

Ribeirão Preto apresenta um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,800 e insere-se em uma região reconhecidamente industrializada e desenvolvida (sudeste) (“IBGE”, [s.d.]).

População e amostra em estudo

A coorte de nascimentos de Ribeirão Preto incluiu todos os partos em hospitais públicos e privados da cidade em 2010 (n=7.794). O acompanhamento ocorreu a partir dos 13 meses de vida, entre fevereiro de 2011 e setembro de 2013, compreendendo 3.807 crianças e suas mães. Considerando a não inclusão de natimortos e nascimentos múltiplos e exclusão de não respondentes às questões sobre alergia, a amostra final foi composta por 3.644 indivíduos (figura 1).

Figura 1- Diagrama de fluxo da coorte nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil



Procedimentos de Coleta de Dados

Na baseline da coorte, foram coletadas informações dos prontuários, como idade da mãe, idade gestacional, tipo de parto – vaginal e cesárea, peso - em quilogramas, Apgar de 5 minutos e sexo da criança (Anexo A). A idade gestacional também foi calculada com base na Data da Última Menstruação (DUM) e na Ultrassom Obstétrica (UO), de modo que quando a IG divergiu mais de 10 dias em relação a UO de recrutamento (20^a semana), a UO foi adotada.

Neste estudo, a IG foi categorizada em pré-termo (<37 semanas de gestação), termo precoce (37-38 semanas gestacionais), termo completo e / ou termo tardio (39-41 semanas gestacionais) e pós-termo (\geq 42 semanas gestacionais) (SPONG, 2013); o Apgar de 5 minutos foi categorizado em baixo (<7) ou normal; e o peso ao nascer como excesso de peso (>4,0kg) ou não.

Profissionais e graduandos da saúde previamente treinados aplicaram questionários às mães nas 24h pós-parto e no seguimento (Anexos B e C), dos quais foram extraídos dados sobre fumo na gestação, hipertensão e diabetes gestacional, variáveis categorizadas como dicotômicas (sim ou não).

A partir dos questionários também foram avaliados por meio das categorizações: escolaridade materna (0 a 4; de 5 a 8; 9 a 11 e maior ou igual a 12 anos de estudo); renda familiar (menos de 1; de 1 a menos de 3; de 3 a menos de 5 e 5 ou mais salários mínimos, adotando R\$510,00 como salário vigente no ano de 2010); ocupação do chefe de família (trabalhadores manuais não-qualificados, manuais semi-especializados, manuais especializados, funções de escritório, profissionais de nível superior e administradores/proprietários) e classe econômica conforme Classificação Econômica Brasileira - CEB (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA ABEP, 2012) (D/E – mais pobres, C e A/B- mais ricos).

Para essa análise foram incluídas 3 variáveis latentes:

a) Situação socioeconômica (SES): validada em estudo anterior na Coorte BRISA, formada pelas indicadoras: escolaridade materna, ocupação de chefe de família, renda familiar mensal e classe econômica (NASCIMENTO *et al.*, 2017); b) “*Alergia familiar*”: histórico familiar de asma, rinite alérgica e dermatite atópica e c) *Traços de Alergia*: desfecho proveniente do questionário do seguimento sobre diagnósticos de rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar.

As questões sobre “*Alergia familiar*” constantes no questionário, foram: “Seu bebê tem pai, mãe ou irmão/irmã com asma?”; “Seu bebê tem pai, mãe ou irmão/irmã com alergia no nariz ou rinite alérgica?”; “Seu bebê tem pai, mãe ou irmão/irmã com dermatite atópica ou eczema?”.

Na criança, a investigação de diagnóstico médico dos *Traços de Alergia* se baseou em: “Desde que nasceu, algum médico já diagnosticou dermatite atópica (eczema; alergia de pele caracterizada por erupção na pele com coceira intensa, que vai e volta, em qualquer área do corpo, exceto ao redor dos olhos e nariz, e região da fralda)?”, “Algum médico já lhe disse alguma vez que seu bebê tem rinite alérgica?”; “Algum médico já lhe disse que o seu bebê tem alergia a algum alimento?”.

Modelo teórico

O modelo conceitual adotado considerou a cor da mãe como a variável mais distal, com efeito na situação socioeconômica, que está diretamente associada as demais variáveis do modelo. A “*Alergia familiar*” possui efeito direto nos *Traços de Alergia* e é afetada pela idade da mãe e IMC-PG. Os fatores pré-natais IMC pré-gestacional, fumo, diabetes e hipertensão gestacionais estão intrinsecamente relacionados com efeito positivo nos *Traços de Alergia* (NASCIMENTO *et al.*, 2017; TESTA *et al.*, 2020), variável proposta pelas doenças alérgicas: rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar. Os fatores pré-natais teriam efeito na idade gestacional, no tipo de parto, no excesso de peso ao nascer e no Apgar que se relacionariam diretamente com os *Traços de alergia* (MITSELOU *et al.*, 2020). O AME aparece como um fator protetor das doenças alérgicas (WISE *et al.*, 2018).

Análise Estatística

As variáveis foram tratadas como categóricas e apresentadas por frequências relativas e absolutas e comparadas entre as coortes nas duas cidades pelo teste do qui-quadrado ($p < 0,05$), através do software Stata versão 14.0.

Diante das perdas de seguimento foi incluída uma ponderação para o cálculo das estimativas SEM, oriunda dos procedimentos: 1) comparação de todas as variáveis deste estudo em relação ao comparecimento ou não no seguimento da coorte, pelo teste do qui-quadrado 2) cálculo da probabilidade de comparecimento das crianças

em relação às variáveis que apresentaram diferenças significantes (idade, escolaridade e cor da mãe, renda familiar, classe econômica, hipertensão gestacional, IMC - PG, tipo de parto e idade gestacional), por meio de uma regressão logística 3) cálculo do inverso da probabilidade de seleção obtida no passo anterior.

A variável latente *Traços de Alergia* foi avaliada como desfecho de interesse e as demais variáveis como independentes, por meio da Modelagem de Equações Estruturais (MEE), método estatístico que utiliza a análise fatorial confirmatória (AFC) e estima simultaneamente uma série de equações de regressão, avaliando os efeitos diretos e indiretos das variáveis resultado. O Mplus® versão 7 (Los Angeles, CA, EUA) foi o software estatístico utilizado e os modelos foram avaliados quanto a qualidade do seu ajuste, sendo considerado como bom, em função dos valores dos índices: Teste do qui-quadrado (Chi-square, χ^2) não significativa (p -valor $>0,05$); limite superior de intervalo de confiança de 90% $<0,08$ e $p > 0,05$ para o Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA); Índice de Ajuste Comparativo (CFI) e Índice de Tucker-Lewis (TLI) $> 0,95$. Para verificar necessidade de modificação no ajuste do modelo o comando modindices foi usado (KLINE, 2016).

4.2 Artigo 2

Este estudo utiliza dados da coorte de pré-natal integrante do Estudo de Coortes Brasileiras de Nascimento de Ribeirão Preto e São Luís (BRISA), desenvolvida no município de São Luís (MA), que se localiza em uma das regiões mais pobres do Brasil (nordeste) e possui um IDHM de 0,768 (“São Luís (MA) | Cidades e Estados | IBGE”, [s.d.]).

A coorte pré-natal BRISA acompanhou seus participantes em três momentos: no período gestacional, no 1º acompanhamento no momento do nascimento e no 2º acompanhamento, por volta do segundo ano de vida (CONFORTIN *et al.*, 2021).

2.1 População e amostra em estudo

No início do estudo, foram incluídas mulheres grávidas que receberam cuidados pré-natais entre a 22ª e a 25ª semana de gestação e concordaram em participar (n=1.447). Por ocasião do nascimento (1º acompanhamento), de maio de 2010 a novembro de 2011, as puérperas (n=1.381) foram entrevistadas novamente durante as primeiras 24 horas após o parto. No 2º acompanhamento, mães e crianças (n=1.151) foram avaliadas entre setembro de 2011 e março de 2013. A amostra do estudo compreendeu 1.144 pares de mãe e filho, levando em consideração as perdas de acompanhamento (CONFORTIN *et al.*, 2021; PADILHA, Luana Lopes *et al.*, 2020) e a exclusão dos não respondentes ao desfecho alergia (Figura Suplementar S1).

2.2 Procedimentos de Coleta de Dados

No período do pré-natal e do nascimento, profissionais e estudantes treinados entrevistaram as mães/responsáveis e coletaram informações dos prontuários hospitalares, em um período de 24 horas pós-parto. Dentre as perguntas aplicadas, identificaram-se para o presente estudo: renda familiar mensal (múltiplos do salário mínimo brasileiro, que era de aproximadamente R\$510,00 em 2010), escolaridade materna (anos de escolaridade), ocupação do chefe de família e classe econômica, de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil – CEB (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA ABEP, 2012) (D/E – mais pobres, C e A/B- mais ricos).

Do segundo seguimento foram utilizadas as informações: idade da criança (meses), diagnósticos de alergias (dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar), tempo de aleitamento total, comprimento (cm), peso da criança (kg), presença de diarreia nas duas últimas semanas e contagem de eosinófilos (células/ μ l), que foi categorizada em tercís. O escore z do índice de massa corporal (IMC) foi avaliado com base nas curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006), a partir da idade e sexo das crianças, e utilizado como variável contínua.

O tempo de aleitamento foi obtido a partir das perguntas do questionário do segundo seguimento: “A criança ontem recebeu leite do peito?”; “Se não, até que idade a criança mamou leite do peito?”. A variável foi tratada como categórica (não amamentou; ≤ 6 meses; 6 a 12 meses; 12 a 18 meses e >18 meses de amamentação).

A investigação de diagnóstico médico dos *Traços de Alergia* se baseou nas perguntas do questionário do seguimento: “Desde que nasceu, algum médico já diagnosticou dermatite atópica (eczema; alergia de pele caracterizada por erupção na pele com coceira intensa, que vai e volta, em qualquer área do corpo, exceto ao redor dos olhos e nariz, e região da fralda)?”; “Algum médico já lhe disse que o seu bebê tem rinite alérgica?” e “Algum médico já lhe disse que o seu bebê tem alergia a algum alimento?”.

Amostras de sangue venoso coletadas foram transferidas para tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e utilizadas para determinação da contagem de eosinófilos em crianças, expressa em células por microlitro (células/ μ l).

2.2.1 Ingestão alimentar e consumo de bebidas açucaradas

A ingestão alimentar de 733 crianças no presente estudo foi avaliada por meio de entrevistas às mães e responsáveis, utilizando informações de recordatório de 24 horas (R24h), uma ferramenta de avaliação válida para analisar o consumo habitual de nutrientes do dia anterior, conforme demonstrado em um estudo anterior que utilizou a mesma amostra populacional (PADILHA, Luana L. *et al.*, 2017). Na data da aplicação do recordatório, a idade mais jovem apresentada pelas crianças foi de 12 meses (0,5%), e a mais velha foi de 32 meses (0,1%), com uma idade média de 16,1 \pm 2,3 meses.

A mãe ou responsável respondeu detalhadamente sobre os alimentos e bebidas consumidos pela criança, incluindo a marca, o método de preparação, o tamanho da porção ou volume consumido, com o auxílio de um álbum de fotos.

Os entrevistadores foram treinados no uso do R24h e receberam um manual explicativo sobre como preenchê-lo. O pessoal de treinamento realizou uma etapa de controle de qualidade antes de inserir os dados de consumo de alimentos no programa. As informações sobre alimentos e bebidas foram coletadas e quantificadas de forma padronizada. Posteriormente, o programa Virtual Nutri Plus® (versão 2010) converteu os dados de consumo em energia e nutrientes. Em seguida, os dados foram importados para o Stata® (versão 15.0), onde o consumo diário de açúcar de cada criança foi calculado. Mais detalhes podem ser encontrados em um estudo anterior (PADILHA, Luana L. *et al.*, 2017).

Com base nos alimentos relatados e nas quantidades, a energia total consumida por criança e a porcentagem de calorias provenientes de BRAAs em relação à ingestão diária total foram estimadas. O consumo de bebidas açucaradas foi expresso como a porcentagem de calorias diárias consumidas (%BRAAs) e em gramas de açúcar de adição ingerido por dia (gramas/dia), sendo relatado como uma variável contínua.

Vale ressaltar que as bebidas açucaradas incluídas eram aquelas adoçadas com açúcar, não considerando bebidas adoçadas com açúcar de mesa ou adoçantes alternativos com baixo ou nenhum valor energético, como aspartame e sucralose. Assim, as seguintes bebidas açucaradas foram incluídas em nossa análise: sucos industrializados (excluindo suco de frutas frescas), refrigerantes e achocolatado pronto (PADILHA, Luana Lopes *et al.*, 2020).

2.3 Análise Estatística

As análises descritivas foram realizadas utilizando o software Stata, versão 15.0, no qual as variáveis contínuas foram representadas por medidas de tendência central (média e mediana) e as variáveis categóricas, por frequências relativas e absolutas.

Considerando que os dados de consumo não seguem uma distribuição normal e que possuía dados faltantes, o software Mplus foi utilizado para imputar valores ausentes com base nas variáveis que o precederam na análise de caminho, utilizando análise de frequência e análise bayesiana (MUTHÉN, L. K.; MUTHÉN, B. O., 1998). O método de estimação Least Weighted Squares Mean and Variance adjusted (WLSMV) foi utilizado, pois é robusto para não normalidade e permite a imputação de dados faltantes (KLINE, 2016).

Duas variáveis latentes foram incluídas em nossa análise: a) *Situação socioeconômica (SES)*: formada pela escolaridade materna, ocupação de chefe de família, renda familiar mensal e classe econômica (RIBEIRO, M. R. C. *et al.*, 2017) b) *Traços de Alergia*: uma variável latente composta por diagnósticos médicos de dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar [16].

A variável latente *Traços de Alergia* foi avaliada por meio de análise fatorial confirmatória (CFA). O modelo teórico foi analisado por meio de modelagem de equações estruturais (MEE) no software estatístico Mplus®, versão 8 (Los Angeles, CA, EUA). Os seguintes índices de ajuste foram avaliados para avaliar o ajuste do modelo: a) $p > 0,05$ e intervalos de confiança acima de 90,0%, raiz quadrada do erro médio de aproximação $<0,08$ (RMSEA) e b) índices de ajuste comparativo (CFI) e de Tucker-Lewis (TLI) ($>0,95$) (KLINE, 2016). A amostra foi ponderada para considerar as perdas de acompanhamento, utilizando-a para estimar nossos modelos de equações estruturais.

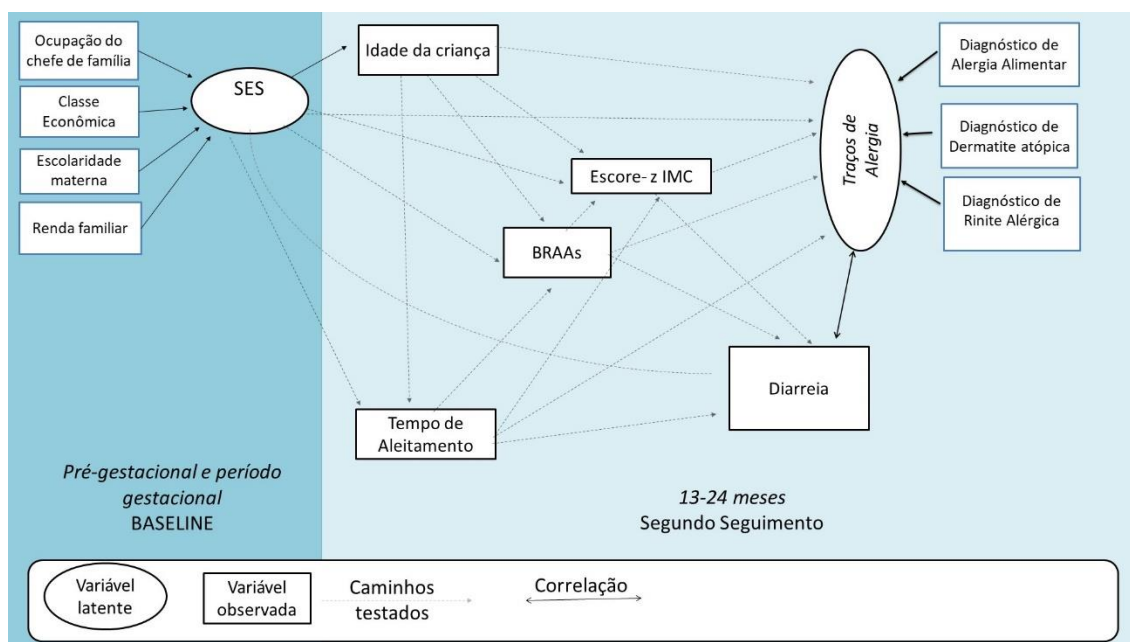
2.4. Modelagem de Equações Estruturais (MEE)

A Modelagem de Equações Estruturais é uma ferramenta epidemiológica para testar uma estrutura causal hipotética de múltiplas variáveis observáveis e latentes, minimizando o erro de aferição no processo de estimação. As variáveis latentes não são observadas, mas são derivadas da combinação de variáveis indicadoras de efeito, representando a variância comum compartilhada entre elas, resultando em uma estimação de efeitos livre do viés originado por erros de aferição. No modelo de equação estrutural, os indicadores de efeito são escolhidos para corresponder à definição teórica do conceito: a variável latente (KLINE, 2016).

As variáveis latentes ajudam a capturar fenômenos complexos que são desafiadores de medir diretamente, como alergias nos primeiros dois anos, reduzindo seu erro de aferição. De forma vantajosa, propusemos *Traços de Alergia*, com evidências de validação em nosso estudo anterior na coorte BRISA (MUNIZ *et al.*, 2022).

A Figura 1 apresenta o modelo conceitual para a análise de BRAAs e *Traços de Alergia* baseada na MEE.

Figura 1 - Modelo conceitual para análise da associação entre o consumo de bebidas ricas em açúcar de adição e *Traços de Alergia* em crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.



Com base na literatura científica, construímos as hipóteses do nosso modelo conceitual: Situação Socioeconômica (SES) é a variável mais distal, estando diretamente associada às demais variáveis do modelo; as BRAAs afetam diretamente os *Traços de Alergia* por volta do 2º ano de vida (GUPTA *et al.*, 2022; HENDAUS; JOMHA; EHLAYEL, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2017; PADILHA, Luana Lopes *et al.*, 2020; PINTO *et al.*, 2021; SÁNCHEZ-BORGES *et al.*, 2018; SMITH *et al.*, 2017), que são afetados pela idade da criança (WANG, Y. *et al.*, 2020); a diarreia foi correlacionada com *Traços de Alergia* (DECHRISTOPHER, 2017; LAITALA; VEHKALAHTI; VIRTANEN, 2017; YU *et al.*, 2018) e a amamentação seria um fator de proteção para doenças alérgicas (ODDY, 2017).

2.5. Análise de Consistência

Neste estudo, incluímos uma análise adicional para testar a consistência da associação entre BRAAs e *Traços de Alergia*. Nessa análise, a contagem de eosinófilos substituiu o diagnóstico de rinite alérgica (medida subjetiva). Anteriormente, testamos uma variável latente *traços de asma infantil*, composta pela rinite alérgica, e que foi associada às BRAAs em crianças no segundo ano de vida (PADILHA, Luana Lopes *et al.*, 2020).

Os eosinófilos foram incluídos como um indicador do desfecho, por participam ativamente das respostas inflamatórias, aumentando em doenças alérgicas (FULKERSON; ROTHENBERG, 2013). A eosinofilia na quarta semana de vida foi uma medida preditiva para dermatite atópica na infância, especialmente em indivíduos com alto risco de atopia (ROSSBERG *et al.*, 2016).

Ao introduzir uma medida objetiva relacionada às doenças alérgicas em substituição à rinite alérgica, construímos um indicador preciso para identificar se a associação de BRAAs seria um resultado consistente para os *Traços de Alergia*.

Além disso, a associação de outros produtos açucarados (PADILHA, Luana Lopes *et al.*, 2020) e produtos mencionados na literatura como alérgenos, como leite e produtos lácteos, foi analisada com os *Traços de Alergia* para avaliar a consistência de nossa análise. Alimentos básicos (frutas, legumes, arroz, leguminosas, carnes, peixes e camarões) também foram incluídos nos modelos para avaliação da sua associação com os *Traços de Alergia*.

2.6. Aspectos Éticos

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Universidade Federal do Maranhão (protocolo 4771/2008-30) e todos os participantes foram informados do objetivo da pesquisa e deram seu consentimento para participar.

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

**Factors associated with allergy traits around the 2nd year of life:
a Brazilian cohort study**

(publicado na BMC Pediatrics. Fator de impacto 3.002. Qualis A1)

RESEARCH

Open Access



Factors associated with *allergy traits* around the 2nd year of life: a brazilian cohort study

Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz¹ , Cecilia Claudia Costa Ribeiro^{1*} , Elcio Oliveira Vianna² , Hellen Cristina Oliveira Amorim Serra¹ , Joelma Ximenes Prado Teixeira Nascimento¹ , Viviane Cunha Cardoso² , Marco Antonio Barbieri² , Antonio Augusto Moura da Silva¹ and Heloisa Bettiol²

Abstract

Background: Allergic status has been strongly influenced by early exposures; however, allergic diseases are hard to measure in early life. Thus, this study proposed a latent variable allergy traits around the second year of life and analyzed pre- and perinatal factors associated with this phenomenon.

Methods: The study used data from the BRISA birth cohort, Ribeirão Preto, Brazil ($n = 3644$). The theoretical model included: family allergy (history of allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma); gestational period variables (socioeconomic status, mother's skin color, pregestational body mass index – BMI, smoking, gestational diabetes, and hypertension); birth variables (gestational age, 5-minute Apgar score, birth weight, type of delivery), and early life factor (exclusive breast feeding). The outcome was allergy traits around the 2nd year of life, a latent variable deduced from the shared variance among medical diagnosis of allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy. The model was analyzed by structural equation modeling.

Results: Higher socioeconomic status ($SC = 0.256$; $p < 0.001$) and higher family allergy values ($SC = 1.224$; $p < 0.001$) were associated with higher allergy trait values. Hypertension during pregnancy was associated with higher values ($SC = 0.170$; $p = 0.022$) and exclusive breast feeding ($SC = -0.192$; $p < 0.001$) with low allergy trait values.

Conclusion: Although socioeconomic and environmental factors were associated with allergy traits around the 2nd year of life, the family component of allergy was the exposure that best explained this outcome.

Keywords: Allergic rhinitis, Atopic dermatitis, Food allergy, Pregnancy, Birth, Structural equation modeling

Background

Atopic dermatitis, food allergy and allergic rhinitis are the most prevalent allergic diseases in the world [1]. The prevalence, complexity and severity of these diseases are increasing, especially among children and young adults.

The World Health Organization estimates that approximately 200 to 250 million people worldwide have food allergies and 400 million have allergic rhinitis [2].

These allergic diseases are chronic and usually begin in early childhood, with a process known as atopic march [1]. Atopic march is the natural history of allergic manifestations, characterized by a typical sequence of clinical signs and atopic diseases, beginning with atopic dermatitis (AD) and food allergy, followed by allergic asthma and rhinitis [3, 4].

*Correspondence: cecilia.rbstro@ufma.br

¹Department of Public Health, Federal University of Maranhão – UFMA, São Luís, Maranhão, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Exposures during conception, pregnancy and the first years of life are determinants for the development of the immune system and are associated with a higher risk of allergic sensitization and diseases [5]. These exposures include smoking during pregnancy and prematurity [6], birthweight [5], maternal obesity [7], cesarean delivery, Apgar score [8], no exclusive breast-feeding [9], living in an industrialized city, and atopy of parents [10].

Despite recognizing pre-birth factors as being associated with allergic diseases, most epidemiological studies have been conducted on school-aged children, with a reduced number of studies on preschoolers [11, 12]. An association of cesarean delivery, low 5-minute Apgar scores, large for gestational age and moderate prematurity with allergic rhinitis [8] and food allergy [13] has been observed among Swedish children. In these studies, the first medical diagnosis of food allergy occurred at about 1.6 years of age [13] and the diagnosis of allergic rhinitis at 5.7 years [8].

Recognizing that allergies in early childhood are a condition of difficult diagnosis, we proposed a latent variable to minimize the measurement error and to better approach the allergic diseases co-existing in preschool children. Thus, this study tested the latent variable *allergy traits* around the 2nd year of life and analyzed pre- and perinatal factors associated with it.

Methods

Study design

This study was part of a prospective cohort entitled "Etiological factors of preterm birth and consequences of perinatal factors on the child's health: birth cohorts in two Brazilian cities, Ribeirão Preto and São Luís - BRISA" [14] carried out in Brazil. In the present study, we used data from Ribeirão Preto at two time points: at the birth of children in 2010 (baseline) and follow-up at the second year of life [14]. The city of Ribeirão Preto has a Municipal Human Development Index of 0.800 and is located in an industrialized region of Brazil (southeast) [15].

Population and sample

The Ribeirão Preto birth cohort included all births at public and private hospitals in the city in 2010 ($n = 7794$). Follow-up occurred from 13 months of life, between February 2011 and September 2013, comprising 3805 children and their mothers. After the non-inclusion criteria (stillborns, early deaths, and multiple births) and exclusion one (non-respondents to questions about allergy), the final sample consisted of 3644 individuals (Figure 1 - Supplemental Material).

Data collection procedures

At baseline, health professionals and undergraduates monitored daily the information of medical records in maternity hospitals of Ribeirão Preto and invited postpartum women living in this city for at least 3 months to interview. For the follow-up, all mothers included in 2010 were contacted to participate in a new interview and health assessment of their children.

The questionnaire applied to mothers during the 24-hour postpartum period asked about: maternal age (years), monthly household income (multiples of the Brazilian minimum wage which was approximately US\$ 290,00 in 2010), maternal education (years of schooling), occupation of the household head, and economic class according to the Criterion of Economic Classification Brazil (D/E - poorest, C, and A/B - wealthiest) [16].

Smoking during pregnancy and self-reported diabetes and hypertension based on medical diagnosis were categorized as dichotomous (yes or no). Information about the following variables was collected from the medical records: mother's age, self-reported skin color, gestational age, type of delivery (vaginal or cesarean section), weight (kg), 5-minute Apgar score, and sex of the child. Gestational age was calculated based on the first day of the last menstrual period or obstetric ultrasound for the children followed since prenatal care when the difference in gestational age was >10 days between the use of the first day of the last menstrual period versus obstetric ultrasound [17]. Gestational age and birth weight were treated as continuous variables and the 5-minute Apgar scores as categorical: low (<7) or standard (≥ 7).

At the second year of life follow-up, the duration of exclusive breast-feeding was obtained using the question: "How long was your child exclusively breastfed? (read to the mother: exclusive breast-feeding is just breast milk, no tea, water, other milk, other beverages or food)". The algorithm used to calculate the duration of exclusive breast-feeding (days) considered the substitution of this information when the number of days reported in the questions about the introduction of water, milk, and infant formula was lower than the time reported by the mother. Therefore, exclusive breast-feeding was dichotomized as yes (≥ 180 days) or no (< 180 days).

The variable *family allergy* was obtained from the questionnaire of 2nd year follow-up with questions about family history of asthma (Does your baby have a father, mother, or sibling with asthma?), family history of allergic rhinitis (Does your baby have a father, mother, or sibling with a nose allergy or allergic rhinitis?), and family history of atopic dermatitis (Does your baby have a father, mother or sibling with atopic dermatitis or eczema?).

The investigation of *allergy traits* was based on the questionnaire of the follow-up with questions about a

medical diagnosis of atopic dermatitis (Since birth, has any doctor diagnosed atopic dermatitis - eczema; skin allergy characterized by a rash with intense itching, which goes back and forth, in any area of the body except around the eyes and nose, and in the diaper region?), of allergic rhinitis (Has any doctor ever told you that your baby has allergic rhinitis?), and of food allergy (Has any doctor ever told you that your baby has an allergy to any food?).

Statistical analysis

The variables were categorical and are presented as relative and absolute frequencies using the Stata 15.0 software.

Given follow-up losses, all estimates were weighted. The following procedures were performed: 1) comparison of all variables of this study concerning attendance or not in the follow-up of the cohort by the chi-square test; 2) calculation of the probability of children attending follow-up (1 = yes, 0 = no) in a logistic regression model using as predictor variables those that showed significant differences (maternal age, education and skin color, household income, economic class, hypertension during pregnancy, pregestational BMI, type of delivery, and

gestational age), and 3) calculation of the inverse probability of participation in the follow-up, which was used as the weight.

The latent variables

Socioeconomic status was a latent variable with evidence of validation in a previous study in the BRISA cohort, deduced by the shared variance among the maternal education level, occupation of the household head, household income, and economic class [18].

Family allergy was a latent variable deduced from the shared variance among family history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis.

The latent variable *allergy traits* around the 2nd year of life was evaluated as an outcome of interest, deduced from the shared variance among medical diagnosis of allergic rhinitis, diagnosis of atopic dermatitis, and diagnosis of food allergy.

The proposed latent variables were evaluated by confirmatory factor analysis (CFA). Model fit was assessed by the following fit indices: a) $p > 0.05$ and an upper 90,0% confidence intervals < 0.08 for the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA); b) comparative fit index (CFI) and Tucker-Lewis index (TLI) (> 0.95) [19].

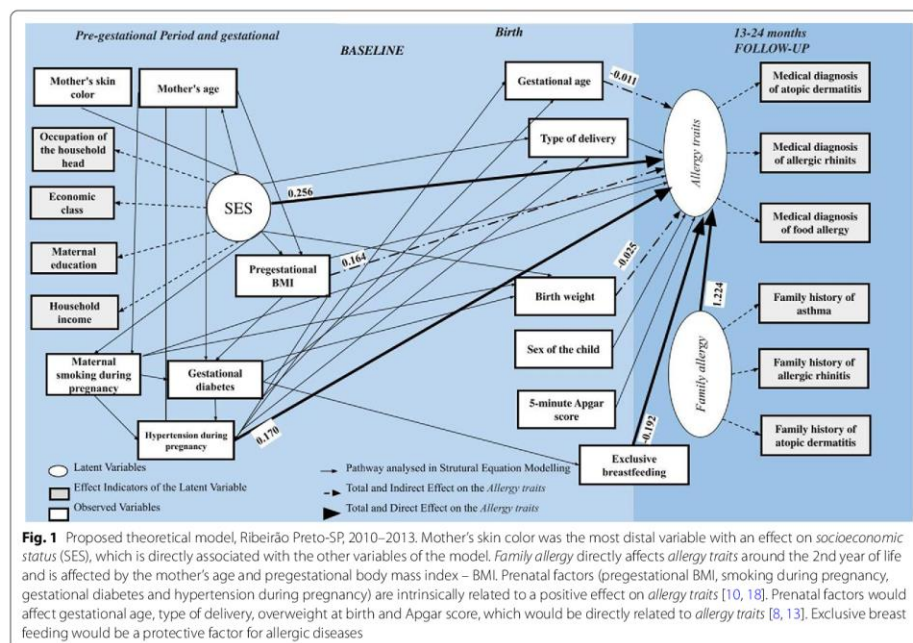


Table 1 Sociodemographic characteristics, lifestyle and reproductive health of mothers in the BRISA cohort, Brazil, 2010–2013

Variable	Ribeirão Preto	
	N	%
Skin color		
White	2105	57.8
Black	364	10.0
Brown	1125	30.9
Yellow	32	0.9
No information	18	0.5
Years of schooling		
0–4	134	3.7
5–8	709	19.5
9–11	2009	55.1
12 or more	776	21.3
No information	16	0.4
Occupation of the household head		
Unskilled manual	867	23.8
Semiskilled manual	1602	44.0
Skilled manual	193	5.3
Office functions	378	10.8
Higher level professional	327	9.0
Administrator/owner	141	3.9
No information	136	3.7
Household income (minimum wages)		
< 1	8	0.2
1 and < 3	911	25.0
3 and < 5	1125	30.9
≥ 5	1072	29.4
No information	528	14.5
Economic class		
D - E (poorest)	264	7.2
C	1665	45.7
A - B (wealthiest)	1531	42.0
No information	184	5.1
Smoking during pregnancy		
No	3250	89.1
Yes	394	10.8
Hypertension during pregnancy		
No	3176	87.2
Yes	459	12.6
No information	9	0.2
Gestational diabetes		
No	3388	93.0
Yes	248	6.8
No information	8	0.2
Type of delivery		
Vaginal	1470	40.3
Cesarean	2174	59.7

Table 1 (continued)

Variable	Ribeirão Preto	
	N	%
Pregestational BMI		
Low weight	243	6.7
Eutrophy	1653	45.3
Overweight	775	21.3
Obesity	421	11.5
No information	552	15.1
Total	3644	100

Brown: mulatto/caboda/brunette

Yellow: Asian/Indigenous

Structural equation modeling

Figure 1 presents the theoretical model proposed for the analysis of pregnancy and birth factors associated with *allergy traits* based on structural equation modeling (SEM). SEM is a statistical tool that uses CFA and simultaneously estimates a series of regression equations, evaluating the direct and indirect associations among a set of variables with one or more outcomes. The models were classified as good depending on the value of the fit indices described for CFA, using the Mplus® 7.0 software. The modindices command was used [20] to check the need to improve the originally proposed model fit.

Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil (protocol number 11157/2008).

Results

The sociodemographic, lifestyle and reproductive health characteristics of the mothers are shown in Table 1. White women belonging to classes C and A/B, with a household income of 3 to < 5 Brazilian minimum wages predominated in the sample. The sociodemographic and health characteristics of the children are listed in Table 2. There were higher rates of children with a medical diagnosis of allergic rhinitis (22.7%) and atopic dermatitis (8.5%) than food allergy (5.4%) reported by the parents in the 2nd year of life. Rhinitis and asthma were also reported as allergic diseases with higher percentages in the family (Table 2).

The proposed model had good fit (Table 3). All indicators of the latent *allergy traits* around the 2nd year of life showed significant *p* values and factor loadings close to 0.5, except for the food allergy indicator ($SC = 0.225$; $p < 0.01$) (Table 4).

Table 2 Sociodemographic and health characteristics of children in the BRISA cohort, Brazil, 2010–2013

Variable	Ribeirão Preto	
	Median	25th–75th Percentile
Gestational age (weeks)	38.5	37–40
Birth weight (kg)	3.2	2.9–3.5
	N	%
Sex		
Male	1818	49.9
Female	1826	50.1
Low 5-minute Apgar score (<7)		
No	3624	99.4
Yes	20	0.5
Exclusive breast feeding (EBF)		
No	2691	73.8
Yes	947	26.0
No information	6	0.2
Medical diagnosis of allergic rhinitis		
No	2815	77.2
Yes	829	22.7
Medical diagnosis of atopic dermatitis		
No	3334	91.5
Yes	310	8.5
Medical diagnosis of food allergy		
No	3446	94.6
Yes	198	5.4
Family history of allergic rhinitis		
No	1533	42.1
Yes	2090	57.3
No information	21	0.6
Family history of atopic dermatitis		
No	3220	88.4
Yes	403	11.1
No information	21	0.6
Family history of asthma		
No	3114	85.5
Yes	518	14.2
No information	12	0.3

EBF Exclusive breast feeding. Breast milk must be the infant's only intake for the first 6 months of life, without additional tea, water, other milk, other beverages or food

High *socioeconomic status* ($SC = 0.256$; $p < 0.001$), *family allergy* ($SC = 1.224$; $p < 0.001$), and hypertension during pregnancy ($SC = 0.170$; $p = 0.022$) were associated with higher *allergy trait* values in children. Exclusive breast feeding was associated with lower *allergy trait* values around the 2nd year of life ($SC = -0.192$; $p < 0.001$) (Table 5). Pregestational BMI, mediated by hypertension during pregnancy, was associated with *allergy traits*

Table 3 Adjusted model indicators. Ribeirão Preto - SP, 2010–2013

Indicators	Ribeirão Preto Model
Root mean square error of approximation (RMSEA)	0.023
RMSEA (90% CI)	0.021–0.026
<i>p</i> -value	1.0
Comparative fit index (CFI)	0.979
Tucker-Lewis index (TLI)	0.968

around the 2nd year of life ($SC = 0.059$; $p = 0.042$). Gestational age ($SC = -0.011$; $p = 0.004$) and birth weight ($SC = -0.025$; $p = 0.004$) had an indirect association mediated by exclusive breast feeding, with the lowest *allergy trait* values around the 2nd year of life (indirect association, data not shown in tables).

Discussion

The latent variable *allergy traits* around the 2nd year of life was a good indicator of convergent validity to represent the three most common allergic diseases in childhood. Pregnancy and birth factors were associated with *allergy traits*, with higher *socioeconomic status*, *family allergy*, and hypertension during pregnancy being associated with higher values. In contrast, exclusive breast feeding was associated with lower *allergy trait* values around the 2nd year of life.

Ribeirão Preto city had an increase in air pollution derivate from heavy vehicle traffic and the mechanization of significant production of alcohol and sugar [21], which may contribute to the high taxes of allergic rhinitis in our sample.

Allergy traits around the 2nd year of life were deduced from the variance shared by atopic dermatitis, rhinitis, and food allergy, and the factorial loading of the indicators of latent variables was greater than 0.4, except for food allergy (0.233), with $p < 0.001$. This result supports the knowledge that atopic allergic diseases already march together in early life.

Family allergy was the variable with the strongest association with *allergy traits* around the 2nd year of life, suggesting that genetic factors underlie the developing allergic diseases. International guidelines and consensus have described that rhinitis, eczema, asthma, or food allergy in at least one first-degree relative (mother, father, or sibling) increase the risk of these outcomes in the child [22–24].

Higher *socioeconomic status* values were associated with higher *allergy trait* values around the 2nd year of life, mediated by *family allergy*. Other studies have also identified that better socioeconomic level and a family history of allergies are associated with the development

Table 4 Standardized coefficient, standard error, and *p*-value of latent variables. Ribeirão Preto - SP, 2010–2013

Latent variable	Indicator variables	Ribeirão Preto		<i>p</i> -value
		SC	SE	
Socioeconomic status	Occupation of the household head	0.645	0.011	< 0.001
	Household income	0.769	0.012	
	Maternal education	0.765	0.012	
	Economic class	0.846	0.010	
Family allergy	Family allergic rhinitis	0.629	0.038	< 0.001
	Family atopic dermatitis	0.556	0.040	
	Family asthma	0.295	0.038	
Allergy traits	Atopic dermatitis	0.471	0.048	< 0.001
	Allergic rhinitis	0.470	0.045	
	Food allergy	0.225	0.052	

SC standardized coefficient, SE standard error

of allergic rhinitis, food allergy, and atopic dermatitis in children [12, 25]. According to the hygiene hypothesis, children from families that have more access to urban and industrialized environments, with better hygiene and lower microbiological exposure that decrease infection rates and immune regulation in childhood are likely to have a higher prevalence of allergic disease [26].

As an evolution of the hygiene hypothesis, the 'disappearing microbiota' hypothesizes that some factors related to the development of society, such as treated water, cesarean delivery, and use of infant food formulas, contribute to the imbalance of microorganism types in the gut as a consequence of the development of diseases. Evidence indicates that the initial analysis of the microbiota of children who later develop allergic diseases reveals less diversity compared to children who do not develop such diseases [27, 28]. Unexpectedly, children who were born by cesarean section did

not have higher *allergy trait* values around the 2nd year of life.

Hypertension during pregnancy was directly associated with higher *allergy trait* values around the 2nd year of life. Furthermore, hypertension during pregnancy was a mediator of the association of higher pregestational BMI with *allergy traits* around the 2nd year of life. Thus, the effect of hypertension during pregnancy on *allergy traits* might be explained by increased inflammation in the uterus, resulting in an irregular distribution of T cells, increasing IgE in the fetus and the risk of allergic disease, a mechanism already proposed for preeclampsia [29].

Breast feeding has been demonstrated to protect against allergic diseases by promoting the development of a more diversified microbiota, based on the exchange of microorganisms between the mother and baby and the composition of breast milk itself. The bioactive

Table 5 Standardized coefficient, standard error, and *p*-value of total, direct and indirect effects. Ribeirão Preto - SP, 2010–2013

Cohort/ City	Allergy traits	Total effect			Indirect effect			Direct effect		
		SC	SE	<i>p</i> -value	SC	SE	<i>p</i> -value	SC	SE	<i>p</i> -value
Ribeirão Preto	Socioeconomic status	0.256	0.049	< 0.001	0.444	0.112	< 0.001	-0.188	0.118	0.111
	Family allergy	1.224	0.127	< 0.001	0.000	0.000	1.000	1.224	0.127	< 0.001
	Pregestational BMI	0.090	0.049	0.064	0.164	0.066	0.013	-0.074	0.076	0.327
	Maternal smoking during pregnancy	-0.064	0.076	0.400	0.047	0.071	0.506	-0.111	0.105	0.289
	Gestational diabetes	-0.048	0.085	0.574	0.025	0.017	0.136	-0.072	0.088	0.409
	Hypertension during pregnancy	0.170	0.074	0.022	-0.006	0.023	0.798	0.176	0.085	0.039
	Gestational age	0.023	0.045	0.612	0.085	0.063	0.178	-0.062	0.077	0.420
	Birth weight	0.020	0.056	0.719	-0.082	0.052	0.110	0.103	0.075	0.171
	Type of delivery	0.007	0.075	0.928	0.002	0.046	0.970	0.005	0.088	0.954
	5-min Apgar score	-0.287	0.206	0.163	0.000	0.000	1.000	-0.287	0.206	0.163
	Exclusive breast feeding	-0.192	0.055	< 0.001	0.000	0.000	1.000	-0.192	0.055	< 0.001

SC standardized coefficient, SE standard error

and immunomodulatory components of breast milk, in addition to reinforcing this healthy colonization in the newborn, can favor the development of an initial defense mechanism that compensates for the immaturity of the immune system [9].

The results of systematic reviews have shown that smoking during pregnancy may increase the risk of allergic rhinitis [30], of asthma and of early wheezing [31]. Contrary to expectations, in the present study smoking during pregnancy was not associated with *allergy traits around the 2nd year of life*. This finding is similar to that of a previous study with pregnant women in the BRISA cohort - São Luis that did not identify an association of maternal smoking with asthma [18].

The main limitation of the present study was that the diagnosis of allergic diseases was made on a questionnaire, in which the child's guardian reported allergy traits based on medical diagnosis. Thus, to reduce the measurement error of allergic diseases, we used the latent variable, represented by the correlation between allergic diseases and not by an isolated allergic indicator.

Among the study limitations, BRISA Cohort in 2010 did not have questions on prebiotic/probiotic or Vitamin D use, which would have permitted us to test the association of these components with allergic status.

In addition, people with higher *socioeconomic status*, especially those with higher educational level, may report family allergy more frequently. This group has better access to health services, with the possibility of better detection of the outcome by the doctor at earlier ages. Finally, the factorial load of food allergy indicator variable was considered low. This may reflect a measurement error given its difficult diagnosis, especially among children aged less than 2 years.

Conclusions

Regarding the strengths of the present study, the diagnosis of allergy as a latent variable deduced from the variance shared among the primary allergic diseases in preschoolers (atopy, food allergy, and allergic rhinitis) represents a methodological difference in relation to other longitudinal studies [8, 13], which, despite evaluating explanatory factors, started from a single allergic indicator (rhinitis, atopy, or food allergy). Thus, longitudinal analysis by structural equations, in addition to enabling the analysis of explanatory factors at different moments (prenatal, birth, and second year of life), reduced the measurement error of this difficult to measure outcome by any of its indicators alone and, consequently, of the associated factors.

Our findings indicate that investigations of risk factors for allergy should begin in the first stages of life and

suggest that intensified prenatal care able to diagnose hypertension during pregnancy and the encouragement of exclusive breast feeding are important for allergy prevention, especially in families that already have a family allergy and among high socioeconomic status children.

The association between higher *socioeconomic status* and *allergy traits* around the 2nd year of life suggests the role of the hygiene hypothesis in the allergic march at an early age. Maternal obesity and hypertension during pregnancy represent an inflammatory risk for *allergy traits* around the 2nd year of life, while exclusive breast feeding is associated with a protective immune response. As the primary determinant, a history of *family allergy* was the exposure that best explained the *allergy traits* around the 2nd year of life.

Abbreviations

AD: Atopic Dermatitis; BMI: Body Mass Index; CFA: Confirmatory Factor Analysis; CFI: Comparative Fit Index; EBF: Exclusive breast feeding; RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation; SC: Standardized coefficient; SE: Standard error; SEM: Structural Equation Modeling; TL: Tucker-Lewis Index.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03772-7>.

Additional file 1: Figure S1. Flow diagram of the BRISA birth cohort, Ribeirão Preto, Brazil.

Acknowledgements

We would like to thank the funding and/or supporting by: Brazilian National Research Council (CNPq), Brazilian Graduate Studies Coordinating Board (CAPES), Department of Science and Technology (DECIT/Brazilian Ministry of Health), Research Foundations of São Paulo State (FAPESP) and, Maranhão State (FAPEMA), University Hospital (Federal University of Maranhão) and Foundation for Support to Teaching, Research and Assistance of Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

Authors' information (optional)

Not applicable.

Authors' contributions

A.K.O.A.M and C.C.C.R. contributed to the conception, design and statistical analysis. All authors contributed to the draft, critical revision and approved the final version of the manuscript.

Funding

Research supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), the University of São Paulo, the Research Support Foundation of the State of São Paulo (FAPESP), the Department of Science and Technology (DECIT/Brazilian Ministry of Health), and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES; Finance Code 001).

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil

(protocol number 11157/2008). Informed consent was obtained from a parent or other legal guardians of all individual participants included in the study. All the methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

Author details

¹Department of Public Health, Federal University of Maranhão – UFMA, São Luís, Maranhão, Brazil. ²Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo – USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

Received: 31 August 2022 Accepted: 24 November 2022

Published online: 08 December 2022

References

- Hernández CD, Casanello P, Harris PR, Castro-Rodríguez JA, Iturriaga C, Perez-Mateluna G, et al. Early origins of allergy and asthma (ARIES): study protocol for a prospective prenatal birth cohort in Chile. *BMC Pediatr*. 2020;20:164.
- Arruda LK, Melo JML. The allergy epidemics: why are allergies increasing in Brazil and worldwide? *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3:1–6.
- Boechat JL, França AT. Marcha atópica atopic march; 2008.
- Verschoor D, von Gunten S. Allergy and atopic diseases: an update on experimental evidence. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:235–43.
- Parazzini F, Cipriani S, Zinetti C, Chatenoud L, Frigerio L, Amuso G, et al. Perinatal factors and the risk of atopic dermatitis: a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:43–50.
- Castro-Rodríguez JA, Forno E, Rodríguez-Martínez CE, Celedón JC. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1111–22.
- Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatriatrics*. 2014;134(2):e535–46.
- Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Adverse pregnancy outcomes and risk of later allergic rhinitis—Nationwide Swedish cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:471–9.
- Oddy WH. Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease. *Ann Nutr Metab*. 2017;70:26–36.
- Testa D, Bari MD, Nunziata M, DE CG, Massaro G, Marcuccio G, et al. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;129:109759.
- 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 (Madr)*. 2013;41:73–85.
- Bolat E, Arikoglu T, Sungur MA, Batmaz SB, Kuyucu S. Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in preschool children: a perspective from the Mediterranean coast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45:362–8.
- Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1510–1514.e2.
- Ribeiro MRC, da Silva AAM, Alves MTSS, RFL B, CCC R, Schraiber LB, et al. Effects of socioeconomic status and social support on violence against pregnant women: a structural equation modeling analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0170469.
- IBGE. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/sao-luis/panorama>. Accessed 6 Oct 2019.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa ABEP. Critério de Classificação do Brasil 2010. Critério de Classificação Econômica Brasil 2012. 2012;3 Critério de Classificação Econômica:1–4. <http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=01>.
- Verburg BO, Steegers EAP, De RM, Snijders RJM, Smith E, Hofman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:388–96.
- Nascimento JXPT, Ribeiro CCC, Batista RFL, De Britto AMTSS, Simões VMF, Padilha LL, et al. The first 1000 days of life factors associated with childhood asthma symptoms: Brisa cohort, Brazil. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–2.
- Kline R. Principles and practice of structural equation modeling. 4th ed. NY: The Guilford Press; 2016.
- Wang J, Wang X. Structural equation modeling: applications using mplus; wiley; 2019.
- Nicolussi FH, dos Santos APM, da André SC, Veiga TB, Takayanagui AMM. Poluição do ar e doenças respiratórias alérgicas em escolares. *Rev Saude Publica*. 2014;48:326–30.
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, International Consensus Statement on Allergy anWISE, Sarah K, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. International Forum of Allergy and Rhinology, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 108–352, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.002>.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis work group. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338–51.
- Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of allergy, asthma, and immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.002>.
- Penaranda A, Garcia E, Barragan AM, Rondon MA, Perez A, Rojas MX, et al. Factors associated with allergic rhinitis in Colombian subpopulations aged 1 to 17 and 18 to 59. *Rhinol J*. 2016;54:56–67.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J*. 1989;299:1259–60.
- Hunter P. The changing hypothesis of the gut. The intestinal microbiome is increasingly seen as vital to human health. *EMBO Rep*. 2012;13:498–500.
- LC M, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Solé D, de Moraes MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: a systematic review. *Allergol Immunopathol*. 2016;44:177–88.
- Conlan N, Maher GM, Al Khalaf SY, McCarthy FP, Khashan AS. Association between hypertensive disorders of pregnancy and the risk of asthma, eczema and allergies in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2021;51:29–38.
- Zhou Y, Chen J, Dong Y, Shen J, Tian M, Yang Y, et al. Maternal tobacco exposure during pregnancy and allergic rhinitis in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e26996.
- dos Santos K, Isoppo N. Risk and protective factors for childhood asthma and wheezing disorders in the first 1,000 days of life: a systematic review of meta-analyses. *J Hum Growth Dev*. 2019;29:136–52.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

5.2 Artigo 2

Bebidas Ricas em Açúcar de Adição e Traços de Alergia no segundo ano de vida: um estudo de coorte brasileiro

(a ser submetido à *Nutrients*. Impact factor 6.706. Qualis A1)

**Bebidas Ricas em Açúcar de Adição e *Traços de Alergia* no segundo ano de vida:
um estudo de coorte brasileiro**

Autoras:

Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz¹ - <https://orcid.org/0000-0002-5958-0826>

Heloísa Bettiol² - <https://orcid.org/0000-0001-8744-4373>

Cecilia Cláudia Costa Ribeiro¹ – <https://orcid.org/0000-0003-0041-7618>

Instituição de vinculação:

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública. Universidade Federal do Maranhão – UFMA, São Luís, Maranhão, Brasil.

² Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo -USP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Título resumido:

Consumo alimentar e *Traços de Alergia*

Autora de correspondência:

Cecilia Cláudia Costa Ribeiro

E-mail do responsável: cecilia.ribeiro@ufma.br

Bebidas ricas em açúcar de adição e *Traços de Alergia* no segundo ano de vida: um estudo de coorte brasileiro

Sugar Sweetened Beverages and Allergy Traits in the second year of life: a Brazilian cohort study

RESUMO

Antecedentes: As bebidas ricas em açúcares de adição (BRAAs) são as principais fontes de açúcares livres da dieta e o maior consumo dessas bebidas é associado a doenças imunomediadas. A hipótese deste estudo é que a exposição precoce às BRAAs aumente o risco de alergia no segundo ano de vida. **Métodos:** Estudo com modelagem de equações estruturais, que avaliou dados da coorte de pré-natal BRISA em São Luís. A exposição precoce às BRAAs foi analisada em percentual de calorias diárias, a partir do recordatório 24h, com inclusão de sucos de frutas industrializados, refrigerantes e achocolatados prontos. Outras variáveis exploratórias incluídas nesta análise foram: *status socioeconômico*, idade da criança, escore-z do índice de massa corporal por idade, episódios de diarreia e aleitamento materno. O desfecho latente *Traços de Alergia* foi composto pelos diagnósticos médicos de dermatite atópica, rinite alérgica e de alergia alimentar. **Resultados:** Maior consumo percentual de calorias diárias provenientes das BRAAs foi associado a maiores valores dos *Traços de Alergia* (CP=0.174; p=0.025). O aumento da idade (CP=-0.181; p=0.030) foi associado aos menores valores de *Traços de Alergia*. Episódios de diarreia foram correlacionados ao desfecho nas crianças (CP=0.287; p=0.015). **Conclusão:** Organizações internacionais de saúde alertam para evitar a exposição de crianças ao consumo de bebidas ricas em açúcar de adição antes dos dois anos de idade e para prevenir doenças crônicas no futuro. Nossos resultados mostraram benefícios adicionais na redução de doenças alérgicas já no início da vida.

Palavras-chave: dermatite atópica; rinite alérgica; alergia alimentar; bebidas ricas em açúcar de adição; modelagem de equações estruturais; segundo ano de vida.

1. Introdução

As bebidas ricas em açúcares de adição (BRAAs) são as principais fontes de açúcares livres da dieta, contribuindo de forma importante com a densidade energética da dieta no mundo ocidentalizado [1]. Estas bebidas são aquelas processadas com adição de açúcares, especialmente sacarose ou xarope de milho com alto teor de frutose, e são representadas por refrigerantes, bebidas com sabor de frutas, chás e cafés adoçados, bebidas energéticas, leites adoçados [2].

BRAAs vem sendo implicadas com epidemia de doenças não transmissíveis (DNTs), tais como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares[3]. Importantes instituições internacionais têm sugerido limites de ingestão de açúcares para que não ultrapasse 5% das calorias diárias [4], 25g/dia para crianças e adolescentes, e que este consumo seja evitado até os dois anos de idade [5].

Na Coorte BRISA, mostramos que o consumo de refrigerantes na gestação foi associado aos traços de asma infantil no segundo ano de vida da criança [6]. O consumo de refrigerantes pelas gestantes também aumentou a exposição precoce a estes açúcares no segundo ano de vida das crias [7]. E, o maior consumo de açúcares pelas crianças foi associado aos *Traços de Asma* aos dois anos, variável latente composta pelos indicadores: número de episódios de sibilância, atendimento de emergência por sibilância, diagnóstico de asma e diagnóstico de rinite [8].

O maior consumo de açúcares livres na gestação pode modular a resposta imune das crias, aumentando o risco de doenças alérgicas. Doenças alérgicas compreendem doenças crônicas mediadas pelo sistema imunológico, que são mais prevalentes entre crianças e são representadas principalmente por dermatite atópica, rinite alérgica, asma brônquica e alergia alimentar[9].

As doenças alérgicas são um problema de saúde pública global, uma vez que são altamente prevalentes e cuidados inadequados levam a complicações e futuras doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), aumentando a morbidade, mortalidade e os custos de saúde[10].

Revisão sistemática que incluiu quatro estudos de coorte mostrou que consumo de açúcares na gestação foi associado com aumento da chance das crianças desenvolverem desfechos alérgicos, como rinite alérgica, atopia e eczema, sibilos e alergias alimentares até os sete anos [11].

Há plausibilidade que a exposição precoce às BRAAs nos dois primeiros anos de vida também possa aumentar risco de alergias nas crianças. O consumo de açúcares resultam em produtos finais de glicação avançada (AGEs), podendo sinalizar vias de alérgicas, desencadeando a alergia alimentar [12]. Estudo em modelo animal mostrou associação de dieta que resultam em AGEs e a incidência de alergia alimentar [13]. Além disso, os AGEs podem resultar na alteração da microbiota intestinal [14], e a disbiose intestinal em idade precoce parece implicada no desenvolvimento de doenças alérgicas, como dermatite atópica e alergia alimentar [15].

Portanto, seria plausível que a exposição precoce às BRAAs em crianças pequenas aumentasse o risco de alergias. Esse assunto é interessante, pois o consumo dessas bebidas tem aumentado na primeira infância. Este estudo analisou a associação do consumo de BRAAs com alergias em crianças no segundo ano de vida. Para representar alergias em crianças pequenas, testamos a variável latente *Traços de Alergia*, com evidências de validação em nosso estudo anterior na coorte BRISA[16], consistindo em variância compartilhada entre diagnósticos médicos de dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar.

2. Materiais e Métodos

Este estudo utiliza dados da coorte de pré-natal integrante do Brazilian Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort Studies (BRISA), desenvolvida no município de São Luís (MA), que se localiza em uma das regiões mais pobres do Brasil (nordeste) e possui um IDHM de 0,768 [17].

A coorte pré-natal BRISA acompanhou seus participantes em três momentos: no período gestacional, no 1º acompanhamento no momento do nascimento e no 2º acompanhamento, por volta do segundo ano de vida [18].

2.1 População e amostra em estudo

No início do estudo, foram incluídas mulheres grávidas que receberam cuidados pré-natais entre a 22ª e a 25ª semana de gestação e concordaram em participar (n=1.447). Por ocasião do nascimento (1º acompanhamento), de maio de 2010 a novembro de 2011, as puérperas (n=1.381) foram entrevistadas novamente durante as primeiras 24 horas após o parto. No 2º acompanhamento, mães e crianças (n=1.151) foram avaliadas entre setembro de 2011 e março de 2013. A amostra do estudo

compreendeu 1.144 pares de mãe e filho, levando em consideração as perdas de acompanhamento [8,18] e a exclusão dos não respondentes ao desfecho alergia (Figura Suplementar S1).

2.2 Procedimentos de Coleta de Dados

No período do pré-natal e do nascimento, profissionais e estudantes treinados entrevistaram as mães/responsáveis e coletaram informações dos prontuários hospitalares, em um período de 24 horas pós-parto. Dentre as perguntas aplicadas, identificaram-se para o presente estudo: renda familiar mensal (múltiplos do salário mínimo brasileiro, que era de aproximadamente R\$510,00 em 2010), escolaridade materna (anos de escolaridade), ocupação do chefe de família e classe econômica, de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil – CEB [19] (D/E – mais pobres, C e A/B- mais ricos).

Do segundo seguimento foram utilizadas as informações: idade da criança (meses), diagnósticos de alergias (dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar), tempo de aleitamento total, comprimento (cm), peso da criança (kg), presença de diarreia nas duas últimas semanas e contagem de eosinófilos (células/ μ l), que foi categorizada em tercís. O escore z do índice de massa corporal (IMC) foi avaliado com base nas curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde[20], a partir da idade e sexo das crianças, e utilizado como variável contínua.

O tempo de aleitamento foi obtido a partir das perguntas do questionário do segundo seguimento: “A criança ontem recebeu leite do peito?”; “Se não, até que idade a criança mamou leite do peito?”. A variável foi tratada como categórica (não amamentou; \leq 6 meses; 6 a 12 meses; 12 a 18 meses e $>$ 18 meses de amamentação).

A investigação de diagnóstico médico dos *Traços de Alergia* se baseou nas perguntas do questionário do seguimento: “Desde que nasceu, algum médico já diagnosticou dermatite atópica (eczema; alergia de pele caracterizada por erupção na pele com coceira intensa, que vai e volta, em qualquer área do corpo, exceto ao redor dos olhos e nariz, e região da fralda)?”; “Algum médico já lhe disse que o seu bebê tem rinite alérgica?” e “Algum médico já lhe disse que o seu bebê tem alergia a algum alimento?”.

Amostras de sangue venoso coletadas foram transferidas para tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e utilizadas para

determinação da contagem de eosinófilos em crianças, expressa em células por microlitro (células/ μ l).

2.2.1 Ingestão alimentar e consumo de bebidas açucaradas

A ingestão alimentar de 733 crianças no presente estudo foi avaliada por meio de entrevistas às mães e responsáveis, utilizando informações de recordatório de 24 horas (R24h), uma ferramenta de avaliação válida para analisar o consumo habitual de nutrientes do dia anterior, conforme demonstrado em um estudo anterior que utilizou a mesma amostra populacional[21]. Na data da aplicação do recordatório, a idade mais jovem apresentada pelas crianças foi de 12 meses (0,5%), e a mais velha foi de 32 meses (0,1%), com uma idade média de 16,1+2,3 meses.

A mãe ou responsável respondeu detalhadamente sobre os alimentos e bebidas consumidos pela criança, incluindo a marca, o método de preparação, o tamanho da porção ou volume consumido, com o auxílio de um álbum de fotos.

Os entrevistadores foram treinados no uso do R24h e receberam um manual explicativo sobre como preenchê-lo. O pessoal de treinamento realizou uma etapa de controle de qualidade antes de inserir os dados de consumo de alimentos no programa. As informações sobre alimentos e bebidas foram coletadas e quantificadas de forma padronizada. Posteriormente, o programa Virtual Nutri Plus® (versão 2010) converteu os dados de consumo em energia e nutrientes. Em seguida, os dados foram importados para o Stata® (versão 15.0), onde o consumo diário de açúcar de cada criança foi calculado. Mais detalhes podem ser encontrados em um estudo anterior[21].

Com base nos alimentos relatados e nas quantidades, a energia total consumida por criança e a porcentagem de calorias provenientes de BRAAs em relação à ingestão diária total foram estimadas. O consumo de bebidas açucaradas foi expresso como a porcentagem de calorias diárias consumidas (%BRAAs) e em gramas de açúcar de adição ingerido por dia (gramas/dia), sendo relatado como uma variável contínua.

Vale ressaltar que as bebidas açucaradas incluídas eram aquelas adoçadas com açúcar, não considerando bebidas adoçadas com açúcar de mesa ou adoçantes alternativos com baixo ou nenhum valor energético, como aspartame e sucralose. Assim, as seguintes bebidas açucaradas foram incluídas em nossa análise: sucos industrializados (excluindo suco de frutas frescas), refrigerantes e achocolatado pronto[8].

2.3 Análise Estatística

As análises descritivas foram realizadas utilizando o software Stata, versão 15.0, no qual as variáveis contínuas foram representadas por medidas de tendência central (média e mediana) e as variáveis categóricas, por frequências relativas e absolutas.

Considerando que os dados de consumo não seguem uma distribuição normal e que possuía dados faltantes, o software Mplus foi utilizado para imputar valores ausentes com base nas variáveis que o precederam na análise de caminho, utilizando análise de frequência e análise bayesiana [22]. O método de estimação Least Weighted Squares Mean and Variance adjusted (WLSMV) foi utilizado, pois é robusto para não normalidade e permite a imputação de dados faltantes[23].

Dois variáveis latentes foram incluídas em nossa análise: a) *Situação socioeconômica (SES)*: formada pela escolaridade materna, ocupação de chefe de família, renda familiar mensal e classe econômica [24] b) *Traços de Alergia*: uma variável latente composta por diagnósticos médicos de dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar [16].

A variável latente *Traços de Alergia* foi avaliada por meio de análise fatorial confirmatória (CFA). O modelo teórico foi analisado por meio de modelagem de equações estruturais (MEE) no software estatístico Mplus®, versão 8 (Los Angeles, CA, EUA). Os seguintes índices de ajuste foram avaliados para avaliar o ajuste do modelo: a) $p > 0,05$ e intervalos de confiança acima de 90,0%, raiz quadrada do erro médio de aproximação $<0,08$ (RMSEA) e b) índices de ajuste comparativo (CFI) e de Tucker-Lewis (TLI) ($>0,95$)[23]. A amostra foi ponderada para considerar as perdas de acompanhamento, utilizando-a para estimar nossos modelos de equações estruturais.

2.4. Modelagem de Equações Estruturais (MEE)

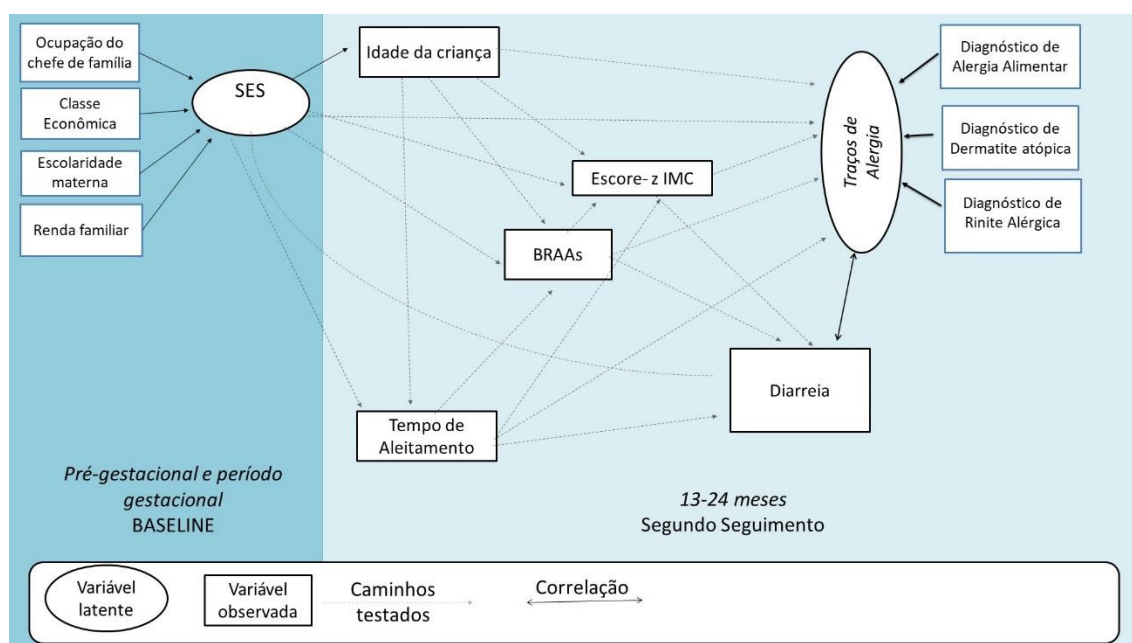
A Modelagem de Equações Estruturais é uma ferramenta epidemiológica para testar uma estrutura causal hipotética de múltiplas variáveis observáveis e latentes, minimizando o erro de aferição no processo de estimação. As variáveis latentes não são observadas, mas são derivadas da combinação de variáveis indicadoras de efeito, representando a variância comum compartilhada entre elas, resultando em uma estimação de efeitos livre do viés originado por erros de aferição. No modelo de

equação estrutural, os indicadores de efeito são escolhidos para corresponder à definição teórica do conceito: a variável latente[23].

As variáveis latentes ajudam a capturar fenômenos complexos que são desafiadores de medir diretamente, como alergias nos primeiros dois anos, reduzindo seu erro de aferição. De forma vantajosa, propusemos *Traços de Alergia*, com evidências de validação em nosso estudo anterior na coorte BRISA[16].

A Figura 1 apresenta o modelo conceitual para a análise de BRAAs e *Traços de Alergia* baseada na MEE.

Figura 1 - Modelo conceitual para análise da associação entre o consumo de bebidas ricas em açúcar de adição e *Traços de Alergia* em crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.



Com base na literatura científica, construímos as hipóteses do nosso modelo conceitual: Situação Socioeconômica (SES) é a variável mais distal, estando diretamente associada às demais variáveis do modelo; as BRAAs afetam diretamente os *Traços de Alergia* por volta do 2º ano de vida [6–12], que são afetados pela idade da criança [25]; a diarreia foi correlacionada com *Traços de Alergia*[26–28] e a amamentação seria um fator de proteção para doenças alérgicas[29].

2.5. Análise de Consistência

Neste estudo, incluímos uma análise adicional para testar a consistência da associação entre BRAAs e *Traços de Alergia*. Nessa análise, a contagem de eosinófilos

substituiu o diagnóstico de rinite alérgica (medida subjetiva). Anteriormente, testamos uma variável latente *traços de asma infantil*, composta pela rinite alérgica, e que foi associada às BRAAs em crianças no segundo ano de vida [8].

Os eosinófilos foram incluídos como um indicador do desfecho, por participam ativamente das respostas inflamatórias, aumentando em doenças alérgicas [30]. A eosinofilia na quarta semana de vida foi uma medida preditiva para dermatite atópica na infância, especialmente em indivíduos com alto risco de atopia [31].

Ao introduzir uma medida objetiva relacionada às doenças alérgicas em substituição à rinite alérgica, construímos um indicador preciso para identificar se a associação de BRAAs seria um resultado consistente para os *Traços de Alergia*.

Além disso, a associação de outros produtos açucarados [8] e produtos mencionados na literatura como alérgenos, como leite e produtos lácteos, foi analisada com os *Traços de Alergia* para avaliar a consistência de nossa análise. Alimentos básicos (frutas, legumes, arroz, leguminosas, carnes, peixes e camarões) também foram incluídos nos modelos para avaliação da sua associação com os *Traços de Alergia*.

2.6. Aspectos Éticos

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Universidade Federal do Maranhão (protocolo 4771/2008-30) e todos os participantes foram informados do objetivo da pesquisa e deram seu consentimento para participar.

3. Resultados

A Tabela 1 mostra as características socioeconômicas das famílias das crianças. A dermatite atópica (DA) foi mais prevalente nas crianças no segundo ano de vida. A eosinofilia foi a anormalidade mais prevalente (um terço tinha mais de 580 células/ μ l) (Tabela 2).

Tabela 1. Características sociodemográficas na Baseline. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Variável	Baseline	
	n	%
Escolaridade maternal (anos)		
0-4	17	1.5
5-8	114	10.0
9-11	872	76.2
≥ 12	126	11.0
Sem informação	15	1.3
Ocupação do chefe de família		
Trabalhadores manuais não-qualificados	308	26.9
Trabalhadores manuais semi-especializados	457	39.9
Trabalhadores manuais especializados	51	4.5
Funções de escritório	161	14.1
Profissionais de nível superior	57	5.0
Administradores /proprietários	36	3.1
Sem informação	74	6.5
Renda familiar¹		
<1	12	1.1
1 and <3	521	45.5
3 and <5	360	31.5
≥ 5	207	18.1
Sem informação	44	3.8
Classe econômica		
D-E	169	14.8
C	743	64.9
A-B ²	166	14.5
Sem informação	66	5.8
TOTAL	1144	100

¹ Número de salários mínimos ² A e B são as maiores classes econômicas

Tabela 2. Características demográficas e de saúde das crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Variável	2º ano de vida	
	Média	DP ¹
Idade (meses)	16.0	2.3
	Mediana	Percentis 25-75
	15.0	14.0-17.0
Gênero	n	%
Masculino	571	49.9
Feminino	568	49.6
Sem informação	5	0.4
Tempo de Aleitamento materno		
Não mamou	8	0.7
<6 meses	120	10.5
6 a 24 meses	948	82.9
>24 meses	5	0.4
Sem informação	63	5.5
Escore z do IMC por Idade²		
Magreza	21	1.8
Eutrofia	691	60.4
Risco de sobrepeso	289	25.3
Sobrepeso	98	8.6
Obesidade	32	2.8
Sem informação	13	1.1
Diagnóstico medico de rinite alérgica		
Não	1071	93.6
Sim	73	6.4
Diagnóstico medico de dermatite atópica		
Não	1026	89.7
Sim	118	10.3
Diagnóstico medico de alergia alimentar		
Não	1112	97.2
Sim	32	2.8
Contagem de eosinófilos (tercil)		
1º tercil (13-311 células/ μ l)	255	22.3
2º tercil (312-580 células/ μ l)	255	22.3
3º tercil (>580 células/ μ l)	255	22.3
Sem informação	379	33.1
TOTAL	1144	100

¹ DP: desvio padrão. ² Escore-z do Índice de Massa Corporal (IMC) por idade e sexo

Nosso modelo proposto apresentou bom ajuste para todos os parâmetros analisados (Tabela 3). Dermatite atópica (carga fatorial (CF) = 0,868; $p = 0,002$), alergia alimentar (CF = 0,339; $p = 0,012$) e rinite alérgica (CF = 0,255; $p = 0,030$) apresentaram cargas fatoriais convergentes (Tabela 4).

Tabela 3. Indicadores do modelo ajustado por Modelagem de Equações Estruturais para analisar a associação entre *Traços de Alergia* e consumo de BRAAs em crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Indicadores	Modelo
Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)	0.017
RMSEA (90% IC ¹)	0.000-0.028
p-valor	1.0
Comparative Fit Index (CFI)	0.973
Tucker-Lewis Fit Index (TLI)	0.956

¹ Intervalo de confiança

Table 4. Coeficiente padronizado, erro padrão e p-valor das variáveis latentes Situação Socioeconômica e *Traços de Alergia*. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Variável Latente	Variáveis Indicadoras	Carga Fatorial	SE ¹	p-valor
<i>Situação Socioeconômica (SES)</i>	Ocupação do chefe da família	0.533	0.031	
	Renda familiar	0.623	0.034	
	Escolaridade materna	0.432	0.030	<0.001
	Classe econômica	0.678	0.031	
<i>Traços de Alergia</i>	Dermatite atópica	0.868	0.279	0.002
	Rinite alérgica	0.255	0.117	0.030
	Alergia alimentar	0.339	0.135	0.012

¹. SE= Standard Error

Entre as crianças, 14,5% já consumiram BRAAs e 8,2% ingerem mais do que o limite estabelecido pela OMS. Em média, as crianças consomem 8,3% de suas calorias diárias a partir de BRAAs (tabela 5).

Table 5. Consumo de BRAAs e outros produtos com açúcar de adição em crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Variável		Média	DP ¹	Mediana	Percentil 25-75
Consumo de BRAAs	%	8.3	6.8	5.9	3.4-11.6
	g	20.0	13.6	16.5	10.5-23.0
Achocolatado (Kcal)		120.3	91.8	88.2	44.1-180.7
Refrigerantes (Kcal)		56.4	27.6	50.3	38.7-68.4
Sucos industrializados (Kcal)		75.8	51.7	63.0	45.0-87.0
Consumo de produtos pastosos açucarados	%	11.5	6.8	10.0	6.6-13.8
	g	20.5	12.1	19.8	9.9-22.0
Bebidas lácteas (Kcal)		124.8	68.7	131.7	65.8-131.7
Picolés e sorvetes (Kcal)		172.7	62.2	193.7	110.5-221.0
Alimentos para bebês industrializados (Kcal)		75.8	13.7	76.0	73.0-76.0
Consumo de sólidos açucarados	%	7.5	5.6	5.8	3.9-9.7
	g	15.4	12.3	10.9	7.2-18.1
Bolos (Kcal)		121.6	94.9	95.3	47.7-214.5
Biscoitos (Kcal)		90.3	81.3	63.7	42.5-90.0
Percentual de ingestão de açúcar de adição nos produtos açucarados em relação ao total de calorias					
		n	%		
BRAAs	Nenhum	627	85.5		
	≤5%	46	6.3		
	>5%	60	8.2		
Produtos açucarados pastosos	Nenhum	404	55.1		
	≤5%	35	4.8		
	>5%	294	40.1		
Sólidos açucarados	Nenhum	678	92.5		
	≤5%	23	3.1		
	>5%	32	4.4		
Todos os produtos açucarados	Nenhum	310	42.3		
	≤5%	63	8.6		
	>5%	360	49.1		
Total		733	100		

O maior consumo percentual de calorias diárias de BRAAs foi associado a valores mais elevados de *Traços de Alergia* (Coeficiente Padronizado (CP)=0,174; p=0,025). O aumento da idade reduziu os valores dos *Traços de Alergia* (CP=-0,181; p=0,030). Episódios de diarreia apresentaram correlação com *Traços de Alergia* em crianças (CP=0,287; p=0,015) (Tabela 6).

Table 6. Indicadores do modelo ajustado e estimativas padronizadas do efeito direto considerando a associação entre as variáveis e *Traços de Alergia* em crianças no segundo ano de vida Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Exposições	Estimativas padronizadas do efeito direto nos <i>Traços de Alergia</i>		
	CP ¹	DP ²	p-valor
Idade da criança (associação)	-0.181	0.083	0.030
Maior percentual de calorias diárias das BRAAs (associação)	0.174	0.078	0.025
Episódios de diarreia (correlação)	0.287	0.118	0.015

¹ CP=coeficiente padronizado; ² DP: desvio padrão; ³ BRAAs=bebidas ricas em açúcar de adição.

Nossa análise de consistência não mostrou associação entre a porcentagem de calorias diárias de produtos açucarados sólidos e pastosos com *Traços de Alergia*. Dentre os demais produtos testados, apenas o consumo de laticínios apresentou associação significativa, aparecendo como fator protetor para os *Traços de Alergia* (Tabela Suplementar S2).

No modelo adicional de análise de consistência, que incluiu a contagem de eosinófilos como indicadora do desfecho latente, o maior consumo percentual de calorias diárias de BRAAs permaneceu associado a valores mais elevados de *Traços de Alergia* (CP=0,223; p=0,013).

4. Discussão

A exposição precoce às BRAAs foi associada aos maiores valores dos *Traços de Alergia* no segundo ano de vida. Outros produtos açucarados e componentes da dieta testados não explicaram este desfecho alérgico.

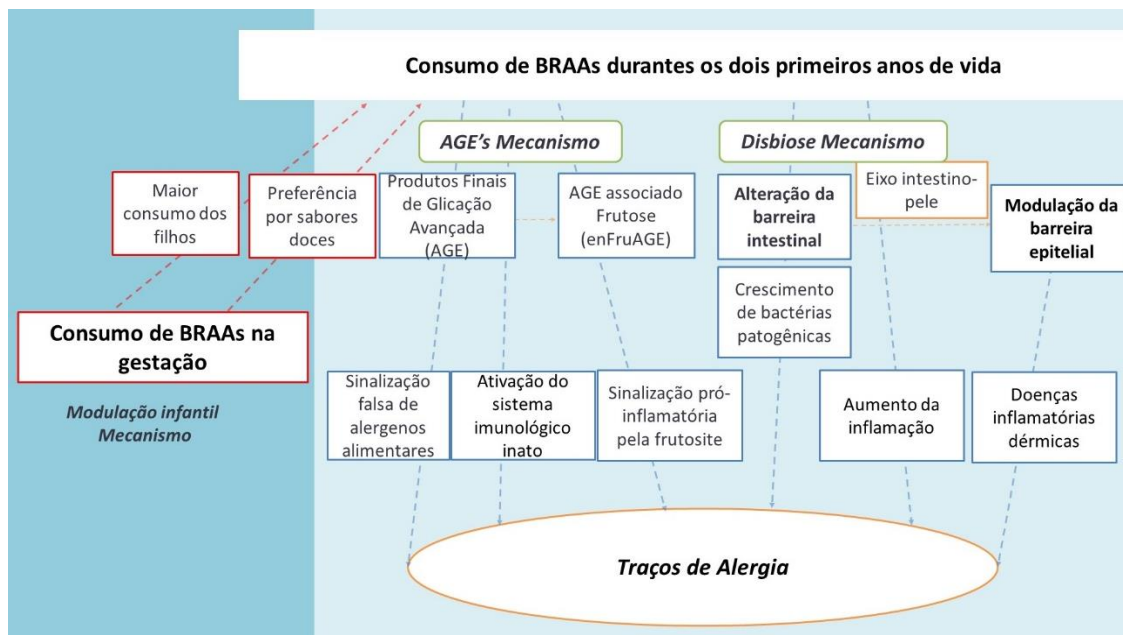
Traços de Alergia formou um bom construto para avaliar alergia no segundo ano de vida, com três indicadores clínicos baseados em diagnósticos médico: dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar. Essa abordagem tornou-se vantajosa por possibilitar a redução do erro de aferição por qualquer indicador alérgico de forma isolada, em especial nos primeiros anos de vida.

Este é o primeiro estudo a mostrar a exposição precoce às BRAAs e indicadores de alergia no segundo ano de vida da criança. Um estudo com crianças a partir dos seis anos de idade e adolescentes mostrou que o consumo ≥ 5 vezes na semana de bebidas com excesso de frutose livre aumentou as chances de sensibilização alérgica em 2.5 vezes, quando comparado ao consumo de menos de 3 vezes por mês [26].

Em estudo anterior, já tínhamos mostrado a associação da exposição precoce às BRAAs e *Traços de Asma* no segundo ano de vida da criança [8]. Os indicadores clínicos que propomos para as variáveis latentes *Traços de Asma* (rinite e episódios de sibilos) e *Traços de Alergia* podem, inclusive, ser comuns na marcha alérgica do indivíduo.

A explicação para a associação entre a exposição às BRAAs e alergias envolve especialmente três mecanismos principais, que nós denominamos: Mecanismo de Modulação Infantil, Mecanismo de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGE) e Mecanismo de Disbiose (Figura 2).

Figura 2 – Mecanismos plausíveis para associação das BRAAs e alergias.



Um maior consumo de BRAAs durante a gravidez resultou em um maior percentual de calorias provenientes de produtos açucarados em crianças de dois anos de idade[7]. Essas descobertas envolvem alterações genéticas e ambientais, que podem levar a uma preferência por doces devido a mudanças no paladar, bem como à ingestão de maiores quantidades de açúcares pelos filhos [27].

O aumento do consumo de BRAAs por crianças pode levar ao aumento do estresse oxidativo, AGE, resposta inflamatória, disbiose intestinal, exacerbação da resposta imunológica e aumento dos *Traços de Alergia*. O Mecanismo de AGE pode estar envolvido: (1) Altas concentrações de açúcares formadores de AGE podem sinalizar falsamente alérgenos alimentares, ativando respostas imunológicas inatas e desenvolvendo alergias alimentares precoces[12]; (2) Altos níveis de AGE podem desencadear respostas imunológicas pela via Th2 [13], e (3) O excesso de frutose livre não absorvida e o meio intestinal alcalino podem formar AGE associados à frutose (enFruAGE), a sinalização pró-inflamatória por frutosite, levando à produção excessiva de muco e problemas respiratórios [14,28].

A exposição precoce ao açúcar leva a alterações estruturais e funcionais no microbioma (disbiose) e à produção de citocinas inflamatórias[25]. Outra via do mecanismo disbiótico está associada ao aumento da permeabilidade intestinal na presença de frutose, favorecendo a colonização de microrganismos patogênicos, a desregulação do sistema imunológico e o desenvolvimento de alergias

alimentares[15,32]. De forma geral, o crescimento oportunista de patógenos, perfis metabólicos alterados e aumento da inflamação podem explicar como as alterações no microbioma intestinal afetam a saúde do hospedeiro[33].

A microbiota intestinal regula as respostas imunológicas, afetando locais distantes do trato gastrointestinal, como o eixo intestino-pele. Assim, o eixo intestino-pele representa a interação do intestino na modulação da barreira epitelial, em que as citocinas e células que ele produz começam a atuar na pele[34,35]. Um estudo in vitro mostrou que alterações na permeabilidade intestinal podem aumentar as citocinas e os sinais de doenças inflamatórias da pele, acumulando ácidos graxos na pele e reduzindo sua funcionalidade[36].

Neste estudo, ter episódio de diarreias esteve correlacionado com os *Traços de Alergia*. A diarreia pode ser um sintoma da alergia alimentar [37] e pode caracterizar uma disbiose intestinal [38]. Enquanto a disbiose intestinal tanto pode preceder a doença alérgica quanto aumentar o risco do seu desenvolvimento [15,39].

Crianças com alergias (principalmente a alimentos) apresentam episódios de diarreia[40] e dietas de eliminação até o segundo ano de vida, reduzindo a absorção de nutrientes e o ganho de peso [41]. A relação entre obesidade e alergias tem sido demonstrada em crianças mais velhas e adolescentes [42], assim como o efeito das BRAAs no excesso de peso não é observado no segundo ano de vida, mas em idades mais avançadas[7,43] [8,36] . O escore-z de IMC por idade não esteve associado aos Traços Alérgicos em nosso estudo, mas é possível que esse efeito seja observado em crianças mais velhas.

O avanço da idade em meses de vida, reduziu os valores dos *Traços de Alergia*. É nesse período que fatores ambientais, incluindo a nutrição, podem alterar de forma permanente e irreversível o sistema imunológico[44]. A janela de imunidade tem sido definida como uma janela de oportunidade e também de suscetibilidade e compreende o período dos primeiros mil dias de vida[45]. Assim, ingerir as primeiras proteínas alergênicas na dieta configuram exposições que ajudam a modular as respostas imunes e reduzem o risco de alergias [46].

Inesperadamente, nossa análise de consistência mostrou que o consumo de produtos lácteos foi um fator de proteção para os *Traços de Alergia*. Possivelmente, as crianças diagnosticadas com alergia alimentar e atopia, já realizavam as exclusões de leite e derivados na dieta. Além disso, produtos lácteos podem resultar na elevação dos níveis de butirato, os quais podem agir no sistema imunológico, a partir da expansão das

células T reguladoras, e também estão relacionados à colonização bacteriana benéfica [47]. As fibras alimentares também poderiam estar envolvidas na elevação dos níveis de butirato, no entanto, não se associaram aos *Traços de Alergia*.

Como análise adicional, quando removemos o indicador de alergia alimentar da latente, o consumo de laticínios com *Traços de Alergia* perdeu significância. Esses resultados sustentam que a proteção aparente foi tendenciosa porque as crianças diagnosticadas com alergias alimentares normalmente excluem o leite e seus derivados.

Ao substituir a rinite alérgica pela contagem de eosinófilos na análise de consistência, incluímos uma medida mais objetiva do nosso desfecho estudado, fornecemos maior consistência à associação de BRAAs com *Traços de Alergia* e evitamos atribuir o peso da associação à rinite alérgica, que foi testada em um estudo anterior para traços de asma [8]. Esse estudo estimou a associação entre BRAAs e a variável latente *traços de asma infantil* no segundo ano de vida, e de forma semelhante ao que foi verificado no presente estudo, os autores mostraram que um alto percentual de calorias diárias provenientes dos açúcares das BRAAs estava diretamente associado a valores mais elevados do desfecho, sem mediação de caminhos[8].

Podemos listar como limitações deste estudo, a falta de testes alergênicos na Coorte BRISA e os indicadores de alergia baseados em um questionário, no qual os pais relataram o diagnóstico médico. Contornando-os, analisamos esse desfecho como uma variável latente a partir da variância entre três indicadores, reduzindo os erros de mensuração. Como pontos fortes, a modelagem de equações nos permitiu explorar múltiplas exposições, incluindo outros itens dietéticos associados a traços de alergia.

Embora a falta de outros estudos avaliando a associação de BRAAs com doenças alérgicas na mesma faixa etária configure inovação, isso dificultou a comparabilidade de nossos dados em diferentes populações. Uma faixa etária que não deveria ser exposta [5] ao consumo de açúcar apresentou uma taxa de incidência preocupante e a porcentagem de crianças com exposição precoce a BRAAs pode ser comparada aos dados de crianças americanas.

Em crianças dos EUA com idades entre 0 e 5 anos, as BRAAs foram consumidas por 5% das crianças com idade entre 6 e 11 meses e 31% das crianças com idade entre 12 e 23 meses, e a contribuição calórica dessas bebidas em relação ao total de ingestão foi de 3,4%[48]. A introdução de BRAAs tem sido frequente e começa cedo na infância, mesmo antes dos seis meses. A introdução dessas bebidas durante a

gravidez e nos primeiros seis anos de vida determina a preferência por sabores doces e sua ingestão em quantidades crescentes em idades mais avançadas[27]. Assim, o consumo de BRAAs deixa de ser uma opção incluída pelos pais para pertencer às escolhas e preferências das crianças.

Alergias e asma se encontram entre as DNTs imunomediadas associadas ao aumento do risco de ter outras DNTs no futuro [49,50]. As origens das doenças imunomediadas foram explicadas pela exposição precoce de sistemas imunológicos imaturos [51].

5. Conclusões

Mostramos que a exposição às BRAAs esteve associada aos *Traços de Alergia* no segundo ano de vida das crianças, de forma similar ao que já havíamos demonstrado para *traços de asma infantil*. Essa variável latente não tem como objetivo implementações clínicas no diagnóstico de alergias; em vez disso, pode ser utilizada em estudos epidemiológicos, como o nosso, para identificar fatores associados aos *Traços de Alergia* com maior consistência, incentivando estratégias de prevenção no cuidado de recém-nascidos e crianças.

6. Implicações Clínicas

As diretrizes internacionais alertaram contra o consumo de BRAAs em crianças menores de dois anos para mitigar o risco de doenças não transmissíveis mais tarde na vida. Abster-se dessas bebidas também pode conferir vantagens adicionais na redução de doenças alérgicas durante a primeira infância. Mostramos que a exposição a BRAAs estava associada a traços de alergia no segundo ano de vida das crianças, semelhante ao que imaginamos para *traços de asma*. Nossas descobertas sugerem que lidar com essas doenças imunomediadas deve se concentrar nos determinantes econômicos e comerciais que aumentam essa exposição precoce aos BRAAs.

REFERÊNCIAS

1. Malik, V.S.; Popkin, B.M.; Bray, G.A. Sugar-Sweetened Beverages , Obesity , Type 2 Diabetes Mellitus , and Cardiovascular Disease Risk. **2015**, 1356–1364, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876185.
2. CDC. Center for Disease Control Prevention. *The CDC Guide to Strategies for Reducing the Consumption of Sugar-Sweetened Beverages*; 2010;
3. Santos, L.P.; Gigante, D.P.; Delpino, F.M.; Maciel, A.P.; Bielemann, R.M. Sugar

- Sweetened Beverages Intake and Risk of Obesity and Cardiometabolic Diseases in Longitudinal Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis with 1.5 Million Individuals. *Clin. Nutr. ESPEN* **2022**, *51*, 128–142, doi:10.1016/J.CLNESP.2022.08.021.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION *Diretriz: Ingestão de Açúcares Por Adultos e Crianças*; 2015;
 5. American Heart Association - AHA Added Sugars Available online: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/Nutrition/Added-Sugars_UCM_305858_Article.jsp#.XL-mGehKjIV (accessed on 23 April 2019).
 6. Nascimento, J.X.P.T.; Ribeiro, C.C.C.; Batista, R.F.L.; De Britto Alves, M.T.S.S.; Simões, V.M.F.; Padilha, L.L.; Cardoso, V.C.; Vianna, E.O.; Bettiol, H.; Barbieri, M.A.; et al. The First 1000 Days of Life Factors Associated with “Childhood Asthma Symptoms”: Brisa Cohort, Brazil. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, doi:10.1038/s41598-017-16295-4.
 7. Pinto, D.A.S.; Nascimento, J.X.P.T.; Padilha, L.L.; Da Conceição, S.I.O.; França, A.K.T.D.C.; Simaes, V.M.F.; Batista, R.F.L.; Barbieri, M.A.; Ribeiro, C.C.C. High Sugar Content and Body Mass Index: Modelling Pathways around the First 1000 d of Life, BRISA Cohort. *Public Health Nutr.* **2021**, *24*, 4997–5005, doi:10.1017/S136898002000525X.
 8. Padilha, L.L.; Vianna, E.O.; Vale, A.T.M.; Nascimento, J.X.P.T.; da Silva, A.A.M.; Ribeiro, C.C.C. Pathways in the Association between Sugar Sweetened Beverages and Child Asthma Traits in the 2nd Year of Life: Findings from the BRISA Cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2020**, *31*, 480–488, doi:10.1111/PAI.13243.
 9. Hendaus, M.A.; Jomha, F.A.; Ehlayel, M. Allergic Diseases among Children: Nutritional Prevention and Intervention. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2016**, *12*, 361–372.
 10. Sánchez-Borges, M.; Martin, B.L.; Muraro, A.M.; Wood, R.A.; Agache, I.O.; Ansotegui, I.J.; Casale, T.B.; Fleisher, T.A.; Hellings, P.W.; Papadopoulos, N.G.; et al. The Importance of Allergic Disease in Public Health: An ICAALL Statement. *World Allergy Organ. J.* **2018**, *11*, 8, doi:10.1186/s40413-018-0187-2.
 11. Gupta, A.; Singh, Ankur. Gupta, A.; Singh, A.; Fernando, R.L.; Dharmage, S.C.; Lodge, C.J.; Waidyatillake, N.T. The Association between Sugar Intake during Pregnancy and Allergies in Offspring: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutr. Rev.* **2022**, *80*, 904–918, doi:10.1093/NUTRIT/NUAB052.; Fernando, R.L.; Dharmage, S.C.; Lodge, C.J.; Waidyatillake, N.T. The Association between Sugar Intake during Pregnancy and Allergies in Offspring: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutr. Rev.* **2022**, *80*, 904–918, doi:10.1093/NUTRIT/NUAB052.
 12. Smith, P.K.; Masilamani, M.; Li, X.M.; Sampson, H.A. The False Alarm Hypothesis: Food Allergy Is Associated with High Dietary Advanced Glycation End-Products and Proglycating Dietary Sugars That Mimic Alarmins. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *139*, 429–437, doi:10.1016/J.JACI.2016.05.040.
 13. Yu, G.; Zhang, Q.; Li, H.; Wang, Y.; Sheng, H.; Zhang, S.; Fu, L. Effects of Allergen-Specific and Non-Specific AGEs on the Allergenicity of Ovalbumin in a Mouse Model of Food Allergy. *Mol. Nutr. Food Res.* **2022**, *2200221*, doi:10.1002/MNFR.202200221.
 14. Dechristopher, L.R.; Tucker, K.L. Excess Free Fructose, Apple Juice, High Fructose Corn Syrup and Childhood Asthma Risk - The National Children’s

- Study. *Nutr. J.* **2020**, *19*, 1–13, doi:10.1186/S12937-020-00578-0/TABLES/4.
15. Bunyavanich, S.; Berin, M.C. Food Allergy and the Microbiome: Current Understandings and Future Directions. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, *144*, 1468–1477, doi:10.1016/J.JACI.2019.10.019.
 16. Muniz, A.K.O.A.; Ribeiro, C.C.C.; Vianna, E.O.; Serra, H.C.O.A.; Nascimento, J.X.P.T.; Cardoso, V.C.; Barbieri, M.A.; da Silva, A.A.M.; Bettiol, H. Factors Associated with Allergy Traits around the 2nd Year of Life: A Brazilian Cohort Study. *BMC Pediatr.* **2022**, *22*, 703, doi:10.1186/S12887-022-03772-7.
 17. São Luís (MA) | Cidades e Estados | IBGE Available online: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ma/sao-luis.html> (accessed on 1 March 2023).
 18. Confortin, S.C.; Ribeiro, M.R.C.; Barros, A.J.D.; Menezes, A.M.B.; Horta, B.L.; Victora, C.G.; Barros, F.C.; Gonçalves, H.; Bettiol, H.; Dos Santos, I.S.; et al. RPS Brazilian Birth Cohorts Consortium (Ribeirão Preto, Pelotas and São Luís): History, Objectives and Methods. *Cad. Saude Publica* **2021**, *37*, doi:10.1590/0102-311X00093320.
 19. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa ABEP Critério de Classificação Do Brasil 2010 Available online: <http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=01>.
 20. WHO WHO Child Growth Standards Based on Length/Height, Weight and Age. *Acta Paediatr. (Oslo, Norw. 1992). Suppl.* **2006**, *450*, 76–85, doi:10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
 21. Padilha, L.L.; França, A.K.T.D.C.; Da Conceição, S.I.O.; Carvalho, W.R.C.; Batalha, M.A.; Da Silva, A.A.M. Nutrient Intake Variability and the Number of Days Needed to Estimate Usual Intake in Children Aged 13–32 Months. *Br. J. Nutr.* **2017**, *117*, 287–294, doi:10.1017/S0007114516004657.
 22. Muthén, L.K.; Muthén, B.O. Statistical Analysis With Latent Variables User’s Guide. **1998**.
 23. Kline, R. *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*; 4^a.; The Guilford Press: NY, 2016;
 24. Ribeiro, M.R.C.; Silva, A.A.M. da; Alves, M.T.S.S. de B. e; Batista, R.F.L.; Ribeiro, C.C.C.; Schraiber, L.B.; Bettiol, H.; Barbieri, M.A. Effects of Socioeconomic Status and Social Support on Violence against Pregnant Women: A Structural Equation Modeling Analysis. *PLoS One* **2017**, *12*, e0170469, doi:10.1371/journal.pone.0170469.
 25. Wang, Y.; Qi, W.; Song, G.; Pang, S.; Peng, Z.; Li, Y.; Wang, P. High-Fructose Diet Increases Inflammatory Cytokines and Alters Gut Microbiota Composition in Rats. *Mediators Inflamm.* **2020**, *2020*, doi:10.1155/2020/6672636.
 26. Yu, R.; Yang, B.; Cai, L.; Lu, X.; Wang, X. Excess Free Fructose Beverages and Allergy in Children and Adolescents: Results From NHANES 2005–2006. *Ann. Fam. Med.* **2018**, *16*, 408, doi:10.1370/AFM.2292.
 27. Laitala, M.L.; Vehkalahti, M.M.; Virtanen, J.I. Frequent Consumption of Sugar-Sweetened Beverages and Sweets Starts at Early Age. <https://doi-org.ez14.periodicos.capes.gov.br/10.1080/00016357.2017.1387929> **2017**, *76*, 105–110, doi:10.1080/00016357.2017.1387929.
 28. DeChristopher, L.R. Perspective: The Paradox in Dietary Advanced Glycation End Products Research—The Source of the Serum and Urinary Advanced Glycation End Products Is the Intestines, Not the Food. *Adv. Nutr.* **2017**, *8*, 679, doi:10.3945/AN.117.016154.
 29. Oddy, W.H. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann. Nutr.*

- Metab.* **2017**, *70*, 26–36, doi:10.1159/000457920.
30. Fulkerson, P.C.; Rothenberg, M.E. Targeting Eosinophils in Allergy, Inflammation and Beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 117–129, doi:10.1038/NRD3838.
 31. Rossberg, S.; Gerhold, K.; Geske, T.; Zimmermann, K.; Menke, G.; Zaino, M.; Wahn, U.; Hamelmann, E.; Lau, S. Elevated Blood Eosinophils in Early Infancy Are Predictive of Atopic Dermatitis in Children with Risk for Atopy. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2016**, *27*, 702–708, doi:10.1111/PAI.12607.
 32. Blázquez, A.B.; Berin, M.C. Microbiome and Food Allergy. *Transl. Res.* **2017**, *179*, 199, doi:10.1016/J.TRSL.2016.09.003.
 33. Belkaid, Y.; Hand, T.W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* **2014**, *157*, 121, doi:10.1016/J.CELL.2014.03.011.
 34. Ahluwalia, B.; Magnusson, M.K.; Öhman, L. Mucosal Immune System of the Gastrointestinal Tract: Maintaining Balance between the Good and the Bad. *Scand. J. Gastroenterol.* **2017**, *52*, 1185–1193, doi:10.1080/00365521.2017.1349173.
 35. Akdis, C.A. The Epithelial Barrier Hypothesis Proposes a Comprehensive Understanding of the Origins of Allergic and Other Chronic Noncommunicable Diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2022**, *149*, 41–44, doi:10.1016/J.JACI.2021.11.010.
 36. Lee, H.R.; Sung, J.H. Multiorgan-on-a-Chip for Realization of Gut-Skin Axis. *Biotechnol. Bioeng.* **2022**, *119*, 2590–2601, doi:10.1002/BIT.28164.
 37. Zubeldia-Varela, E.; Barker-Tejeda, T.C.; Obeso, D.; Villaseñor, A.; Barber, D.; Pérez-Gordo, M. Microbiome and Allergy: New Insights and Perspectives. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2022**, *32*, 327–344, doi:10.18176/JIACI.0852.
 38. Li, Y.; Xia, S.; Jiang, X.; Feng, C.; Gong, S.; Ma, J.; Fang, Z.; Yin, J.; Yin, Y. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2021**, *11*, doi:10.3389/FCIMB.2021.625210.
 39. Zhang, Q.; Cheng, L.; Wang, J.; Hao, M.; Che, H. Antibiotic-Induced Gut Microbiota Dysbiosis Damages the Intestinal Barrier, Increasing Food Allergy in Adult Mice. *Nutrients* **2021**, *13*, doi:10.3390/NU13103315.
 40. El-Asheer, O.M.; El-Gazzar, A.F.; Zakaria, C.M.; Hassanein, F.A.; Mohamed, K.A. Frequency of Gastrointestinal Manifestations among Infants with Cow's Milk Protein Allergy, Egypt. *Egypt. Pediatr. Assoc. Gaz.* **2022**, *70*, doi:10.1186/S43054-022-00128-9.
 41. Meyer, R.; De Koker, C.; Dziubak, R.; Venter, C.; Dominguez-Ortega, G.; Cutts, R.; Yerlett, N.; Skrapak, A.K.; Fox, A.T.; Shah, N. Malnutrition in Children with Food Allergies in the UK. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2014**, *27*, 227–235, doi:10.1111/JHN.12149.
 42. Visness, C.M.; London, S.J.; Daniels, J.L.; Kaufman, J.S.; Yeatts, K.B.; Siega-Riz, A.M.; Liu, A.H.; Calatroni, A.; Zeldin, D.C. Association of Obesity with IgE Levels and Allergy Symptoms in Children and Adolescents: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2009**, *123*, 1163-1169.e4, doi:10.1016/J.JACI.2008.12.1126.
 43. Pan, L.; Li, R.; Park, S.; Galuska, D.A.; Sherry, B.; Freedman, D.S. A Longitudinal Analysis of Sugar-Sweetened Beverage Intake in Infancy and Obesity at 6 Years. *Pediatrics* **2014**, *134*, S29–S35, doi:10.1542/PEDS.2014-0646F.
 44. García-Serna, A.M.; Martín-Orozco, E.; Hernández-Caselles, T.; Morales, E. Prenatal and Perinatal Environmental Influences Shaping the Neonatal Immune

- System: A Focus on Asthma and Allergy Origins. *Int. J. Environ. Res. Public Heal.* 2021, Vol. 18, Page 3962 **2021**, 18, 3962, doi:10.3390/IJERPH18083962.
45. Di Costanzo, M.; De Paulis, N.; Capra, M.E.; Biasucci, G. Nutrition during Pregnancy and Lactation: Epigenetic Effects on Infants's Immune System in Food Allergy. *Nutr.* 2022, Vol. 14, Page 1766 **2022**, 14, 1766, doi:10.3390/NU14091766.
 46. van Splunter, M.; Liu, L.; Joost van Neerven, R.J.; Wichers, H.J.; Hettinga, K.A.; de Jong, N.W. Mechanisms Underlying the Skin-Gut Cross Talk in the Development of IgE-Mediated Food Allergy. *Nutr.* 2020, Vol. 12, Page 3830 **2020**, 12, 3830, doi:10.3390/NU12123830.
 47. Roudit, C.; Frei, R.; Ferstl, R.; Loeliger, S.; Westermann, P.; Rhyner, C.; Schiavi, E.; Barcik, W.; Rodriguez-Perez, N.; Wawrzyniak, M.; et al. High Levels of Butyrate and Propionate in Early Life Are Associated with Protection against Atopy. *Allergy* **2019**, 74, 799–809, doi:10.1111/ALL.13660.
 48. Demmer, E.; Cifelli, C.J.; Houchins, J.A.; Fulgoni, V.L. Ethnic Disparities of Beverage Consumption in Infants and Children 0–5 Years of Age; National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. *Nutr. J.* **2018**, 17, 78, doi:10.1186/s12937-018-0388-0.
 49. Ascott, A.; Mulick, A.; Yu, A.M.; Prieto-Merino, D.; Schmidt, M.; Abuabara, K.; Smeeth, L.; Roberts, A.; Langan, S.M. Atopic Eczema and Major Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, 143, 1821–1829, doi:10.1016/J.JACI.2018.11.030.
 50. Juber, N.F.; Lee, C.C.; Pan, W.C.; Liu, J.J. Associations between Pediatric Asthma and Adult Non-Communicable Diseases. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2021**, 32, 314–321, doi:10.1111/PAI.13395/V1/REVIEW2.
 51. Bisgaard, H.; Bønnelykke, K.; Stokholm, J. Immune-Mediated Diseases and Microbial Exposure in Early Life. *Clin. Exp. Allergy* **2014**, 44, 475–481, doi:10.1111/CEA.12291.

Material Suplementar

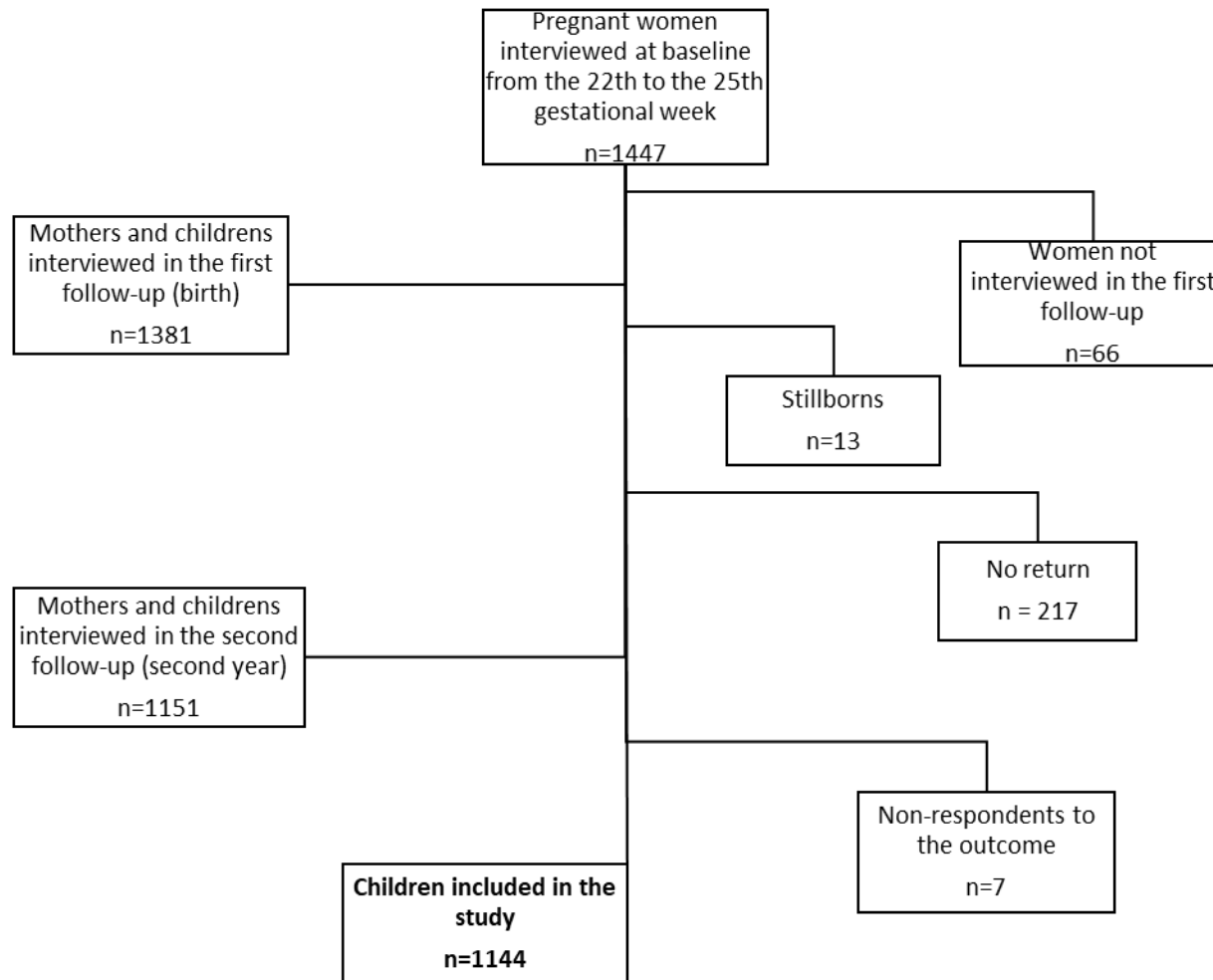
Figura S1. Diagrama de fluxo da Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Tabela Suplementar 1 – Dados de consumo alimentar (diário) das crianças no segundo ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Variável	Média	DP¹	Mediana	Percentis 25-75
Alimentos básicos				
Frutas (Kcal)	83.8	66.1	68.5	41.1-103.0
Vegetais (Kcal)	123.7	109.5	97.1	54.9-164.4
Arroz (Kcal)	115.8	69.8	112.2	62.3-149.6
Leguminosas (Kcal)	50.9	83.6	31.1	20.7-53.2
Carnes (Kcal)	149.3	107.5	116.4	81.4-196.8
Peixe e camarão (Kcal)	187.6	138.6	143.6	96.0-269.2
Outros produtos				
Produtos lácteos ² (Kcal)	360.5	252.0	317.4	158.7-476.2
Fórmulas infantis (Kcal)	332.8	301.5	243.9	144.5-411.1

¹DP: Desvio Padrão. ² Leite, queijo e manteiga

Material Suplementar

Tabela Suplementar 2 – Indicadores do modelo ajustado e estimativas padronizadas de efeitos diretos analisando a associação entre variáveis de consumo alimentar e *Traços de Alergia* no 2º ano de vida. Coorte Pré-Natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.

Associação dos <i>Traços de Alergia</i> com percentual energético de	Estimativas padronizadas do efeito direto				Indicadores do modelo ajustado			
	CP ¹	DP ²	p-valor	RMSEA ³	RMSEA (IC ⁴ , 90%)	p-valor	CFI ⁵	TLI ⁶
Produtos açucarados pastosos	0.024	0.061	0.692	0.017	0.000-0.029	1.000	0.962	0.936
Produtos açucarados sólidos	-0.083	0.089	0.355	0.021	0.007-0.031	1.000	0.963	0.935
Frutas	0.132	0.078	0.089	0.022	0.010-0.032	1.000	0.956	0.926
Vegetais	0.049	0.066	0.451	0.019	0.003-0.030	1.000	0.969	0.948
Arroz	0.050	0.098	0.608	0.023	0.012-0.034	1.000	0.960	0.931
Leguminosas	0.003	0.065	0.959	0.015	0.000-0.027	1.000	0.978	0.963
Carnes	0.046	0.074	0.533	0.023	0.011-0.033	1.000	0.955	0.924
Peixe e camarão	-0.006	0.062	0.928	0.021	0.008-0.032	1.000	0.959	0.930
Produtos lácteos	-0.381	0.095	<0.001	0.015	0.000-0.027	1.000	0.981	0.969
Fórmulas infantis	0.019	0.071	0.785	0.015	0.000-0.027	1.000	0.979	0.964

¹ CP=carga padronizada; ² DP: desvio padrão; ³RMSEA= Root Mean Square Error of Approximation; ⁴IC= Intervalo de Confiança; ⁵ CFI= Comparative Fit Index;

⁶TLI=Tucker-Lewis Fit Index

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho utilizou uma nova abordagem para identificar os fatores associados à doença alérgica em crianças pequenas, criando uma variável latente para representar os *Traços de alergia* por volta do segundo ano de vida. A variável latente foi proposta para minimizar o erro de mensuração e melhor abordar as doenças alérgicas coexistentes em pré-escolares, além de possibilitar a análise de fatores explicativos em diferentes momentos (pré-natal, nascimento, e segundo ano de vida).

A variável latente *Traços de Alergia* proposta neste trabalho não se direciona à implementação clínica no diagnóstico, mas ao desenvolvimento de estudos epidemiológicos, que assim como os desenvolvidos nesta tese, poderão identificar fatores de risco e de proteção com maior consistência e fomentar estratégias de prevenção na atenção à saúde de neonatos e crianças.

A análise do artigo 1, sobre os dados da coorte de nascimento de Ribeirão Preto, revelou que a atenção aos fatores de risco para alergia deve começar nas primeiras fases da vida, sugerindo a intensificação do pré-natal capaz de diagnosticar a hipertensão durante a gravidez e de incentivar o aleitamento materno exclusivo. A adoção dessas estratégias é importante para a prevenção das doenças alérgicas, principalmente em famílias que já possuem história de alergia, especialmente entre crianças de alto nível socioeconômico.

A análise do artigo 2, na coorte pré-natal de São Luís, evidenciou a associação das BRAAs com os *Traços de Alergia* em crianças no segundo ano de vida, retomando a importância do cuidado desde o início da vida, em especial com exposição precoce a estas bebidas, que pode favorecer o desenvolvimento de DNTs no futuro.

Os achados desta tese tornam-se importantes, na medida em que identificam fatores associados às doenças alérgicas em uma faixa etária pouco explorada, favorecendo o desenvolvimento de estratégias de prevenção na gestação e em idade precoce, de modo a evitar o agravamento do quadro alérgico e o aumento dos gastos com o desenvolvimento de DNTs futuras.

REFERÊNCIAS

- AKSOY, A. G. *et al.* Prevalence of allergic disorders and risk factors associated with food allergy in Turkish preschoolers. **Allergologia et immunopathologia**, 2021. v. 49, n. 1, p. 11–16.
- ALDAKHEEL, F. M. Allergic Diseases: A Comprehensive Review on Risk Factors, Immunological Mechanisms, Link with COVID-19, Potential Treatments, and Role of Allergen Bioinformatics. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 1 nov. 2021. v. 18, n. 22. Disponível em: <[pmc/articles/PMC8622387/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/398622387/)>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION - AHA. Added Sugars. 2017. Disponível em: <http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/Nutrition/Added-Sugars_UCM_305858_Article.jsp#.XL-mGehKjIV>. Acesso em: 23 abr. 2019.
- ARRUDA, L. K.; MELO, J. M. L. The allergy epidemics: why are allergies increasing in Brazil and worldwide? **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, 2015. v. 3, n. 1, p. 1–6. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/bjai/detalhe_artigo.asp?id=714>. Acesso em: 12 jan. 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA ABEP. Critério de Classificação do Brasil 2010. **Critério de Classificação Econômica Brasil 2012**, 2012. Disponível em: <<http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=01>>.
- BELGRAVE, D. C. M. *et al.* Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. **PLoS medicine**, 2014. v. 11, n. 10. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25335105/>>. Acesso em: 21 set. 2022.
- BOECHAT, J. L.; FRANÇA, A. T. **Marcha atópica Atopic March**. [S.l.]: [s.n.], 2008.
- BOLAT, E. *et al.* Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in preschool children: A perspective from the Mediterranean coast of Turkey. **Allergologia et Immunopathologia**, jul. 2017. v. 45, n. 4, p. 362–368.
- BRASIL. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 - POF: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. [S.l.]: [s.n.], 2011. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2019.
- BUNYAVANICH, S.; BERIN, M. C. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 1 dez. 2019. v. 144, n. 6, p. 1468–1477.
- CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. *et al.* Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, nov. 2016. v. 4, n. 6, p. 1111–1122.
- CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL PREVENTION. **The CDC Guide to Strategies for Reducing the Consumption of Sugar-Sweetened Beverages**. [S.l.]: [s.n.], 2010.
- CHING-WEI, L. *et al.* Prenatal and perinatal risk factors of food allergy in Taiwanese young children. **World Allergy Organization Journal**, jul. 2022. v. 15, n. 7, p. 100663.
- CHIRIAC, A. M.; BOUSQUET, Jean; DEMOLY, P. Principles of Allergy Diagnosis. **Middleton's Allergy Essentials: First Edition**. [S.l.]: Elsevier Inc., 2017, p. 117–131.
- CHONG NETO, H. J. *et al.* Allergic rhinitis in preschool children from Southern Brazil. **Allergy**, 2014. v. 69, n. 4, p. 545–547. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697356/>>. Acesso em: 18 out. 2022.
- CONFORTIN, S. C. *et al.* RPS Brazilian Birth Cohorts Consortium (Ribeirão Preto, Pelotas and São Luís): history, objectives and methods. **Cadernos de Saúde Pública**, 30 abr. 2021. v. 37, n. 4. Disponível em:

- <<http://www.scielo.br/j/csp/a/nfpCX8rTjpkMYC85tKJxKnM/?lang=en>>. Acesso em: 2 mar. 2023.
- CONLAN, N. *et al.* **Association between hypertensive disorders of pregnancy and the risk of asthma, eczema and allergies in offspring: A systematic review and meta-analysis.** *Clinical and Experimental Allergy*. Blackwell Publishing Ltd. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037716/>>. Acesso em: 21 jan. 2021.
- COSTANZO, M. DI *et al.* Nutrition during Pregnancy and Lactation: Epigenetic Effects on Infants's Immune System in Food Allergy. **Nutrients** **2022**, Vol. **14**, Page **1766**, 23 abr. 2022. v. 14, n. 9, p. 1766. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1766/htm>>. Acesso em: 24 abr. 2023.
- CUSTOVIC, A. *et al.* Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. **Expert review of clinical immunology**, 2020. v. 16, n. 9, p. 873–881. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856959/>>. Acesso em: 21 set. 2022.
- DECHRISTOPHER, L. R. Perspective: The Paradox in Dietary Advanced Glycation End Products Research—The Source of the Serum and Urinary Advanced Glycation End Products Is the Intestines, Not the Food. **Advances in Nutrition**, 1 set. 2017. v. 8, n. 5, p. 679. Disponível em: <[pmc/articles/PMC5593110/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856959/)>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- DECHRISTOPHER, L. R.; TUCKER, K. L. Excess free fructose, apple juice, high fructose corn syrup and childhood asthma risk - The National Children's Study. **Nutrition Journal**, 23 jun. 2020. v. 19, n. 1, p. 1–13. Disponível em: <[https://nutritionj-biomedcentral-com.ez14.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/s12937-020-00578-0](https://nutritionj.biomedcentral.com/e14.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/s12937-020-00578-0)>. Acesso em: 10 fev. 2023.
- DEMMER, E. *et al.* Ethnic disparities of beverage consumption in infants and children 0–5 years of age; National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. **Nutrition Journal**, 22 dez. 2018. v. 17, n. 1, p. 78. Disponível em: <<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-018-0388-0>>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- FORNO, E. *et al.* Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. **Pediatrics**, 1 ago. 2014. v. 134, n. 2. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049351/>>. Acesso em: 27 jan. 2021.
- FULKERSON, P. C.; ROTHENBERG, M. E. Targeting Eosinophils in Allergy, Inflammation and Beyond. **Nature reviews. Drug discovery**, fev. 2013. v. 12, n. 2, p. 117–129. Disponível em: <[pmc/articles/PMC3822762/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049351/)>. Acesso em: 17 abr. 2023.
- GARCÍA-SERNA, A. M. *et al.* Prenatal and Perinatal Environmental Influences Shaping the Neonatal Immune System: A Focus on Asthma and Allergy Origins. **International Journal of Environmental Research and Public Health** **2021**, Vol. **18**, Page **3962**, 9 abr. 2021. v. 18, n. 8, p. 3962. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/8/3962/htm>>. Acesso em: 24 abr. 2023.
- GARNETT, B. R.; ROSENBERG, K. D.; MORRIS, D. S. Consumption of soda and other sugar-sweetened beverages by 2-year-olds: findings from a population-based survey. **Public Health Nutrition**, 4 out. 2013. v. 16, n. 10, p. 1760–1767. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980012004399>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- GRUMACH, A. S. **Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência**. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
- GUPTA, A. *et al.* The association between sugar intake during pregnancy and allergies in offspring: A systematic review and a meta-analysis of cohort studies. **Nutrition Reviews**, 1 abr. 2022. v. 80, n. 4, p. 904–918.
- GUTOWSKA-ŚLESİK, J.; SAMOLIŃSKI, B.; KRZYCH-FALTA, E. The increase in

- allergic conditions based on a review of literature. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, 2023. v. 40, n. 1, p. 1. Disponível em: </pmc/articles/PMC9993206/>. Acesso em: 16 jun. 2023.
- HENDAUS, M. A.; JOMHA, F. A.; EHLAYEL, M. **Allergic diseases among children: Nutritional prevention and intervention. Therapeutics and Clinical Risk Management**. Dove Medical Press Ltd. Disponível em: </pmc/articles/PMC4788360/?report=abstract>. Acesso em: 2 nov. 2020.
- HERNÁNDEZ, C. D. *et al.* Early origins of allergy and asthma (ARIES): Study protocol for a prospective prenatal birth cohort in Chile. **BMC Pediatrics**, abr. 2020. v. 20, n. 1, p. 164.
- HINZ, D. *et al.* Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 1 mar. 2012. v. 67, n. 3, p. 380–389. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2011.02767.x>. Acesso em: 20 jan. 2021.
- IBGE. [s.d.]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ma/sao-luis/panorama>. Acesso em: 6 out. 2019.
- IGNACIO, A. *et al.* Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. **Clinical Microbiology and Infection**, mar. 2016. v. 22, n. 3, p. 258.e1-258.e8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551842>. Acesso em: 20 abr. 2019.
- KANIKOWSKA, A. *et al.* Etiopathogenesis of allergic diseases. **Health Problems of Civilization**, 2018. v. 12, n. 3, p. 144–150. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/hpc.2018.76447>. Acesso em: 26 jan. 2023.
- KLINE, R. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling**. 4^a ed. NY: The Guilford Press, 2016.
- LAITALA, M. L.; VEHKALAHTI, M. M.; VIRTANEN, J. I. Frequent consumption of sugar-sweetened beverages and sweets starts at early age. **https://doi-org.ez14.periodicos.capes.gov.br/10.1080/00016357.2017.1387929**, 17 fev. 2017. v. 76, n. 2, p. 105–110. Disponível em: <https://www-tandfonline.ez14.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1080/00016357.2017.1387929>. Acesso em: 19 jun. 2023.
- LANGAN, S. M.; IRVINE, A. D.; WEIDINGER, S. **Atopic dermatitis. The Lancet**. Lancet Publishing Group. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620312861/fulltext>. Acesso em: 20 jan. 2021.
- LEVY, R. B. *et al.* Disponibilidade de açúcares de adição no Brasil: distribuição, fontes alimentares e tendência temporal. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, mar. 2012. v. 15, n. 1, p. 3–12. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2012000100001&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 16 abr. 2019.
- LUGER, M. *et al.* Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain in Children and Adults: A Systematic Review from 2013 to 2015 and a Comparison with Previous Studies. **Obesity facts**, 2017. v. 10, n. 6, p. 674–693. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29237159>. Acesso em: 20 abr. 2019.
- MALIK, V. S.; POPKIN, B. M.; BRAY, G. A. Sugar-Sweetened Beverages , Obesity , Type 2 Diabetes Mellitus , and Cardiovascular Disease Risk. 2015. p. 1356–1364.
- MALLOL, J. *et al.* The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. **Allergologia et Immunopathologia**, mar. 2013. v. 41, n. 2, p. 73–85.
- MELLI, L. C. F. L. *et al.* **Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. Allergologia et Immunopathologia**. Elsevier Doyma. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985709/>. Acesso em: 11 jan. 2021.

- MITSELOU, N. *et al.* Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 1 nov. 2018. v. 142, n. 5, p. 1510- 1514.e2.
- _____ *et al.* Adverse pregnancy outcomes and risk of later allergic rhinitis—Nationwide Swedish cohort study. **Pediatric Allergy and Immunology**, jul. 2020. v. 31, n. 5, p. 471–479.
- MORAIS-ALMEIDA, M. *et al.* Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study. **Allergy**, out. 2013. v. 68, n. 10, p. 1278–1288. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053488/>>. Acesso em: 18 out. 2022.
- MUNIZ, A. K. O. A. *et al.* Factors associated with allergy traits around the 2nd year of life: a brazilian cohort study. **BMC pediatrics**, 1 dez. 2022. v. 22, n. 1, p. 703.
- MUTHÉN, L. K.; MUTHÉN, B. O. Statistical Analysis With Latent Variables User’s Guide. 1998. Disponível em: <www.StatModel.com>. Acesso em: 5 jul. 2023.
- NAESER, V. *et al.* Apgar Score Is Related to Development of Atopic Dermatitis: Cotwin Control Study. **Journal of Allergy**, 9 out. 2013. v. 2013, p. 1–6. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC3809604/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053488/)>. Acesso em: 25 jan. 2021.
- NASCIMENTO, J. X. P. T. *et al.* The First 1000 Days of Life Factors Associated with “childhood Asthma Symptoms”: Brisa Cohort, Brazil. **Scientific Reports**, 1 dez. 2017. v. 7, n. 1. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC5700095/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700095/)>. Acesso em: 11 jan. 2021.
- NEVES, J. A. B. **Modelo de equações estruturais: uma introdução aplicada**. Brasília: ENAP, 2018.
- ODDY, W. H. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. **Annals of Nutrition and Metabolism**, 1 maio. 2017. v. 70, n. 2, p. 26–36. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521318/>>. Acesso em: 12 jan. 2021.
- PADILHA, Luana L. *et al.* Nutrient intake variability and the number of days needed to estimate usual intake in children aged 13-32 months. **The British journal of nutrition**, 28 jan. 2017. v. 117, n. 2, p. 287–294. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162108/>>. Acesso em: 5 jul. 2023.
- PADILHA, Luana Lopes *et al.* Pathways in the association between sugar sweetened beverages and child asthma traits in the 2nd year of life: Findings from the BRISA cohort. **Pediatric Allergy and Immunology**, 1 jul. 2020. v. 31, n. 5, p. 480–488. Disponível em: <<https://onlinelibrary-wiley.ez14.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1111/pai.13243>>. Acesso em: 27 jan. 2023.
- PARAZZINI, F. *et al.* Perinatal factors and the risk of atopic dermatitis: A cohort study. **Pediatric Allergy and Immunology**, 1 fev. 2014. v. 25, n. 1, p. 43–50. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/pai.12165>>. Acesso em: 27 jan. 2021.
- PAWANKAR, R. *et al.* **WAO White Book on Allergy**. [S.l.]: [s.n.], 2013.
- PINTO, D. A. S. *et al.* High sugar content and body mass index: modelling pathways around the first 1000 d of life, BRISA cohort. **Public Health Nutrition**, 28 out. 2021. v. 24, n. 15, p. 4997–5005. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/high-sugar-content-and-body-mass-index-modelling-pathways-around-the-first-1000-d-of-life-brisa-cohort/1F09B06BC5DFD550D89777F782027D35>>. Acesso em: 31 mar. 2023.
- RIBEIRO, M. R. C. *et al.* Effects of Socioeconomic Status and Social Support on Violence against Pregnant Women: A Structural Equation Modeling Analysis. **PLOS ONE**, 20 jan. 2017. v. 12, n. 1, p. e0170469. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0170469>>. Acesso em: 10 out. 2019.
- ROSSBERG, S. *et al.* Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. **Pediatric Allergy and Immunology**, 1 nov. 2016.

v. 27, n. 7, p. 702–708. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.12607>>. Acesso em: 14 fev. 2023.

SAADEH, D. *et al.* Diet and Allergic Diseases among Population Aged 0 to 18 Years: Myth or Reality? **Nutrients** **2013**, Vol. 5, Pages 3399–3423, 29 ago. 2013. v. 5, n. 9, p. 3399–3423. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/5/9/3399/htm>>. Acesso em: 22 abr. 2023.

SÁNCHEZ-BORGES, M. *et al.* The importance of allergic disease in public health: An iCAALL statement. **World Allergy Organization Journal**, 27 abr. 2018. v. 11, n. 1, p. 8. Disponível em:

<<http://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939455118301649/fulltext>>. Acesso em: 16 set. 2022.

SÁNCHEZ, J. *et al.* Preguntas comunes en alergias. Enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria. **Revista alergia México**, 1 jul. 2018. v. 65, n. 3, p. 197–207.

Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902018000300117&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 10 mar. 2023.

SANTOS, L. P. *et al.* Sugar sweetened beverages intake and risk of obesity and cardiometabolic diseases in longitudinal studies: A systematic review and meta-analysis with 1.5 million individuals. **Clinical Nutrition ESPEN**, 1 out. 2022. v. 51, p. 128–142.

São Luís (MA) | Cidades e Estados | IBGE. [s.d.]. Disponível em:

<<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ma/sao-luis.html>>. Acesso em: 1º mar. 2023.

SIGURDARDOTTIR, S. T. *et al.* Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. **Allergy**, 1 set. 2021. v. 76, n. 9, p. 2855–2865. Disponível em: <<https://onlinelibrary-wiley.ez14.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1111/all.14857>>. Acesso em: 21 set. 2022.

SILVERBERG, J. I. **Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma and Immunology.** American College of Allergy, Asthma and Immunology. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.04.020>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SMITH, P. K. *et al.* The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 1 fev. 2017. v. 139, n. 2, p. 429–437.

SPONG, C. Y. **Defining “term” pregnancy: Recommendations from the defining “term” pregnancy workgroup. JAMA - Journal of the American Medical Association.** JAMA. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645117/>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

TESTA, D. *et al.* Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, fev. 2020. v. 129.

VERSCHOOR, D.; VON GUNTEN, S. Allergy and Atopic Diseases: An Update on Experimental Evidence. **International Archives of Allergy and Immunology**, 1 nov. 2019. v. 180, n. 4, p. 235–243. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/504439>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

WANG, Y. *et al.* High-Fructose Diet Increases Inflammatory Cytokines and Alters Gut Microbiota Composition in Rats. **Mediators of inflammation**, 2020. v. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33312070/>>. Acesso em: 7 jul. 2023.

WATT, T. T. *et al.* Sugar, Stress, and the Supplemental Nutrition Assistance Program: Early Childhood Obesity Risks Among a Clinic-Based Sample of Low-Income Hispanics. **Journal of Community Health**, 30 jun. 2013. v. 38, n. 3, p. 513–520. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197136>>. Acesso em: 21 abr. 2019.

WHO. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement.**, abr. 2006. v. 450, p. 76–85. Disponível em: <<https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez14.periodicos.capes.gov.br/16817681/>>. Acesso em: 23

abr. 2023.

WISE, S. K. *et al.* International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International Forum of Allergy and Rhinology*, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 108–352, 2018. Disponível em: <https://www.rhinology.com>.

International Forum of Allergy and Rhinology, 2018. v. 8, n. 2, p. 108–352.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diretriz: Ingestão de açúcares por adultos e crianças**. [S.l.]: [s.n.], 2015. Disponível em: <www.who.int>. Acesso em: 18 abr. 2019.

YANG, M. *et al.* Risk factors for allergic diseases: a cross-sectional survey of 9,501 Chinese preschool-aged children. **Translational Pediatrics**, 1 ago. 2021. v. 10, n. 8, p. 1989.

Disponível em: <[pmc/articles/PMC8429857/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842985/)>. Acesso em: 13 set. 2022.

YANG, Z. *et al.* Frequency of food group consumption and risk of allergic disease and sensitization in schoolchildren in urban and rural China. **Clinical & Experimental Allergy**, 1 dez. 2015. v. 45, n. 12, p. 1823–1832. Disponível em: <<https://onlinelibrary-wiley.ez14.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1111/cea.12532>>. Acesso em: 7 jan. 2023.

YU, R. *et al.* Excess Free Fructose Beverages and Allergy in Children and Adolescents: Results From NHANES 2005-2006. **Annals of Family Medicine**, 1 set. 2018. v. 16, n. 5, p. 408. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6130987/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130987/)>. Acesso em: 8 mar. 2023.

APÊNDICE A – PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA (PERIÓDICO)



The trends on plants in the prevention and treatment of the COVID-19

DOI 10.32712/2446-4775.2021.1028

Porto, Poliliana Fernandes¹; Bragança, Maylla Luanna Barbosa Martins^{1*}; Oliveira, Bianca Rodrigues de¹; Coelho, Carla Cristine Nascimento da Silva¹; Serra, Hellen Cristina Oliveira Amorim¹; Muniz, Alessandra Karla Oliveira Amorim¹; Santana, Karen das Graças Ferreira Passos¹.

¹Universidade Federal do Maranhão, Restaurante Universitário, Avenida dos Portugueses, Vila Bacanga, CEP 65080-805, São Luís, MA, Brasil.

*Correspondência: mayllabm Martins@gmail.com.

The use of natural products is growing everyday around the world. Herbal phytoconstituents have been effective in the past reducing infectious conditions for many years, before antibiotics were introduced. Herbal medicinal products appear to be an alternative for the manufacturing of novel antivirals, antibodies, vaccines, growth factors and cytokines^[1].

Identifying the antiviral mechanisms, of these herbal medicinal products has elucidated on how and where they interact or interrupt with the viral life cycle. This includes viral input, replication, assembly and release, as well as virus-specific interactions^[1-3].

The greatest advantage of using products that originate from plants to produce vaccines is the inability they have to replicate human pathogens, because these products can diminishing the risk of contamination and making the purification process less strident. In otherwise they can be produced in massive quantities by molecular farming in plants, reducing the cost of production^[2-3].

Phytonutrients in the diet (originating from fruits and vegetables) generally promote immune responses, due to the presence of antioxidants and anti-inflammatory compounds. These include phenolic compounds, flavonoids, carotenoids and vitamins of complex B, C, D and E, in addition to iron, selenium and zinc. The strategy of providing a diet with anti-inflammatory compounds has proven to be a viable option for managing COVID-19. The insufficiency of micronutrients and others nutritional aspects, have been shown to affect the clinical course of the disease^[4].

Flavonoids belong to a group of secondary metabolites by plants with a polyphenolic structure, which is widely found in fruits and vegetables. They have a biochemical and antioxidant effect in some diseases. The effects are as antioxidants, anti-inflammatory, anti-mutagens, anti-cancer-causing and antiviral activity, associated with the ability to control major cell enzyme functions. Specifically, apigenin, luteolin, quercetin, amentoflavone, puerarin, epigallocatechin, epigallocatechin gallate, gallic acid, gallic acid gallate and kaempferol, these show the ability to inhibit the proteolytic activity of SARS-CoV 3CLpro^[5].

Histórico do artigo | Submissão: 10/05/2020 | Aceite: 08/10/2020 | Publicação: 31/03/2021

Conflito de Interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Porto FF, Bragança MLBM, Oliveira BR, Coelho CCNS et al. The trends on plants in the prevention and treatment of the COVID-19. *Rev Filos. Rio de Janeiro*. 2021; 15(1): 115-119. e-ISBN 2446-4775. Disponível em: <<http://revistafiles.fiocruz.br/index.php/revista-FILES/article/view/1026>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

APÊNDICE B – PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA (PERIÓDICO)



Article

Association between the Consumption of Ultra-Processed Foods and Asthma in Adults from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Hellen Cristina Oliveira Amorim Serra ^{1,*}, Livia Carolina Sobrinho Rudakoff ¹,
Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz ¹, Elma Izze da Silva Magalhães ¹, Maylla Luanna Barbosa Martins Bragança ¹,
Antônio Augusto Moura da Silva ¹, Elcio dos Santos Oliveira Vianna ², Heloisa Bettiol ² and Marco Antonio Barbieri ²

- ¹ Postgraduate Programme in Collective Health, Federal University of Maranhão, São Luís 65020-070, Brazil; livia.rudakoff@ifma.edu.br (L.C.S.R.); alessandrakoa.amorim@gmail.com (A.K.O.A.M.); elmaizzenutri@gmail.com (E.I.d.S.M.); mayllabmartins@gmail.com (M.L.B.M.B.); aamouradasilva@gmail.com (A.A.M.d.S.)
- ² Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto 14049-900, Brazil; evianna@fmrp.usp.br (E.d.S.O.V.); hbettiol@fmrp.usp.br (H.B.); mabarbarieri@fmrp.usp.br (M.A.B.)
- * Correspondence: hellen.alergocenter@gmail.com; Tel.: +55-(98)-9912-61376

Abstract: Background: Ultra-processed Food (UPF) consumption can play a role in the pathogenesis and progression of asthma. The aim of this study was to evaluate the association between the consumption of UPF and asthma. Methods: This cross-sectional study included 1857 adults aged 23–25 years from the Ribeirão Preto-SP birth cohort (1978/1979). The exposure variable was the consumption of UPF (expressed as their percentage contribution to energy intake—% total caloric value [%TCV] and their percentage contribution to the amount of food ingested—%grams), which was assessed with a food frequency questionnaire. Asthma was the outcome and was defined based on a positive methacholine challenge test and the presence of wheezing, chest tightness, or shortness of breath over the last 12 months. Poisson regression with robust variance was used to estimate the association between these variables. Unadjusted analyses and analyses adjusted for sex, age, household income, smoking, and physical activity level were performed. Results: The prevalence of asthma in the sample was 13.2%. The mean total consumption of UPF was $37.9 \pm 11.2\%$ TCV (corresponding to $35.1 \pm 15.1\%$ grams). There was no association between the consumption of UPF and asthma in adults. Conclusion: This study provides no evidence for an association between the consumption of UPF and asthma in young adults.

Keywords: ultra-processed foods; asthma; bronchial hyperreactivity; cross-sectional study



Citation: Serra, H.C.O.A.; Rudakoff, L.C.S.; Muniz, A.K.O.A.; Magalhães, E.I.d.S.; Bragança, M.L.B.M.; Silva, A.A.M.d.; Vianna, E.d.S.O.; Bettiol, H.; Barbieri, M.A. Association between the Consumption of Ultra-Processed Foods and Asthma in Adults from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. *Nutrients* 2023, 15, 3165. <https://doi.org/10.3390/nu15143165>

Academic Editor: Hayley A. Scott

Received: 5 June 2023

Revised: 12 July 2023

Accepted: 13 July 2023

Published: 17 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Asthma is a chronic, treatable noncommunicable disease that affects an estimated 339 million people worldwide [1] and is the second most common chronic respiratory disease [2]. In Brazil, the National Health Survey identified that 5.3% of Brazilians older than 18 years had a diagnosis of asthma [3].

Due to its different underlying etiological processes, asthma is a heterogeneous inflammatory disease that is characterized by inflammation of the airways, airflow obstruction, and bronchial hyperresponsiveness. The clinical definition of asthma is generally based on a history of one or more respiratory symptoms such as wheezing, chest tightness, shortness of breath, and a cough that vary over time and in intensity. Since these symptoms are not limited to this pathological condition and may be confused with other respiratory diseases, available objective methods such as spirometry and the bronchoprovocation test can increase the accuracy when diagnosing asthma [4]. Genetic and epigenetic factors, in combination with exposure to environmental factors are considered strong risk factors, for the development of asthma [5,6].

APÊNDICE C – PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA (CAPÍTULO DE LIVRO)



FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco
Serviço de Processamento Técnico

P912 Práticas inovadoras da Rede UNA-SUS : formação profissional e o direito à saúde : evidência científica e a qualidade da prática / organizadores, Lis Cardoso Marinho Medeiros ... [et al.]. – Teresina : EDUFPI, 2021.
236 p.

ISBN 978-65-5904-144-2

1. Capacitação Profissional. 2. Educação à Distância. 3. Educação em Saúde. I. Medeiros, Lis Cardoso Marinho.

CDD 614

Francisca das Chagas Dias Leite – Bibliotecária – CRB-3/1004

CAPÍTULO 10

ACESSIBILIDADE PARA CURSOS DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA: EXPERIÊNCIA EXITOSA

*Ana Emilia Figueiredo de Oliveira
Mário Antonio Meireles Teixeira
Thalita Queiroz Abreu Carvalho
Davi Viana dos Santos
Paola Trindade Garcia
Yandson de Jesus Saraiva Costa
Mikele Cândida Sousa de Sant'Anna
Alessandra Karla Oliveira Amorim Muniz*

1 INTRODUÇÃO

A Educação a Distância pode ser compreendida como uma proposta de democratização do ensino ao promover acessibilidade e inclusão de todos os sujeitos, favorecendo a integração de diferentes especificidades e vivências - passíveis de enriquecer e dinamizar o processo educativo. No entanto, esse processo ainda tem encontrado barreiras para o acesso e a permanência de todos os aprendizes, o que inclui a Pessoa com Deficiência (PCD).

A deficiência de recursos tecnológicos, profissionais especializados e ausência de acessibilidade na arquitetura das universidades são considerados desafios à permanência dos estudantes na educação superior (ALMEIDA; BELLOSI; FERREIRA, 2015).

Apesar dos esforços contínuos para a melhoria do acesso em locais físicos, nota-se que esse não é o único meio capaz de aumentar a acessibilidade das pessoas com

171

ANEXO A – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO



QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - RN

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
<http://www.foxitsoftware.com> For evaluation only.

BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1A. Número de identificação: _____

1ª casela: 1 Ribeirão Preto

2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal

2 Nascimento

3 1º ano

3ª casela: M. Avaliação no pré-natal

A. Avaliação no nascimento RN 1

B. Avaliação no nascimento RN 2

C. Avaliação no nascimento RN 3

D. Avaliação no nascimento RN 4

4ª e 5ª caselas: QM. Questionário da mãe

QC. Questionário do RN

SC. Saliva da criança

CO. Cordão umbilical

6ª à 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade

NUMERO

2A. Cidade:

1. Ribeirão Preto

2. São Luís

CIDADE

3A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA):

__/__/____

DATAENT

4A. Entrevistador (a):

5A. Data do nascimento do RN (DD/MM/AAAA):

__/__/____

DATANASC

6A. Caso tenha nascido mais de um filho, indique qual a seqüência de nascimento desse RN?

1. 1º

2. 2º

3. 3º

4. 4º

5. 5º

8. Não se aplica

9. Não sabe

ORDEMNASC

7A. Qual o sexo do recém-nascido?

1. Masculino

2. Feminino

9. Não sabe

SEXO

8A. Como nasceu o filho da sra.?

1. Vivo

2. Morto

9. Não sabe

NASC

9A. Qual foi a apresentação do bebê na hora do parto?

1. Cefálica
 2. Pélvica
 3. Transversa
 9. Não sabe

APRESENT

Caso o RN tenha nascido morto, passe para o Bloco B

10A. Qual nome a sra. pretender dar ao seu bebê?

NOME

11A. O RN apresentou algum problema de saúde?
(perguntar para a mãe e anotar do prontuário)

1. Sim
 2. Não Passe para a questão 17A
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

PROBLEMA

Caso tenha apresentado problema, nos diga qual foi.

12A. Problema

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

PROB1

13A. Problema

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

PROB2

14A. Problema

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

PROB3

15A. Problema

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

PROB4

16A. Problema

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

PROB5

17A. Após o nascimento, quando saiu da sala de parto, o RN foi para:

1. Berço ao lado da mãe
2. Berçário
3. Cama da mãe
4. UTI Neonatal
5. Outro _____
8. Não se aplica
9. Não sabe

LOCALRN

BLOCO B – DADOS DO PRONTUÁRIO

1B. Horário de nascimento do RN: _ : _ : _

HORANASC

2B. Apgar 1º minuto: _ _

99. Não avaliado

APGAR1

3B. Apgar 5º minuto: _ _

99. Não avaliado

APGAR5

4B. Em caso de nascido morto:

1. Antes do parto
2. No momento do parto
8. Não se aplica
9. Não sabe

TIPONASC

5B. O RN apresentou algum defeito congênito (malformação)?

1. Sim
2. Não Passe para a questão 7B
9. Não sabe

DEFCONG

6B. Qual foi o tipo de defeito apresentado pelo RN?

1. Gastrosquise
2. Onfalocele
3. Defeitos do tubo neural - meningomielocele
4. Defeitos do tubo neural - encefalocele
5. Trato genito-urinário - unilateral
5. Trato genito-urinário - bilateral
6. Cardíaco. Qual? _____
7. Outro _____
88. Não se aplica
99. Não sabe

TIPODEFCONG

ANTROPOMETRIA DO RN

7B. Peso do RN: _ _ . _ _ g

9999. Não avaliado

PESONASC

8B. Comprimento: _ _ . _ cm

999. Não avaliado

COMPNASC

9B. Perímetro cefálico: _ _ . _ cm

999. Não avaliado

PCNASC

10B. Peso da placenta: _ . _ _ _ g

9999. Não avaliado

PLACENTA

MATERIAL BIOLÓGICO DO RN

11B. Foi feita coleta de tecido do cordão umbilical?

1. Sim

2. Não

CORDAO

12B. Foi feita coleta de saliva?

1. Sim

2. Não

SALIVA

ANEXO B- QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO -



QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE

BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**1A. Número de identificação:** _____

1ª casela: 1 Ribeirão Preto

2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal

2 Nascimento

3 1º ano

3ª casela: M. Avaliação no pré-natal

A. Avaliação no nascimento RN 1

B. Avaliação no nascimento RN 2

C. Avaliação no nascimento RN 3

D. Avaliação no nascimento RN 4

4ª e 5ª caselas: QM. Questionário da mãe

QC. Questionário do RN

SC. Saliva da criança

CO. Cordão umbilical

6ª à 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade

NUMERO **2A. Cidade:**1. Ribeirão Preto2. São Luís

CIDADE

3A. Coorte1. Iniciada no Pré-natal2. Iniciada no Nascimento

COORTE

4A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA): ___/___/_____

DATAENT

Entrevistador (a) : _____

5A. Hospital de Nascimento:

SÃO LUÍS

1. HU Materno- Infantil2. Benedito Leite3. Marly Sarney4. Santa Casa5. Maria do Amparo6. N Sra. da Penha7. Clínica São Marcos8. Clínica Luiza Coelho9. Hospital S Domingos10. Hospital Aliança11. Clínica São José

RIBEIRÃO PRETO

12. Hospital das Clínicas13. Hospital Ribeirânia14. Hospital São Lucas15. Hospital Santa Lydia16. Hospital Santa Casa17. Mater18. H. Sinhá Junqueira19. Hospital São Paulo

HOSPITAL

MÃ

6A. Nome completo da mãe do RN (não abreviar):

_____ **NOMEMAE**

7A. Data de nascimento da mãe do RN (DD/MM/AAAA):

___/___/____ **DNMAE**

8A. Idade da mãe do RN __

99. Não sabe

IDAEMAE

9A. Qual a idade do pai do bebê? __

99. Não sabe

IDADEPAI

BLOCO B – DADOS DE CONTATO

1B. Qual o seu endereço completo? _____

Telefone residencial: ____-____-____ Outro telefone: ____-____-____ celular: ____-____-____

2B. Para facilitar futuros contatos, a sra. poderia nos fornecer o nome, relação de parentesco ou amizade, endereço e telefone fixo ou celular de parentes ou pessoas próximas com quem a sra. tem contato frequente?

Nome da pessoa: _____

Parentesco/Amizade: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: ____-____-____ Telefone comercial: ____-____-____ celular: ____-____-____

Nome da pessoa: _____

Parentesco/Amizade: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: ____-____-____ Telefone comercial: ____-____-____ celular: ____-____-____

3B. A sra. poderia nos fornecer o endereço e o telefone do seu trabalho?

Endereço: _____

Telefone comercial: ____-____-____ Telefone comercial: ____-____-____

4B. Se a sra. pretende mudar de cidade, poderia nos informar o nome, endereço e o telefone de contato de algum parente ou alguém que more próximo à sua nova residência?

Nome da pessoa: _____

Endereço: _____

Telefone residencial: ____-____-____ Telefone comercial: ____-____-____ celular: ____-____-____

BLOCO C – DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

1C. A sra. sabe ler e escrever?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

LERMAE

2C. A sra. frequenta ou frequentou escola?

1. Sim
 2. Não **Passa para a questão 6C**
 9. Não sabe

ESCOLMAE

3C. A sra. ainda estuda ?

1. Sim
 2. Não
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

MAEESTUDA

4C. Qual foi o último curso que a sra frequentou ou frequenta?

1. Alfabetização de jovens e adultos
 2. Ensino fundamental ou 1o grau
 3. Ensino médio ou 2o grau
 4. Superior graduação incompleto **Passa para a questão 6C**
 5. Superior graduação completo **Passa para a questão 6C**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CURSOMAE

5C. Até que série a sra. frequentou ou ainda frequenta?

1. Primeira
 2. Segunda
 3. Terceira
 4. Quarta
 5. Quinta
 6. Sexta
 7. Sétima
 8. Oitava
 88. Não se aplica
 99. Não sabe

SERIEMAE

6C. Qual a cor da sua pele?

1. branca
 2. preta/negra
 3. parda/mulata/cabocla/morena
 4. amarelo/oriental
 5. indígena
 9. não sabe

CORMAE

7C. Qual a situação conjugal atual da sra.?

1. Casada
2. União consensual (Mora junto)
3. Solteira
4. Separada/desquitada/divorciada
5. Viúva
9. Não sabe

SITCONMAE

8C. Quantas pessoas vivem atualmente na casa onde a sra. mora? (Considere apenas as pessoas que estão morando na casa há pelo menos 3 meses, e que não são temporários, como um tio que está temporariamente vivendo com a sra. por menos de 3 meses ou visitantes). __

99. Não sabe

PESSOAS

9C. A sra. mora atualmente com o marido ou companheiro?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

MORACOMP

10C. A sra. mora atualmente com filhos (biológicos ou não)?

1. Sim
2. Não **Passa para a questão 12C**
9. Não sabe

MORAFILHO

11C. Caso sim, com quantos filhos? __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTFILHOS

12C. A sra. mora atualmente com outros familiares?

1. Sim
2. Não **Passa para a questão 14C**
9. Não sabe

MORAFAM

13C. Caso sim, com quantos familiares? __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTFAM

14C. A sra. mora atualmente com outras pessoas que não são familiares?

1. Sim
2. Não **Passa para a questão 16C**
9. Não sabe

MORANFAM

15C. Caso sim, com quantos não familiares? __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTNFAM

16C. A sra. tem alguma religião ou culto?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

TEMRELIG

17C. Caso tenha alguma religião, qual é a sua religião?

1. Católica
2. Evangélica. Ex: Batista, Assembléia de Deus, Bethesda, Universal, Adventista, Testemunha de Jeová, Luterana.
3. Espírita/Kardecista
4. Umbanda/Candomblé
5. Judaica
6. Orientais. Ex: Budista
7. Outra, Qual? _____
88. Não se aplica
99. Não sabe

RELIGIAO

18C. A sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 26C**
9. Não sabe

ATIVREM

CASO NÃO TENHA ALGUMA ATIVIDADE REMUNERADA OU NÃO SAIBA, PASSE PARA A QUESTÃO 26C

19C. Qual a sua ocupação (o que faz atualmente no trabalho)?

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

OCUPMAE

20C. Qual a sua relação de trabalho?

1. Trabalha por conta própria
2. Assalariado ou empregado
3. Dono de empresa-empregador
4. Faz bico
8. Não se aplica
9. Não sabe

RELACAO

21C. Quantos dias por semana a sra. trabalhava com remuneração durante a gestação? _

8. Não se aplica
9. Não sabe

DIATRAB

22C. Nos dias de trabalho remunerado durante a gestação, quantas horas por dia a sra. trabalhava? _ _

88. Não se aplica
99. Não sabe

HORATRAB

23C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que ficar em pé a maior parte do tempo?

1. Sim
 2. Não
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

TRABPE

24C. Durante o seu trabalho, a sra. tinha que levantar coisas pesadas?

1. Sim
 2. Não
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

LEVPESO

25C. Há quantas semanas atrás a sra. parou de trabalhar? __

00. menos de 1 semana
 88. Não se aplica
 99. Não sabe

PAROUTRAB

26C. Na sua casa, quem faz o trabalho de casa para sua família?

1. A sra. faz todo trabalho
 2. A sra. faz parte do trabalho
 3. Outra pessoa
 9. Não sabe

TRABCASA

27C. Quem é a pessoa da família com maior renda atualmente? (considerar chefe da família aquele de maior renda)

1. A entrevistada **Passe para a questão 36C**
 2. Companheiro
 3. Mãe
 4. Pai
 5. Avó
 6. Avô
 7. Madrasta
 8. Padrasto
 9. Tia
 10. Tio
 11. Irmã
 12. Irmão
 13. Outro _____
 99. Não sabe

CHEFE

28C. Qual o sexo da pessoa da família com maior renda?

1. Masculino
 2. Feminino
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

SEXOCHEFE

29C. Qual a idade da pessoa da família com maior renda (anos completos)? __

88. Não se aplica
 99. Não sabe

IDCHEFE

30C. Essa pessoa sabe ler e escrever?

1. Sim
 2. Não
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

LERCHEFE

31C. Essa pessoa frequenta ou frequentou escola?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 34C**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

ESSCHEFE

32C. Qual foi o último curso que essa pessoa frequentou ou frequenta?

1. Alfabetização de jovens e adultos
 2. Ensino fundamental ou 1o grau
 3. Ensino médio ou 2o grau
 4. Superior graduação incompleto **Passe para a questão 34C**
 5. Superior graduação completo **Passe para a questão 34C**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CURSOCHEFE

33C. Qual a série que essa pessoa frequenta ou até que série frequentou?

1. Primeira
 2. Segunda
 3. Terceira
 4. Quarta
 5. Quinta
 6. Sexta
 7. Sétima
 8. Oitava
 88. Não se aplica
 99. Não sabe

SERIECHEFE

46C. Grau de Instrução da pessoa com maior renda

Analfabeto/Primário incompleto/ Até 3ª Série Fundamental	0
Primário completo/ Até 4ª Série Fundamental/Ginasial incompleto	1
Ginasial completo/ Fundamental completo/Colegial incompleto	2
Colegial completo/ Médio completo/Superior incompleto	4
Superior completo	8

INSTRUCAO

BLOCO D – HÁBITOS DE VIDA**Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de bebida alcoólica.**

1D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 14D**
 9. Não sabe

CERVEJA

2D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja nos três primeiros meses de gravidez?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 6D**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CERVEJA1T

3D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIACERV1T

4D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) ___

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTCERV1T

5D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)
 2. Lata (350ml)
 3. Garrafa pequena (300ml) – long neck
 4. Garrafa (600-720ml)
 5. Outro
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

TIPOCERV1T

6D. Durante a gravidez a sra tomou cerveja dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 10D**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CERVEJA2T

7D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIACERV2T

8D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTCERV2T

9D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)
 2. Lata (350ml)
 3. Garrafa pequena (300ml) – long neck
 4. Garrafa (600-720ml)
 5. Outro
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

TIPOCERV2T

10D. Durante a gravidez a sra. tomou cerveja dos 7 meses ao final da gravidez?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 14D**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CERVEJA3T

11D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIACERV3T

12D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTCERV3T

13D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)
 2. Lata (350ml)
 3. Garrafa pequena (300ml) – long neck
 4. Garrafa (600-720ml)
 5. Outro
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

TIPOCERV3T

14D. Durante a gravidez a sra tomou vinho?

1. Sim

2. Não **Passa para a questão 27D**

9. Não sabe

VINHO

15D. Durante a gravidez a sra tomou vinho nos três primeiros meses de gravidez?

1. Sim

2. Não **Passa para a questão 19D**

8. Não se aplica

9. Não sabe

VINHO1T

16D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica

9. Não sabe

DIAVINHO1T

17D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTVINHO1T

18D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)

2. Cálice ou taça (400 ml)

3. Garrafa pequena (300ml)

4. Garrafa (600-720ml)

5. Outro

8. Não se aplica

9. Não sabe

TIPOVINHO1T

19D. Durante a gravidez a sra. tomou vinho dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1. Sim

2. Não **Passa para a questão 23D**

8. Não se aplica

9. Não sabe

VINHO2T

20D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica

9. Não sabe

DIAVINHO2T

21D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTVINHO2T

22D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)
2. Cálice ou taça (400 ml)
3. Garrafa pequena (300ml)
4. Garrafa (600-720ml)
5. Outro
8. Não se aplica
9. Não sabe

TIPOVINHO2T

23D. Durante a gravidez a sra. tomou vinho dos 7 meses ao final da gravidez?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 27D**
8. Não se aplica
9. Não sabe

VINHO3T

24D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica
9. Não sabe

DIAVINHO3T

25D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. Não se aplica
99. Não sabe

QTVINHO3T

26D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)
2. Cálice ou taça (400 ml)
3. Garrafa pequena (300ml)
4. Garrafa (600-720ml)
5. Outro
8. Não se aplica
9. Não sabe

TIPOVINHO3T

27D. Durante a gravidez a sra. tomou algum outro tipo de bebida como uisque, vodka, gim, rum?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 40D**
9. Não sabe

DEST

28D. Durante a gravidez a sra. Tomou algum outro tipo de bebida como uisque, vodka, gim, rum nos primeiros meses de gravidez?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 32D**
8. Não se aplica
9. Não sabe

DEST1T

29D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica
9. Não sabe

DIADEST1T

30D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __ __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTDEST1T

31D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)

2. Cálice, taça (400 ml)

3. Martelo, copo de pinga (100ml)

4. Lata (350ml) retirar

5. Garrafa pequena (300ml)

6. Garrafa (600-720ml)

7. Outro

8. Não se aplica

9. Não sabe

TIPODEST1T

32D. Durante a gravidez a sra tomou algum outro tipo de bebida como uisque, vodka, gim, rum dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1. Sim

2. Não **Passa para a questão 36D**

8. Não se aplica

9. Não sabe

DEST2T

33D. Quantos dias por semana? __

8. Não se aplica

9. Não sabe

DIADEST2T

34D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __ __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTDEST2T

35D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)

2. Cálice, taça (400 ml)

3. Martelo, copo de pinga (100ml)

4. Lata (350ml)

5. Garrafa pequena (300ml)

6. Garrafa (600-720ml)

7. Outro

8. Não se aplica

9. Não sabe

TIPODEST2T

36D. Durante a gravidez a sra tomou algum outro tipo de bebida como uisque, vodka, gim, rum dos 7 meses ao final da gravidez?

1. Sim

2. Não **Passa para a questão 40D**

8. Não se aplica

9. Não sabe

DEST3T

37D. Quantos dias por semana? __

8. Não se aplica

9. Não sabe

38D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) __

88. Não se aplica

99. Não sabe

39D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)

2. Cálice, taça (400 ml)

3. Martelo, copo de pinga (100ml)

4. Lata (350ml)

5. Garrafa pequena (300ml)

6. Garrafa (600-720ml)

7. Outro

8. Não se aplica

9. Não sabe

DIATEST3T

QTDEST3T

TIPODEST3T

Agora vamos conversar um pouco sobre o hábito de fumar.

40D. A sra. tem ou teve o hábito de fumar cigarros?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 51D**

9. Não sabe

41D. Com que idade a sra. começou a fumar cigarros? __

88. Não se aplica

99. Não sabe

42D. Se a sra. parou de fumar, com que idade parou? __

88. Não se aplica ou ainda fuma

99. Não sabe

43D. Se a sra. parou, quantos cigarros por dia em média a sra. costumava fumar? __

88. Não se aplica ou ainda fuma

99. Não sabe

44D. No período de 6 meses antes desta gravidez a sra. fumava?

1. Sim

2. Não

8. Não se aplica

9. Não sabe

45D. A sra. fumou durante esta gravidez?

1. Sim

2. Não **Passe para questão 51D**

8. Não se aplica

9. Não sabe

HABITOFUMO

IDADEFUMO

IDADEPAROU

NCIGPAROU

FUMOANTES

FUMOGRAV

46D. A sra. fumou do 1º ao 3º mês de gestação?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	FUMO1T	
47D. A sra. fumou do 4º ao 6º mês de gestação?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	FUMO2T	
48D. A sra. fumou do 7º mês de gestação até o final?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	FUMO3T	
49D. Durante a gravidez a sra. fumava todos os dias?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	FUMODIA	
50D. Quantos cigarros a sra. fumava por dia? ___		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	QTFUMO	
51D. A sra. convive em casa com outras pessoas que fumam?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passa para a questão 54D		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	FUMOCASA	
52D. Quantas pessoas que residem com a sra. fumam? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	QTFUMCASA	
53D. Estas pessoas fumam perto da sra. em sua casa?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	FUMOPERTO	
54D. E no trabalho, as pessoas fumam perto da sra.?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
	FUMOTRAB	
55D. Caso a sra. tenha ficado próxima a pessoas que fumam, quantas horas por dia fica perto de fumantes?		
1. <input type="checkbox"/> Menos de 1 hora por dia		<input type="checkbox"/>
	HORASFUMO	

Quantos itens abaixo a família possui? (circule a resposta)

	Quantidade de itens					
	0	1	2	3	4 ou mais	
24F. Televisão em cores	0	1	2	3	4	()
25F. Rádio	0	1	2	3	4	()
26F. Banheiro	0	4	5	6	7	()
27F. Automóvel	0	4	7	9	9	()
28F. Empregada mensalista	0	3	4	4	4	()
29F. Máquina de lavar	0	2	2	2	2	()
30F. Videocassete ou DVD	0	2	2	2	2	()
31F. Geladeira	0	4	4	4	4	()
32F. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2	()
33F. Grau de Instrução da pessoa com maior renda (circule a resposta)						()

Analfabeto/Primário incompleto/ Até 3ª Série Fundamental	0
Primário completo/ Até 4ª Série Fundamental/Ginasial incompleto	1
Ginasial completo/ Fundamental completo/Colegial incompleto	2
Colegial completo/ Médio completo/Superior incompleto	4
Superior completo	8

BLOCO G – DADOS DO COMPANHEIRO

Caso o companheiro seja a pessoa com maior renda ou não more junto com a mãe do RN, passe para o bloco H

1G. Qual a idade do companheiro atual? ___

88. () Não se aplica – não tem companheiro atual

99. () Não sabe () ()

2G. O seu companheiro sabe ler e escrever?

1. () Sim

2. () Não

8. () Não se aplica

9. () Não sabe ()

3G. O seu companheiro frequenta ou frequentou escola?

1. () Sim

2. () Não **Passe para a questão 6G**

8. () Não se aplica

9. () Não sabe ()

4G. Qual o último curso que seu companheiro frequentou ou frequenta?

1. () Alfabetização de jovens e adultos

2. () Ensino fundamental ou 1o grau

3. () Ensino médio ou 2o grau

4. () Superior graduação incompleto **Passe para a questão 6G**

5. () Superior graduação completo **Passe para a questão 6G**

8. () Não se aplica ()

9. () Não sabe

ANEXO C – QUESTIONÁRIO DO SEGUIMENTO - GERAL



QUESTIONÁRIO DO 1º ANO ENTREVISTA



BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1A. Número de identificação: _____

1ª casela: 1 Ribeirão Preto
2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal
2 Nascimento

3ª casela: F. Avaliação da mãe no 1º ano
A. Avaliação no 1º ano RN 1
B. Avaliação no 1º ano RN 2
C. Avaliação no 1º ano RN 3
D. Avaliação no 1º ano RN 4

4ª e 5ª caselas: QG. Questionário geral da criança
QM. Questionário de saúde da mulher
QP. Questionário da psiquiatria
SG. Sangue
SR. Soro
HM. Hemograma da criança
TB. Teste de Bayley
AO. Avaliação Odontológica
ID. Identificação
NT. Questionário nutricional

() () () () () () () () ()

6ª à 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade (colocar o mesmo número seqüencial do nascimento)

2A. Cidade:

1. () Ribeirão Preto
2. () São Luís

()

3A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA): __ / __ / ____

() () () () () () () ()

Entrevistador (a) : _____

4A. Nome completo da mãe (não abreviar):

Nome completo da criança (não abreviar):

BLOCO C – IDENTIFICAÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA

1C. Qual a cor de <CRIANÇA>?

1. Branca
 2. Preta/negra
 3. Parda/mulata/cabocla/morena
 4. Amarelo/oriental
 5. Indígena
 9. Não sabe

2C. <CRIANÇA> vai à escolinha ou creche?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

3C. Se sim, desde que idade <CRIANÇA> frequenta a escolinha ou creche? ____ meses

88. Não se aplica
 98. Não sabe

4C. A criança ONTEM recebeu leite do peito?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

Passa para a questão 6C5C. Se **NÃO**, até que idade a criança mamou leite do peito?

____ meses ____ dias

8888. Não se aplica (nunca mamou)
 9999. Não sabe

6C. Até que idade seu filho ficou em aleitamento materno exclusivo? (ler para a mãe: aleitamento materno exclusivo é só leite do peito, sem chá, água, outros leites, outras bebidas ou alimentos)

____ meses ____ dias

8888. Não se aplica
 9999. Não sabe

7C. Considerando apenas os últimos três meses, a senhora tem o hábito de oferecer o peito para <CRIANÇA> depois que ele(a) já adormeceu à noite

1. Sim
 2. Não
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

Quando a senhora inseriu estes alimentos ou bebidas na rotina alimentar de <CRIANÇA>?

8C. Leite (líquido ou pó) ____ meses ____ dias 8888. Nunca 9999. Não sabe9C. Leite tipo fórmula? ____ meses ____ dias 8888. Nunca 9999. Não sabe10C. Outros líquidos (chás, sucos) ____ meses ____ dias 8888. Nunca 9999. Não sabe11C. Semi-sólido ou sólido? ____ meses ____ dias 8888. Nunca 9999. Não sabe

12C. A Sra. usa açúcar (ou mel, nescau, toddy ou algo doce) para adoçar alguns desses alimentos?

1. Sim
 2. Não
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

2D. CRIANÇA> teve tosse desde <dia da semana> da semana passada?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

3D. <CRIANÇA> teve respiração difícil desde <dia da semana> da semana passada?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 8D**
9. Não sabe

4D. Estava com canseira ou falta de ar?

1. Sim
2. Não
8. Não se aplica
9. Não sabe

5D. Estava com o nariz entupido?

1. Sim
2. Não
8. Não se aplica
9. Não sabe

6D. Estava com ronqueira ou catarro?

1. Sim
2. Não
8. Não se aplica
9. Não sabe

7D. Teve febre?

1. Sim
2. Não
8. Não se aplica
9. Não sabe

8D. <CRIANÇA> teve diarreia desde <dia da semana> de duas semanas atrás?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 17D**
9. Não sabe

9D. A Sra. deu para <CRIANÇA> algo para tratar a diarreia?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 17D**
8. Não se aplica **Passe para a questão 17D**
9. Não sabe

Se SIM, o que a Sra. deu?

- | | | | | |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|
| 10D. Soro pacotinho | 1. <input type="checkbox"/> sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| 11D. Soro caseiro | 1. <input type="checkbox"/> sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| 12D. Soro farmácia | 1. <input type="checkbox"/> sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| 13D. Outra solução | 1. <input type="checkbox"/> sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| 14D. Água | 1. <input type="checkbox"/> sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| 15D. Chá | 1. <input type="checkbox"/> sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| 16D. Remédio | 1. <input type="checkbox"/> sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |

17D. Desde que <CRIANÇA> nasceu alguma vez teve diarreia com sangue?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

18D.<CRIANÇA> teve algum outro problema de saúde desde <dia da semana> de duas semanas atrás?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 22D**

9. Não sabe

()

Caso tenha apresentado problema(s), nos diga qual(is) foi (foram)

19D.Problema 1 _____

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

20D.Problema 2 _____

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

21D.Problema 3 _____

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

22D.<Criança > recebeu sulfato ferroso ou vitamina com ferro desde que nasceu?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 26D**

9. Não sabe

()

23D.Qual a idade do início ____ (meses)

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

24D.Qual a idade do término ____ (meses)

15. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

25D.Quantas gotas ou ml foram dadas por vez? _____ (colocar em gotas 1ml=20gts)

() () ()

26D.<Criança > recebeu algum remédio desde <dia da semana> de duas semanas atrás, inclusive vitamina ou remédio para febre?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 30D**

9. Não sabe

()

Caso tenha tomado, qual o nome do remédio?

27D.Remédio1 _____

77. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

28D.Remédio2 _____

77. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

29D.Remédio3 _____

77. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

() ()

30D.Seu bebê teve chiado no peito, bronquiolite, bronquite ou sibilância alguma vez na vida?

1. Sim

ANEXO D – RECORDATÓRIO 24H DA CRIANÇA



BLOCO O - RECORDATÓRIO ALIMENTAR – 24h

10. Ontem a criança se alimentou como sempre?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

Por favor, me diga tudo o que a criança comeu nesse dia, desde a hora em que acordou até a hora em que foi dormir.

Refeição (hora, local e quem ofereceu)	Preparação	Alimentos	Quantidade (medidas caseiras)	Observação	Quantidade (g/ml)

ANEXO E – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº223/2009

Pesquisador (a) Responsável: **Antônio Augusto Moura da Silva**
Equipe executora: **Antônio Augusto Moura da Silva, Marco Antonio Barbieri, Heloisa Bettiol, Fernando Lamy Filho, Liberata Campos Coimbra, Maria Teresa Seabra S.B. e Alves, Raimundo Antonio da Silva, Valdinar Sousa Ribeiro, Vania Maria de Farias Aragão, Wellington da Silva Mendes, Zeni Carvalho Lamy, Mari Ada Conceição Saraiva, Alcione Miranda dos Santos, Arlene de Jesus Mendes Caldas, Cecília Claudia Costa Ribeiro, Silma Regina P. Martins, Flávia Raquel F. Nascimento, Marília da Glória Martins, Virginia P.L. Ferriani, Marisa Márcia M. Pinhata, Jacqueline P. Monteiro José S. Camelo Junior, Carlos Eduardo, Martinelli Júnior, Sonir Roberto R. Antonini e Aparecida Yulie Yamamoto**

Tipo de Pesquisa: **Projeto Temático**

Registro do CEP: **350/08** Processo **4771/2008-30**

Instituição onde será desenvolvido: Hospital Universitário, Maternidade Marly Sarney, Clínica São Marcos, Maternidade Benedito Leite, Maternidade Maria do Amparo, Santa Casa de Misericórdia do Maranhão, Maternidade Nazira Assub, Clínica São José e Clínica Luiza Coelho.

Grupo: **III**

Situação: **APROVADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia **20.03.08** o processo Nº. **4771/2008-30**, referente ao projeto de pesquisa: **"Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde de criança: coortes de nascimento em duas cidades brasileiras"**, tendo como pesquisadora responsável **Antônio Augusto Moura da Silva**, cujo objetivo geral é **"Investigar novos fatores na etiologia da prematuridade, utilizando-se abordagem integrada e colaborativa em duas cidades brasileiras numa coorte de conveniência, iniciada no pré-natal"**.

Tendo apresentado pendências na época de sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências das Resoluções que regem esse Comitê. Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 2109-1250
E-mail cep@huufma.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEP, relatório parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.

São Luís, 08 de abril de 2009.


Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital Universitário da UFMA

Ethica homini habitat est

ANEXO F- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO(TCLE)

82

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva
TELEFONES PARA CONTATO: (98) 33019681/33019675/33072963.

PATROCINADORES FINANCEIROS DA PESQUISA: FAPESP, CNPq, FAPEMA

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos realizando uma pesquisa para entender as consequências do nascimento antes do tempo (premature) para a saúde das crianças no seu primeiro ano de vida. Essa pesquisa está sendo realizada em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, e em São Luis, estado do Maranhão. Para isso, precisamos de algumas informações tanto de bebês nascidos antes do tempo como de bebês nascidos no tempo normal, para comparação. Convidamos você a participar desta pesquisa e pedimos que autorize a participação do seu bebê, que já foi avaliado por nós na ocasião do nascimento.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar e permitir que seu bebê participe da pesquisa, você deverá assinar este formulário.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Você e seu bebê estão participando voluntariamente. Não é obrigatório participar da pesquisa.
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

Esta pesquisa está sendo conduzida com mulheres que deram à luz nos hospitais das duas cidades, Ribeirão Preto e São Luis. Este é o terceiro momento deste grande estudo: algumas mulheres foram avaliadas durante o pré-natal e logo após o parto, outras somente após o parto e agora gostaríamos de ter a participação voluntária de todas as mães e bebês que participaram dos momentos anteriores. Portanto, gostaríamos que você participasse novamente como voluntária, nos ajudando neste estudo.

Ressaltamos que, da mesma forma que foi muito importante a sua participação nos outros momentos da pesquisa, sua participação agora é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo da sua saúde e de seu bebê.

O QUE DEVO FAZER PARA EU E MEU BEBÊ PARTICIPARMOS DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você responderá a algumas perguntas sobre amamentação, uso de remédios, alimentação, doenças e seu bebê será examinado para avaliar o crescimento físico e o desenvolvimento por meio de atividades adequadas para a idade do bebê. Serão realizados exames clínicos (medidas de peso, altura, circunferência da cabeça e da barriga), laboratoriais (coleta de sangue) e exame dos dentes para nos fornecer informações mais completas sobre a saúde de seu bebê.

- Questionários:

A. Você responderá a um questionário com seus dados de identificação e endereço atualizados. O questionário perguntará sobre amamentação e a saúde da criança, dentição, uso de medicamentos, vacinação, gastos com saúde, hábitos de vida, informações sobre sua saúde e seus dados pessoais e sociais.

B. No próprio questionário haverá uma parte de avaliação sobre o desenvolvimento e a saúde da criança com perguntas referentes a convulsões (crises), uso de medicamentos, asma, alergias e outras doenças.

C. Você irá responder a um questionário sobre sua saúde após o parto, com perguntas sobre métodos para evitar gravidez, se tem perda de urina após o parto e sobre uso de cigarro e álcool.

D. Você responderá a um questionário com perguntas sobre a alimentação de seu bebê nas 24 horas antes da entrevista.

E. Seu bebê será examinado para verificarmos como ele está crescendo. Ele será medido deitado, pesado em uma balança, e a circunferência da cabeça e da barriga serão medidas com fita métrica.

F. Também será avaliado o seu peso e pediremos que você nos informe, se souber, a altura e o peso do pai do bebê.

- Exames laboratoriais:

A. Pretendemos coletar um pouco de sangue de seu bebê (quantidade equivalente a uma colher de sobremesa) com material descartável e por pessoas experientes, para verificar presença de anticorpos que sugiram que seu bebê tem algum tipo de alergia e também se tem alguma variação genética que pode favorecer doenças no futuro, como alergia, obesidade, pressão alta e alterações no crescimento.

B. Pretendemos coletar um pouco de sangue seu (quantidade equivalente a uma colher de sobremesa) com material descartável e por pessoas experientes, para verificar presença de variação genética que pode favorecer doenças como dor na barriga, perda de urina e depressão.

C. Como a quantidade de indivíduos que serão examinados neste estudo é muito grande, não será possível realizar todas as dosagens sanguíneas ao mesmo tempo. Para isso o sangue terá que ser estocado por algum tempo até a realização dos exames. Pedimos a você permissão para que o sangue do bebê seja guardado por tempo indeterminado, visto que o próprio estudo e outros que têm sido feitos podem trazer novos conhecimentos sobre o assunto e pode haver necessidade de realização de novos testes com o sangue estocado. No entanto, novos testes somente serão realizados após aprovação do novo projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas no projeto, que decidirá se você deverá ser convocada ou não para autorizar os novos testes. Você será informada dos resultados dos novos testes que porventura sejam feitos, caso eles apresentem alguma alteração.

D. Também vamos avaliar se seu bebê está se desenvolvendo bem. Nesse exame, algumas atividades serão propostas ao bebê com brinquedos e outros objetos, e durante a realização delas iremos observá-lo e anotar suas reações e seu comportamento.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Os questionários podem conter algumas perguntas que lhe causem incômodo ao responder. As medidas de peso, comprimento e circunferência da cabeça e da barriga causam desconforto mínimo. A coleta de sangue pode causar algum