

**FATORES DOS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA
ASSOCIADOS À SINTOMAS DE ASMA NA INFÂNCIA
NA COORTE BRISA EM SÃO LUÍS E RIBEIRÃO
PRETO, BRASIL**

**SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO – 2018**

JOELMA XIMENES PRADO TEIXEIRA NASCIMENTO

**FATORES DOS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA ASSOCIADOS À SINTOMAS DE
ASMA NA INFÂNCIA NA COORTE BRISA EM SÃO LUÍS E RIBEIRÃO PRETO,
BRASIL**

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: Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa
Ribeiro de Almeida

Coorientadora: Profa. Dra. Rosângela Fernandes
Lucena Batista

**SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO – 2018**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Nascimento, Joelma Ximenes Prado Teixeira.

Fatores dos primeiros 1000 dias de vida associados à sintomas de asma na infância na coorte BRISA em São Luís e Ribeirão Preto, Brasil / Joelma Ximenes Prado Teixeira Nascimento. - 2018.

249 p.

Coorientador(a): Rosângela Fernandes Lucena Batista.

Orientador(a): Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

1. 1000 dias de vida. 2. Asma. 3. Fatores Ambientais. 4. Hipótese da Microbiota. 5. Modelagem de Equações Estruturais. I. Almeida, Cecília Cláudia Costa Ribeiro de. II. Batista, Rosângela Fernandes Lucena. III.

**FATORES DOS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA ASSOCIADOS À SINTOMAS
ASMA NA INFÂNCIA NA COORTE BRISA EM SÃO LUÍS E RIBEIRÃO PRETO,
BRASIL**

Joelma Ximenes Prado Teixeira Nascimento

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

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida

Orientadora

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Rosângela Fernandes Lucena Batista

Coorientadora

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Elcio dos Santos Oliveira Vianna

Examinador Externo

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Prof. Dr. Marco Antonio Barbieri

Examinador Externo

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Profa. Dra. Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves

Examinadora Interno

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Ana Karina Teixeira da Cunha França

Examinadora Interno

Universidade Federal do Maranhão

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais,
meu amado filho **Cláudio Victor**,
meu marido **Cláudio**,
fonte diária de amor, amizade, carinho e companheirismo.*

AGRADECIMENTOS

- Sempre achei está a pior parte da tese para escrever, talvez porque a vida não se coloca em modelos de equações estruturais e não é pelo valor de p que descobrimos a significância das pessoas na nossa trajetória. Porém, foram muitas as pessoas que estiveram ao meu lado durante essa caminhada. Talvez eu não consiga expressar toda a minha gratidão por meio de palavras...
- Antes de tudo, quero agradecer a **Deus**, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.
- Agradeço a professora **Cecília**, pela oportunidade de tê-la como orientadora. Agradeço pela confiança, pela amizade, conselhos e paciência. Aprendi a trabalhar em grupo, a respeitar o próximo e, principalmente, que é muito mais fácil multiplicar quando sabemos dividir. Muitíssimo obrigada! E que eu possa sempre contar com o privilégio da sua amizade.
- Ao meu marido **Cláudio Nascimento** e ao meu filho **Cláudio Victor**, minha fonte inesgotável de amor, companheirismo, paciência e sabedoria. Obrigada! Por tanto amor compartilhado.
- Aos meus pais, **José de Arribamar e Elza, José de Ribamar e Elzair**, que muitas vezes se doaram e renunciaram aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus. Quero dizer que essa conquista não é só minha, mas nossa. Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio e dedicação que vocês sempre tiveram por mim. Sempre me ensinaram agir com respeito, simplicidade, dignidade, honestidade e amor ao próximo. E graças à união de todos, os obstáculos foram ultrapassados, vitórias foram conquistadas e alegrias divididas.
- Aos meus irmãos **Emileny, Júnior, Socorrinha e Emilly**, que fazem dos momentos de saudade, serem superados pela alegria do reencontro.
- À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC), que proporcionou meu aprendizado.
- A minha coorientadora professora **Rosângela Batista**, pela ajuda, disponibilidade e amizade.
- Aos professores do PPGSC, em nome da **Professora Maria Teresa Seabra**, por incentivarem os alunos e acreditarem nos futuros pesquisadores. Especialmente, ao

Professor **Antônio Augusto**, foi um convívio sempre prazeroso e enriquecedor. Ao senhor minha eterna gratidão.

- Aos professores **Marco Antonio Barbieri** e **Heloisa Bettiol** por compartilharem os dados da pesquisa em Ribeirão Preto e por suas preciosas e inestimáveis contribuições neste trabalho.
- Ao professor **Elcio Vianna** que contribuiu e colaborou na interpretação dos dados e na revisão dos manuscritos e que foram fundamentais para a realização deste estudo.
- A professora **Vanda Simões** por suas contribuições nos Seminários de Pesquisa e na qualificação.
- Ao professor **Alcimar Nunes Pereira**, que aceitou prontamente participar das bancas de qualificação e defesa.
- A professora **Alcione Miranda**, que me fez acreditar que a bioestatística é linda e trivial.
- À Secretaria do PPGSC e do PPGO, pela colaboração e disponibilidade constantes.
- As amigas do coração, **Adriana Moraes, Raina Lima e Sâmea Cristina**, pelo carinho, pelo incentivo nos momentos necessários. Agradeço pelos maravilhosos momentos que tivemos juntas. Vocês são exemplos de determinação, força, generosidade e bondade. Mesmo tomando caminhos diferentes, nosso carinho e preocupação uma com as outras, acredito que serão eternos. Vocês trouxeram alegria, espontaneidade e beleza a minha vida.
- Aos meus colegas do PPGSC, especialmente, **Janaina Maiana, Luana Padilha, Livia Rodrigues, Luciana, Amy, Liliane Rodrigues, Mônica, Maria de Jesus, Paulo Mocelim, Francelena, Waleska, Mônica Batalha, Monik Neves e Adriana Rêgo** pessoas muito especiais, com quem tive a honra de conviver durante a pós-graduação.
- As amigas do Curso de Nutrição da UFMA, especialmente, **Nayra Cantanhede, Helma Veloso, Ana Karina Teixeira e Deysianne Chagas**. Por acreditarem em um potencial, que nem eu mesma sabia que tinha.
- A toda minha família **avôs (in memoriam), avós (in memoriam), madrinha Idalice (in memoriam), padrinho Eldo, tios, tias, sogros, cunhadas, sobrinhos, afilhados, primos e primas**) pelo apoio, torcida e confiança que sempre depositam em mim; pelos momentos que não estivemos juntos e souberam entender. Obrigada!
- As **mães e crianças da Coorte Brisa** por suas valiosas informações. Sem elas, não teria sido possível a concretização deste estudo.

- Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho ou participaram da minha vida, e que, por ventura, eu tenha esquecido de agradecer.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), através do Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento do projeto BRISA.

Gratidão...

Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.

Martin Luther King

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama da Origem Desenvolvimentista das Doenças e da Saúde (DOHaD).....	21
Figura 2 - Fluxograma da coorte de pré-natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010 a 2013	25
Figura 3 - Fluxograma da coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010 a 2013.....	32

Artigo 1

Figura 1 - Fluxograma da coorte de pré-natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010 – 2013.....	48
Figura 2 - Modelo teórico proposto dos fatores ambientais até os primeiros 1000 dias de vida associados a “Sintomas de Asma na Infância”: coorte de pré-natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013.....	52

Artigo 2

Figura 1 - Fluxograma da coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010 – 2013.....	84
Figura 2 - Modelo teórico proposto da associação dos fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”: coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo 1

Tabela 1 - Características sociodemográficas e econômicas, hábitos de vida, nutricionais e saúde reprodutiva das mulheres da coorte de pré-natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010 – 2013.....	45
Tabela 2 - Características demográficas, nutricionais e de saúde das crianças da coorte de pré-natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010 – 2013.....	47
Tabela 3 - Índices de ajuste para os modelos de análise fatorial confirmatória inicial e final e os modelos de equações estruturais inicial e final. Coorte de pré-natal BRISA, São Luís - MA, 2010 - 2013.....	49
Tabela 4 - Cargas fatoriais, erro padrão e p-valor dos indicadores das variáveis latentes: situação socioeconômica (SES) e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte de pré-natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010-2013... ..	49
Tabela 5 – Coeficientes padronizados, erro padrão e p-valor para os efeitos totais e diretos da modelagem de equações estruturais dos fatores ambientais até os primeiros 1000 dias de vida e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte de pré-natal BRISA, São Luís, Brasil, 2010 - 2013.....	50

Tabelas do artigo 2

Tabela 1 - Características sociodemográficas econômicas, hábitos de vida, nutricionais e saúde reprodutiva, segundo comparecimento ou não ao primeiro seguimento da coorte de nascimento BRISA. Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.....	86
Tabela 2 - Características sociodemográficas e econômicas, hábitos de vida, nutricionais e saúde reprodutiva da mulher da coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil 2010-2013.....	88
Tabela 3 - Características demográficas, nutricionais e dados referentes à saúde das crianças da coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.....	89
Tabela 4 - Índices de ajuste para os modelos de análise fatorial confirmatória e o modelo de equação estrutural. Coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil 2010-2013	91

Tabela 5 - Cargas fatoriais, erro padrão e p-valor dos indicadores das variáveis latentes: situação socioeconômica (SES) e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.....	92
Tabela 6 – Coeficientes padronizados, erros padrão e p-valor para os efeitos totais e diretos do modelo de equações estruturais da associação de fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.....	93
Tabela 7 - Coeficiente padronizado, erro padrão e p-valor para os efeitos diretos e de correlações do modelo de equações estruturais da associação de fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas
AGCC	- Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AFC	- Análise Fatorial Confirmatória
AFE	- Análise Fatorial Exploratória
BPN	- Baixo Peso ao Nascer
BRISA	- <i>Brazilian Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort Studies</i>
CEPEC	- Centro de Pesquisas Clínicas
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CFI	- <i>Comparative Fit Index</i>
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DOHaD	- <i>Developmental Origins of Health and Disease</i>
FAPEMA	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão
FAPESP	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMRP	- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GINA	- <i>Global Initiative for Asthma</i>
HCFMRP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HUMI	- Hospital Universitário Unidade Materno Infantil
HUUFMA	- Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra
IC	- Intervalo de Confiança
IDHM	- Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IL8	- Interleucina 8
IMC	- Índice de Massa Corpórea
IMC/I	- Índice de Massa Corporal por Idade
IgA	- Imunoglobulina A
ISAAC	- <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
NHANES	- <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NPT	- Nascimento Pré-Termo
OR	- <i>Odds Ratio</i>
PeNSE	- Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar
PIG	- Pequeno para a Idade Gestacional

PNS	- Pesquisa Nacional de Saúde
PRONEX	- Programa de Apoio a Núcleos de Excelência
RMSEA	- <i>Root Mean Square Error of Approximation</i>
RN	- Recém-nascidos
SBPT	- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SEM	- <i>Structural Equation Modeling</i>
SES	- Situação Socioeconômica
SRMR	- <i>Standardized Root Mean Square Residual</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th1	- Células inflamatórias T help 1
Th2	- Células inflamatórias T help 2
TLI	- <i>Tucker Lewis Index</i>
TLRs	- <i>Toll-Like Receptors</i>
TTRN	- Taquipneia Transitória em Recém-Nascidos
UFMA	- Universidade Federal do Maranhão
USP	- Universidade de São Paulo
VSR	- Vírus Sincicial Respiratório
WHO	- <i>World Health Organization</i>
WLSMV	- <i>Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted</i>
WRMR	- <i>Weighted Root Mean Square Residual</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

X^2 : Teste qui-quadrado

β : **Beta** (maiúscula B, minúsculas β ou \flat) é a segunda letra do alfabeto grego. No sistema numeral grego, tem o valor de 2. É derivada da letra fenícia Bet. Letras que surgiram de beta incluem B, do latim, e as letras cirílicas Be e Ve. Em grego moderno, é pronunciada como [v], mas em grego antigo, era pronunciada como [b]. A letra beta não deve ser confundida com eszett (β), uma letra da língua alemã visualmente parecida, mas sem nenhuma ligação. O nome em grego moderno da letra é [ˈviˈta].

NASCIMENTO, Joelma Ximenes Prado Teixeira, **Fatores Dos Primeiros 1000 Dias De Vida Associados À Sintomas De Asma Na Infância Na Coorte BRISA em São Luís e Ribeirão Preto, Brasil**, 2018, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 249p.

RESUMO

A asma é uma síndrome complexa, de difícil diagnóstico em crianças. Os mecanismos envolvidos na etiopatogenia da doença ainda não foram completamente elucidados. Exposições ambientais durante os primeiros 1000 dias de vida (270 dias da gestação mais os 365 dias do primeiro ano de vida e os 365 dias do segundo de vida) parecem ter forte influência na regulação epigenética, aumentando a predisposição à asma na infância. A associação entre exposições precoces do período pré-natal, do nascimento e dos primeiros anos de vida com sintomas de asma em crianças envolvem relações de multicausalidade e temporalidade entre essas variáveis que podem ser melhor estudadas por modelagem de equações estruturais (structural equation modeling - SEM). O capítulo I desta tese foi o artigo original: **“Fatores associados aos primeiros 1000 dias de vida e “Sintomas de Asma na Infância”: coorte BRISA, São Luís, Brasil”**, que teve como objetivo analisar as associações entre fatores ambientais até os primeiros 1000 dias de vida e “Sintomas de Asma na Infância”. Trata-se de um estudo prospectivo envolvendo três momentos da coorte de pré-natal BRISA de São Luís (n=1140), onde o desfecho foi a variável latente “Sintomas de Asma na Infância”, formada por quatro indicadores com cargas convergentes: diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado, emergência médica devido chiado intenso e diagnóstico médico de rinite. Um modelo teórico que incluiu fatores do pré-natal, do nascimento e do segundo ano foram analisados em associação com “Sintomas de Asma na Infância” através da SEM. Como resultados, observou-se que maiores valores de IMC pré-gestacional, consumo elevado de refrigerantes durante à gestação, crianças nascidas por cesárea sem trabalho de parto, presença de resfriado nos três primeiros meses de vida, piso revestido de carpete e exposição da criança ao tabagismo passivo foram associados a maiores valores de “Sintomas de Asma na Infância”. Por outro lado, o maior peso ao nascer, a maior idade da criança e crianças amamentadas exclusivamente por seis meses foram associados com menores valores de “Sintomas de Asma na Infância”. O capítulo II desta tese foi o artigo original: **“Fatores ambientais ligados à Hipótese da Microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”: coorte BRISA, Ribeirão Preto, Brasil”**, teve como objetivo analisar

fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. Estudo prospectivo envolvendo uma amostra de base populacional da coorte de nascimento BRISA em Ribeirão Preto (n=3694). Fatores do nascimento e do segundo ano de vida das crianças ligados à hipótese da microbiota foram analisados em um modelo teórico tendo como desfecho a variável latente “Sintomas de Asma na Infância” (diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado e emergência médica devido chiado intenso) através da SEM. Observou-se que crianças com maiores valores do score-z do IMC por idade, da raça negra, com presença de diarreia e com maior idade apresentaram maiores valores para “Sintomas de Asma na Infância”; enquanto que uma melhor situação socioeconômica, sexo feminino e maior tempo de amamentação apresentaram menores valores para “Sintomas de Asma na Infância”. Na presente tese, as análises da variável “Sintomas de Asma na Infância” como uma latente contínua formada por indicadores clínicos de cargas convergentes reduziu o erro de aferição desse desfecho de difícil diagnóstico em crianças. Nossos achados sugerem que exposições ambientais nos primeiros 1000 dias de vida, como: excesso de peso materno e na criança, consumo de refrigerantes na gestação, parto cesáreo, estariam envolvidas na programação precoce da asma crianças, enquanto a amamentação protegeriam dessa condição.

Palavras-chave: Asma. Fatores Ambientais. 1000 dias de vida. Hipótese da Microbiota. Modelagem de Equações Estruturais.

NASCIMENTO, Joelma Ximenes Prado Teixeira, **Factors of the First 1000 Days of Life Associated with Childhood Asthma Symptoms in the BRISA COHORT in São Luís and Ribeirão Preto, Brazil**, 2018, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 249p.

ABSTRACT

Asthma is a complex syndrome, of difficult diagnosis in children. The mechanisms involved in the etiopathogeny of the disease have not been completely elucidated. Environmental exposures during the first 1000 days of life (270 days of gestation plus the 365 days of the first year of life and 365 days of the second of life) appear to have a strong influence on epigenetic regulation, increasing predisposition to childhood asthma. The association between early exposures of the prenatal period, birth and the first years of life with asthma symptoms in children involves multicausality and temporality relationships between these variables that can be better studied by structural equation modeling (SEM). Chapter I of this thesis was the original article: **The First 1000 Days of Life Factors Associated with “Childhood Asthma Symptoms”: Brisa Cohort, São Luís, Brazil**, which aimed to analyze the associations between the environmental factors up to the first 1000 days of life and “Childhood Asthma Symptoms”. It is a prospective study involving three moments of the BRISA cohort in Sao Luis (n = 1140), where the outcome was the latent variable “Childhood Asthma Symptoms”, formed by four indicators with convergent loads: medical diagnosis of asthma, number of wheezing episodes, emergency care visit due to wheezing and medical diagnosis of rhinitis. A theoretical model that included prenatal factors, birth factors and of the second year of life, were analyzed in association with “Childhood Asthma Symptoms” using SEM. It was observed that the higher the pre-gestational BMI, high soft drink consumption in gestation, cesarean section without labor, chill in the first three months of life, carpeted floor and child’s exposure to tobacco were associated with higher values of “Childhood Asthma Symptoms”. In contrast, high birth weight, the age of the child and children exclusively breastfed for six months were associated with lower values of “Childhood Asthma Symptoms”. Chapter II of this thesis was the original article: **Environmental factors linked microbiota hypothesis and “Childhood Asthma Symptoms”: BRISA cohort, Ribeirão Preto, Brazil**, which aimed to analyze environmental factors linked to the microbiota hypothesis and “Childhood Asthma Symptoms”. It is a prospective study involving population-based sample of the BRISA birth cohort in Ribeirão

Preto (n = 3694). Birth and second year life factors linked to the microbiota hypothesis were analyzed on a theoretical model having as outcome the latent variable “Childhood Asthma Symptoms” was formed by three indicators (medical diagnosis of asthma, number of wheezing episodes and emergency care visit due to wheezing) using SEM. It was observed that children with higher BMI values, belonging to the black race, with diarrhea and older presented higher values for “Childhood Asthma Symptoms”; while better economic situation, female gender and longer breastfeeding presented lower values for “Childhood Asthma Symptoms”. In the present thesis, the analyzes of the variable “Childhood Asthma Symptoms” as a continuous latent formed by clinical indicators of convergent loads reduced the error of measurement of this outcome difficult to diagnose in children. Our findings suggest that environmental exposures during the first 1000 days of life, such as: maternal and child overweight, consumption of soft drinks in gestation, cesarean delivery, would be involved in the early programming of asthma children, while breastfeeding would protect from this condition.

Keywords: Asthma. Environmental factors. 1000 days of life. Hypothesis of microbiota. Structural equation modeling.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	03
2	OBJETIVOS.....	07
2.1	Geral.....	07
2.2	Específicos.....	07
3	REFERENCIAL TEÓRICO	08
3.1	Considerações Gerais sobre a Asma	08
3.2	Fatores Associados à Asma no Período Pré-Natal (Intrauterino).....	11
3.2.1	Obesidade materna	11
3.2.2	Tabagismo na gestação	12
3.2.3	Infecções maternas durante à gestação.....	12
3.3	Fatores Associados à Asma no Nascimento.....	13
3.3.1	Nascer por cesárea	13
3.3.2	Baixo peso ao nascer e Nascimento pré-termo	14
3.3.3	Importância do sexo e raça	14
3.4	Fatores Associados à Asma no Primeiro e Segundo Ano de Vida.....	15
3.4.1	Rápido ganho de peso ou <i>Catch-up</i>	15
3.4.2	Obesidade infantil.....	16
3.4.3	Infecções respiratórias no primeiro ano de vida.....	17
3.4.4	Estímulos ambientais.....	17
3.4.5	Aleitamento materno	18
3.5	Fatores Ambientais Ligados a Hipótese da Microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”.....	18
3.6	Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD).....	20
3.7	Os Primeiros 1000 Dias de Vida.....	21
4	MATERIAL E MÉTODOS	23
5	RESULTADOS	42
5.1	Artigo 1	42
5.2	Artigo 2.....	55
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	96
	REFERÊNCIAS.....	97
	APÊNDICES - Outros artigos produzidos durante o doutorado.....	113
	ANEXOS	131

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por episódios recorrentes de chiado e falta de ar que variam em frequência e gravidade entre os indivíduos, as quais dependem do grau de hiperresponsividade das vias aéreas (WHO, 2016). Em crianças, a asma é uma síndrome complexa e de difícil diagnóstico (WENZEL, 2012; PAPADOPOULOS et al., 2015).

Estima-se que a asma atinja 300 milhões de pessoas em todo o mundo (*Global Initiative for Asthma - GINA*, 2016; WHO, 2016). Cerca de 5 a 10% da população mundial tem asma, sendo que 1/3 tem idade inferior a 18 anos (GINA, 2016). Estudo transversal de base populacional com dados da Pesquisa Nacional de Saúde - PNS, de 2013, a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira foi de 4,4% (MENEZES et al., 2015).

A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar – PeNSE (2015), mostrou um percentual de 22,4% de escolares que tiveram chiado no peito nos últimos 12 meses. Considerando o indicador existência de episódio de asma alguma vez na vida, o percentual para o País foi de 16,0%.

Estudos epidemiológicos no Brasil sobre a prevalência de asma em crianças, ainda são limitados, portanto, não se conhece a dimensão da doença nas diferentes regiões do país. O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, foi realizado em algumas cidades brasileiras, sendo que a prevalência média de sibilância na faixa etária de 6 a 7 anos foi de 22,9% e, entre 13 e 14 anos, foi de 21,3%. Quanto à asma referida, a população de 6 a 7 anos apresentou prevalência de 6,2% e de 14,6% entre os adolescentes de 13 a 14 anos (SOLÉ et al., 2006; PEARCE et al., 2007).

Fatores ambientais, genéticos, regulação epigenética, bem como a inflamação sistêmica, podem estar envolvidos nas associações complexas que envolvem o desencadeamento dos sintomas de asma (DUIJTS, 2012; WENZEL, 2012), entretanto o mecanismo central envolvido na etiopatogenia da doença ainda não foi completamente elucidado (CHENG et al., 2014; VON EHRENSTEIN et al., 2015; MILLIGAN et al., 2016).

Acredita-se que os primeiros 1000 dias de vida, período que tem se referido da concepção até dois anos de idade, parecem ter grande influência na programação fetal e regulação epigenética, aumentando a predisposição para muitas doenças crônicas, incluindo a asma (ADAIR, 2014; PALMER et al., 2014).

Evidências sugerem que mecanismos epigenéticos vêm sendo implicados na etiologia da asma em crianças, sugerindo que a asma poderia ser definida precocemente, ainda na fase intrauterina (WARNER et al., 1998; VILLAMOR; ILIADOU; CNATTINGIUS, 2009; TURNER, 2012; XU et al., 2014; NOUTSIOS; FLOROS, 2014; WEINMANN et al., 2015). Além disso, exposições maternas como o tabagismo na gestação (BURKE et al., 2012; VARDAVAS et al., 2016), infecções maternas durante a gestação (NOUTSIOS; FLOROS, 2014) e o elevado índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional materno (PATEL et al., 2011; HARPSØE et al., 2013; FORNO et al., 2014; HARSKAMP-VAN GINKELL et al., 2015; EKSTRÖM et al., 2015) vem sendo consistentemente associados à asma na infância.

No nascimento, outros fatores como nascer por cesárea (CARDWELL et al., 2008; SEVELSTED et al. 2015), especialmente sem entrar em trabalho de parto (THAVAGNANAM et al., 2008; HYDE et al., 2011) e sem passar pela compressão torácica no canal de parto (YURDAKÖK, 2010); baixo peso ao nascer (XU et al., 2014) e nascimento pré-termo (TRØNNES et al., 2013; SONNENSCHHEIN-VAN DER VOORT et al., 2014; DEN DEKKER et al., 2015; HAATAJA et al., 2016) são também associados ao maior risco de asma na infância.

No período pós-natal, estímulos ambientais incluindo a exposição ao tabagismo e doenças respiratórias no primeiro ano de vida (NOUTSIOS; FLOROS, 2014), a obesidade infantil ou o rápido ganho de peso nos dois primeiros anos de vida também são associados à asma na infância (VISNESS et al.; 2010; RZEHAK et al., 2013; SONNENSCHHEIN-VAN DER VOORT et al., 2014); enquanto o aleitamento materno exclusivo vem sendo apontado como proteção para essa doença (FLEISCHER et al., 2010; NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

Além disso, sabe-se que a crescente prevalência de doenças alérgicas, incluindo a asma, vem sendo associada há uma menor exposição à diversidade de microrganismos ambientais, infecções e estilo de vida urbanizado e industrializado na infância (hipótese da higiene) (STRACHAN, 2000; SHEN; WONG, 2016; EGE et al., 2011; ABRAHAMSSON et al., 2014; DING; JI; BAO, 2015).

No nascimento por cesárea a criança não é exposta a flora bacteriana presente na vagina ou fezes da mãe; não tendo o estímulo necessário à maturação do seu sistema imunológico, o que pode levar a maior risco de asma na infância (THAVAGNANAM et al., 2008; MAGNUS et al., 2013).

Alterações na microbiota intestinal resultariam em inflamação e maior risco futuro de obesidade (HWANG; IM; IM, 2012), inclusive em crianças (MUNYAKA; KHAFIPOUR; GHIA, 2014); enquanto a obesidade infantil também tem sido associada à asma em crianças (SONNENSCHHEIN-VAN DER VOORT et al., 2014; MEBRAHTU et al., 2015). Assim como,

a exposição a antibióticos logo após o nascimento (PENDERS et al., 2006; TANAKA et al., 2009) ou mesmo na infância (YAMAMOTO-HANADA et al., 2017) é fator de risco para a asma.

Os bebês alimentados com leite materno comparados com aqueles alimentados com fórmulas, possuem uma maior diversidade da flora microbiana com uma maior concentração de bifidobactérias (bactérias comensais) em relação aos bacteroidetes (LY et al., 2011); enquanto o uso de fórmulas infantis resultariam em depleção das bactérias comensais (BEZIRTZOGLOU; TSIOTSLAS; WEILLING, 2011) e conseqüentemente poderiam levar ao desenvolvimento da asma (BALMER; WHARTON, 2011; BEZIRTZOGLOU; TSIOTSLAS; WEILLING, 2011).

Por outro lado, um risco reduzido de asma é consistentemente encontrado em crianças que crescem em ambientes de fazendas (STEIN et al., 2016; PARSONS; BEACH; SENTHILSELVAN, 2017) e na presença de animais de estimação em casa, sendo assim expostas a um amplo espectro de microrganismos (NOUSIOS; FLOROS, 2014; LODGE et al., 2012).

Assim, a hipótese de higiene foi ampliada para incorporar uma ampla gama de condições ambientais que podem levar a alteração da microbiota, especialmente, no trato gastrointestinal. Esta evolução conceitual levou a uma nova teoria chamada de "hipótese da microbiota" (LYNCH et al., 2017).

Nesse contexto, alguns distúrbios gastrointestinais em crianças podem refletir a disfunção intestinal relacionada à microbiota (FAGHERAZZI et al., 2016). No entanto, não encontramos estudos avaliando a associação entre sinais clínicos de distúrbios gastrointestinais, como a diarreia e asma em crianças.

Os estudos que avaliaram esses fatores associados à asma em crianças frequentemente usaram abordagem tradicional de regressão múltipla (NOUSIOS; FLOROS, 2014; WEINMANN et al., 2015; HARKAMP-VAN et al., 2015; ABRAHAMSSON et al., 2014; DING; JI; BAO, 2015; VARDAVAS et al., 2016; EKSTRÖM et al., 2015; SEVELSTED et al. 2015; DEN DEKKER et al., 2015; HAATAJA et al., 2016), sem analisar os efeitos diretos, indiretos e os mediadores de um conjunto de variáveis independentes no desfecho asma. Enquanto, que a modelagem de equações estruturais (SEM) fornece uma análise simultânea de múltiplos modelos de regressão para compreender fenômenos complexos e pode ser uma ferramenta mais adequada para análises de variáveis associadas à asma (KLINE et al., 2016).

Além disso, a construção de uma variável latente com base em um conjunto de indicadores relacionados com o diagnóstico de asma pode reduzir erros na mensuração desse desfecho de difícil diagnóstico na infância (PAPADOPOULOS et al., 2015).

Portanto, o foco central desta pesquisa visa responder os seguintes questionamentos: Fatores ambientais presentes nos primeiros 1000 dias de vida estariam implicados no desenvolvimento de asma na infância? Fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota estariam envolvidos na programação precoce da asma em crianças?

Como hipóteses do presente estudo, assume-se:

1) Fatores do pré-natal, nascimento e dos primeiros anos de vida estão associados com “Sintomas de Asma na Infância”.

2) Fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota estariam associados ao maior risco de desenvolver asma na infância.

Desta forma, a tese apresenta dois artigos:

1º artigo original: Fatores associados aos primeiros 1000 dias de vida e “Sintomas de Asma na Infância”: coorte BRISA, Brasil.

2º artigo original: Fatores ambientais ligados à Hipótese da Microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”: coorte BRISA, Ribeirão Preto, Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar as associações entre fatores ambientais até os primeiros 1000 dias de vida incluindo fatores ambientais ligados à Hipótese da Microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”.

2.2 Específicos

Caracterizar as condições sociodemográficas e econômicas, hábitos de vida, nutricionais e saúde reprodutiva das mulheres pertencentes à coorte;

Caracterizar as condições demográficas, nutricionais e dados referentes à saúde das crianças da coorte;

Analisar fatores ambientais (pré-natal, nascimento e primeiros anos de vida) associados aos “Sintomas de Asma na Infância”;

Analisar fatores ambientais (nascimento e primeiros anos de vida) ligados à Hipótese da Microbiota com “Sintomas de Asma na Infância”.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Considerações Gerais sobre a Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de chiado, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - SBPT, 2012; WHO, 2016).

No entanto, ainda se desconhece o mecanismo central envolvido na gênese e evolução da doença (CAMPOS, 2007; CHENG et al., 2014; MILLIGAN; MATSUI; SHARMA, 2016). Entretanto, o padrão inflamatório presente na asma, é fortemente associado à hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e aos sintomas. Portanto, como em outras afecções alérgicas, as células inflamatórias ativadas envolvidas são: mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos, as quais liberam mediadores que contribuem para a presença dos sintomas característicos da doença. Além disso, estão também envolvidas na patogênese células estruturais das vias aéreas (células epiteliais, musculares lisas, endoteliais, nervosas, fibroblastos e miofibroblastos). Bem como os mediadores inflamatórios como as quimiocinas, leucotrienos, citocinas, histamina, óxido nítrico e prostaglandinas (GINA, 2016).

É importante entender a asma como um sério problema mundial de saúde, pois sua prevalência vem crescendo na maioria dos países, especialmente entre as crianças e adolescentes, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, principalmente, nas sociedades industrializadas ocidentais, com reflexos negativos na qualidade de vida dos pacientes e elevados custos aos sistemas de saúde (VILLAMOR; ILIADOU; CNATTINGIUS, 2009; GINA, 2016).

Estima-se que a asma atinja 300 milhões de pessoas em todo o mundo (GINA, 2016; WHO, 2016). Cerca de 5 a 10% da população mundial tem asma, sendo que 1/3 tem idade inferior a 18 anos (GINA, 2016). Estudo transversal de base populacional com dados da Pesquisa Nacional de Saúde – PNS (2013), a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira (≥ 18 anos) foi de 4,4% (IC95% 4,1 - 4,7) (MENEZES et al., 2015).

A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar – PeNSE (2015), mostrou um percentual de 22,4% de escolares que tiveram chiado no peito nos últimos 12 meses. Considerando o indicador existência de episódio de asma alguma vez na vida, o percentual para o País foi de 16,0% e o mais elevado ocorreu na Região Norte (20,2%).

Estudos epidemiológicos sobre a prevalência de asma envolvendo crianças no Brasil, ainda são limitados, portanto, se desconhece a dimensão da doença nas diferentes regiões do país. O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* foi realizado em algumas cidades brasileiras, constatando as maiores prevalências em crianças com asma ativa nas cidades de São Paulo - zona oeste (31,2%) e Vitória da Conquista, Bahia (24,3%), asma grave em São Paulo - zona oeste (8,4%) e Vitória da Conquista, Bahia (8,5%) e a asma diagnosticada por médico em Manaus (20,8%) e Natal (16,1%), sendo a prevalência média de sibilância na faixa etária de 6 a 7 anos de 22,9% e, entre 13 e 14 anos, foi de 21,3%. Quanto à asma referida, a população de 6 a 7 anos apresentou prevalência de 6,2% e de 14,6% entre os adolescentes de 13 a 14 anos (SOLÉ et al., 2006; PEARCE et al., 2007).

A asma é reconhecida como uma doença complexa resultante de interações entre múltiplos fatores genéticos e ambientais (SONG, 2016). O aumento na prevalência de asma pode estar associado à exposição à aeroalérgenos (particularmente pólenes, poeira e pelos de animais), ao tabagismo, poluentes atmosféricos e infecções respiratórias, os quais são considerados fatores clássicos de desencadeamento dos sintomas e/ou exacerbações da asma (SBPT, 2012).

A asma infantil é uma das doenças respiratórias mais comuns em todo o mundo, sendo considerada uma síndrome complexa composta de diferentes fenótipos (ou seja, as características bioquímicas, clínicas, morfológicas e fisiológicas são muito distintas) caracterizando os diferentes subtipos de asma (WENZEL, 2012) e de difícil diagnóstico (PAPADOPOULOS et al., 2015).

Além dessas características, a asma se associa à outras doenças alérgicas, como rinite e eczema (KUIKKA et al., 1994; SOLÉ et al., 2006; CAMPOS, 2007; GRÖNHAGEN et al., 2015). Dando suporte à hipótese de um “caminho alérgico único” (FENG; MILLER; SIMON, 2014).

Evidências sugerem que mecanismos epigenéticos vêm sendo implicados na etiologia da asma e doenças alérgicas em crianças, sugerindo que a asma poderia ser definida precocemente, ainda na fase intrauterina (WARNER et al., 1998; VILLAMOR; ILIADOU; CNATTINGIUS, 2009; TURNER, 2012; XU et al., 2014; NOUTSIOS; FLOROS, 2014; WEINMANN et al., 2015). Além disso, exposições maternas como o tabagismo na gestação (BURKE et al., 2012; VARDAS et al., 2016), infecções maternas durante a gestação (NOUTSIOS; FLOROS, 2014) e o elevado índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional materno (HARPSØE et al., 2013; FORNO et al., 2014; HARSKAMP-VAN et al., 2015; EKSTRÖM et al., 2015) vêm sendo consistentemente associados à asma na infância.

No nascimento, outros fatores como nascer por cesárea (CARDWELL et al., 2008; SEVELSTED et al. 2015), especialmente sem entrar em trabalho de parto (THAVAGNANAM et al., 2008; HYDE et al., 2011) e sem passar pela compressão torácica no canal de parto (YURDAKÖK, 2010); baixo peso ao nascer (XU et al., 2014) e nascimento pré-termo (TRØNNES et al., 2013; SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT et al., 2014; DEN DEKKER et al., 2015; HAATAJA et al., 2016) são também associados ao maior risco de asma na infância.

No período pós-natal, estímulos ambientais incluindo a exposição ao tabagismo e doenças respiratórias no primeiro ano de vida (NOUTSIOS; FLOROS, 2014), a obesidade infantil ou o rápido ganho de peso nos dois primeiros anos de vida também são associados asma na infância (VISNESS et al.; 2010; RZEHAKE et al., 2013; SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT et al., 2014); enquanto o aleitamento materno exclusivo vem sendo apontado como proteção para essa doença (FLEISCHER et al., 2010; NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

Além disso, sabe-se que a crescente prevalência de doenças alérgicas, incluindo a asma, vem sendo associada há uma menor exposição à diversidade de microrganismos ambientais, infecções e estilo de vida urbanizado e industrializado na infância (hipótese da higiene) (STRACHAN et al., 2000; SHEN; WONG, 2016). Sendo assim, a hipótese de higiene foi ampliada para incorporar uma ampla gama de condições ambientais que podem alterar a microbiota, especialmente, no trato gastrointestinal. Esta evolução conceitual levou a uma nova teoria chamada de "hipótese da microbiota" (LYNCH et al., 2017).

Os mecanismos imunológicos e a associação entre asma, rinite e dermatite tem incentivado o aumento no número de estudos epidemiológicos da asma e doenças alérgicas, em diversos países e com métodos variados (KALINER; LEMANSKE, 1992; FERRARI et al., 1998; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ; SOSSA, 2005; KIM et al., 2012; ALDURAYWISH et al., 2015).

Dentre os instrumentos que vêm sendo utilizado para estudar a crescente prevalência de asma e doenças alérgicas em crianças, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), é uma referência importante entre os estudos epidemiológicos (ASHER et al., 1995; ASHER; WEILAND, 1998). Tendo sido validado em vários países, confirmando sua aplicabilidade e reprodutibilidade (ASHER et al., 1995; JENKINS et al., 1996; STRANCHAN et al., 1997; SOLÉ et al., 1998; MALLOL et al., 2000; CAMELO-NUNES et al., 2001; YAMANDA et al., 2002; MATA FERNÁNDEZ et al., 2005; ELLWOOD et al., 2005; NWARU et al., 2011; KIM et al., 2012; SOLÉ et al., 2014).

O ISAAC teve como objetivo padronizar um método de investigação epidemiológica internacional e regional das doenças alérgicas e monitorar tendências temporais

e determinantes da prevalência de asma, rinite e eczema em crianças em diferentes partes do mundo, foi criado em 1991, utiliza um questionário escrito e um vídeo-questionário onde são avaliados os sintomas relacionados a estas três doenças. Entretanto, o questionário escrito tem sido o instrumento mais empregado, por ser de fácil compreensão, baixo custo, pode ser autoaplicável ou aplicado por entrevistador treinado. Inclui oito questões (módulo 1) sobre asma, seis sobre rinite (módulo 2) e seis sobre eczema (módulo3) (ISAAC, 1998).

No Brasil, o questionário ISAAC fase I, foi aplicado na região sul da cidade de São Paulo, em uma amostra de 3005 escolares na faixa etária de 6 a 7 anos e 3008 adolescentes com idades entre 13 e 14 anos, obtendo como resultado que a prevalência de “sibilos no último ano” foi significativamente maior que “diagnóstico médico de asma”, tanto no grupo de escolares quanto no de adolescentes. O que pode demonstrar que a asma é subdiagnosticada se os pacientes forem identificados apenas pelo diagnóstico médico de asma (SOLÉ et al., 1998).

3.2 Fatores Associados à Asma no Período Pré-Natal (Intrauterino)

3.2.1 Obesidade Materna

A programação epigenética e o compartilhamento genético podem explicar (EKSTRÖM et al., 2015) as associações positivas observadas em estudos de coorte entre o aumento do índice de massa corporal pré-gestacional em mulheres com asma e outros problemas respiratórios em seus filhos (HARSKAMP-VAN et al., 2015; EKSTRÖM et al., 2015).

Paralelamente, existem evidências crescentes que a obesidade e o elevado ganho de peso na gestação estão associados com maior risco de asma ou chiado nas crianças (FORNO et al., 2014). Metanálise com 14 estudos, incluindo 108.321 mães/filhos, observou que a obesidade materna se associou com maiores chances de asma e chiado contínuo (OR = 1,31; IC 95%, 1,16-1,49) ou recorrente (OR = 1,21; IC 95%, 1,07-1,37) e o elevado ganho de peso durante a gestação foi associado com maiores chances de asma ou chiado contínuo (OR = 1,16; IC 95%, 1,001-1,34) (FORNO et al., 2014).

Acredita-se que a exposição do feto a diferentes padrões alimentares e a sua submissão a um meio pró-inflamatório, característico da obesidade, possa afetar a imunidade fetal e o seu desenvolvimento pulmonar, levando assim ao desenvolvimento da asma na infância (FORNO et al., 2014). Um estudo de base populacional com 1201 mães/filhos sugeriu que a

exposição intrauterina a altas frequências de *fast-food* por meio da dieta materna pode ser um fator de risco para sintomas de asma na primeira infância (VON EHRENSTEIN et al., 2015).

3.2.2 Tabagismo na gestação

A exposição ao tabagismo materno e ao fumo passivo durante a gravidez é um fator de risco comum e evitável tanto para chiado quanto para asma em crianças (GERGEN et al., 2008; BURKE et al., 2012; VARDAVAS et al., 2016). O fumo é o mais importante fator de risco ambiental para a asma e doenças alérgicas (NOUSSIOS; FLORES, 2014), estudos têm demonstrado que crianças expostas a mães que fumam mais de 10 cigarros por dia têm uma probabilidade de 63% maior para desenvolver asma (LI et al., 2005).

Estudo de revisão sistemática e metanálise com o objetivo de fornecer estimativas do efeito prospectivo do fumo pelos pais ou membros da família sobre o risco de chiado e asma em diferentes fases da infância foi encontrado que tanto a exposição pré-natal quanto a exposição pós-natal ao tabagismo foi associado com um risco aumentado em 70% para o risco de chiado em crianças menores de 2 anos de idade, principalmente, quando esse hábito ocorria no período pós-natal (OR = 1.70; IC 95% = 1.24-2.35; 4 estudos) e um aumento de 21% para 85% na incidência de asma em crianças menores de dois anos quando o tabagismo materno ocorria durante o período intrauterino (OR = 1.85; IC 95% = 1.35-2.53, 5 estudos) (BURKE et al., 2012).

Outro estudo utilizando dados de 15 coortes de nascimento europeias com uma amostra de 27.993 mães/filhos com o objetivo de verificar a associação do tabagismo passivo durante a gravidez e a presença de chiado em crianças com até 2 anos de idade, foi observado que crianças com exposição passiva ao tabagismo materno durante a gravidez e nenhuma outra exposição posterior ao tabagismo foram mais propensas a desenvolver chiado até 2 anos de idade (OR= 1,11; IC 95%= 1,03-1,20) em comparação com crianças não expostas. Parece que a exposição ao tabagismo durante a gravidez é um fator de risco independente para chiado em crianças até a idade de 2 anos (VARDAVAS et al., 2016).

3.2.3 Infecções maternas durante à gestação

A exposição ao útero por infecções durante a gravidez (vulvovaginite, corioamnionite e infecção bacteriana estreptocócica), parecem afetar negativamente tanto o desenvolvimento pulmonar, quanto o desenvolvimento imunológico do feto e podem estar

associados a displasia broncopulmonar (LIMA et al., 2011) e a asma infantil (COLLIER et al. 2013). Além disso, os antibióticos prescritos para combater as infecções maternas podem induzir a modificações imunológicas que levariam ao desenvolvimento da asma (MARRA et al., 2006).

3.3 Fatores Associados à Asma no Nascimento

3.3.1 Nascer por Cesárea

Vários estudos vêm demonstrando a associação positiva entre nascer por cesárea e o desenvolvimento de asma na infância (XU; PEKKANEN; JÄRVELIN, 2000; KERO et al., 2002; HÅKANSSON; KALLEN, 2003; RENZ-POLSTER et al., 2005; DEBLEY et al, 2005; KIM; URM; KIM, 2011) e ainda, diferença no risco de asma entre ter nascido por cesárea com ou sem ruptura de membranas (SEVELSTED et al., 2015).

Estudo de coorte em Copenhague na Dinamarca observou que o parto por cesárea realizado antes da ruptura de membranas levou a um risco significativamente maior de asma (razão da taxa de incidência de parto vaginal 1,20; IC 95%, 1,16-1,23) do que a cesárea após a ruptura das membranas (razão da taxa de incidência de parto vaginal 1,12; IC 95%, 1,09-1,16) (SEVELSTED et al., 2015).

Várias hipóteses plausíveis biologicamente têm sido propostas para explicar esta relação entre a cesárea e a asma. Uma delas é uma extensão da "hipótese da higiene", na qual durante o parto, o recém-nascido ainda estéril é colonizado por bactérias do ambiente hospitalar e da pele, e não por bactérias da vagina e das fezes maternas. A flora intestinal tem um impacto significativo sobre a estimulação e a maturação do sistema imunológico do lactente (KALLIOMÄKI; ISOLAURI, 2003) e a sua composição varia de acordo com o tipo de parto (SALMINEN et al., 2004; LYNCH et al., 2017).

Outra hipótese estaria relacionada à resposta hormonal ao parto: pelo qual a ausência de estresse e conseqüentemente ausência da liberação dos hormônios envolvidos no trabalho de parto, como cortisol e catecolaminas, poderia levar há uma redução da resposta imunológica nas crianças, aumentando risco futuro à asma (THAVAGNANAM et al., 2008; HYDE et al., 2012).

Outra hipótese estabelece que a cesárea vem sendo associada há um maior risco para síndrome de dificuldade respiratória e taquipneia transitória em recém-nascidos (TTRN), onde as crianças nascidas por cesárea têm mais risco de ter uma quantidade excessiva de líquido

pulmonar, devido a não compressão do tórax fetal durante o parto, conseqüentemente um risco maior para dificuldade respiratória e TTRN (YURDAKÖK, 2010), e estas condições neonatais têm sido referidos como sendo fatores de risco para a asma na fase pré-escolar (SMITH et al., 2004) e no decorrer da vida (TOLLANÊS et al., 2008; YURDAKÖK, 2010).

3.3.2 Baixo Peso ao Nascer e Nascimento Pré-Termo

Metanálises têm relatado que tanto o nascimento pré-termo (NPT) (SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT et al., 2014; DEN DEKKER et al., 2015) quanto o baixo peso ao nascer (BPN) (XU et al., 2014) aumentam significativamente o risco de asma na infância.

A ligação entre o NPT e asma pode ser explicada por vários mecanismos, parece que à interrupção do processo normal de desenvolvimento pulmonar, o qual, por sua vez, pode levar à diminuição ou disfunção das vias aéreas e pulmões, predispõe à doença do trato respiratório inferior subsequente (SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT et al., 2014). Além disso, o nascimento pré-termo vem muitas vezes associado a terapias como: ventilação mecânica prolongada, uso de medicações como corticoides, β -antagonistas e antibióticos que se associam fortemente com a incidência de asma na infância (ALSHEHRI; ALMEGAMESI; ALFRAYH, 2005; NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

Enquanto que o BPN pode ser devido à redução da função pulmonar durante a infância, o tamanho diminuído dos pulmões ou a maior incidência de infecções virais durante a infância, a imaturidade imunológica nos primeiros meses de vida e a hiperreatividade brônquica (CHATKIN; MENEZES, 2005; PATELAROU et al., 2009).

3.3.3 Importância do Sexo e Raça

Apesar da dificuldade para se diagnosticar asma na infância, há uma maior prevalência no sexo masculino, relacionado, principalmente, às vias aéreas mais estreitas. Na idade adulta o predomínio passa a ser do sexo feminino (TANTISIRA et al., 2008; MILLIGAN; MATSUI; SHARMA, 2016; VO et al., 2016). Entretanto, posteriormente, as meninas tornam-se mais propensas a desenvolver à doença devido à associação com outros fatores tais como: ganho de peso, obesidade e alterações hormonais (TANTISIRA et al., 2008). As diferenças no desenvolvimento da asma em função do sexo, ainda é desconhecida. No entanto, acredita-se que as mulheres parecem ter taxas de fluxo de ar e volume expiratório máximo mais elevados

do que os homens, possivelmente devido a diferenças no músculo liso das vias aéreas e diâmetros de parede torácica (DOCTOR; TRIVEDI; CHUDASAMA, 2010).

Pesquisa envolvendo dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2011 a 2012 envolvendo 4680 crianças com 5 anos de idade, independente, se nascidas a termo ou pré-termo e com adequado peso para a idade gestacional, mostrou que o sexo feminino foi associado a um risco reduzido de asma; enquanto que a raça negra foi associada com maior risco no desenvolvimento da doença (VO et al. 2016).

3.4 Fatores Associados à Asma no Primeiro e Segundo Ano de Vida

3.4.1 Rápido Ganho de Peso ou Catch-up

As associações entre baixo peso ao nascer, rápido ganho de peso (*catch-up*) e a asma sugerem a hipótese de origem fetal dessa doença respiratória. A relação entre o crescimento somático e pulmonar parece ser inversamente proporcional; enquanto que o corpo pode ser capaz de atingir o *catch-up*, o tamanho e função das vias aéreas estabelecidos ainda durante a gestação pode não ser capaz de alcançá-lo, deixando o indivíduo com pequena vias aéreas em relação ao tamanho do corpo. Parece que existe uma dissociação entre o crescimento somático e pulmonar (TURNER, 2008; TURNER, 2012).

Alguns estudos vêm encontrando associações positivas entre o rápido ganho de peso durante a infância e um maior risco de asma. Estudo de coorte (n=1232) realizado no Chile observou que o rápido ganho de peso e comprimento no primeiro ano de vida foram associados com um aumento nos sintomas de asma na vida adulta (RONA et al., 2005). Outro estudo de Coorte em Southampton (Reino Unido), também, encontrou que o rápido ganho de peso durante a infância foi associado com maior risco de chiado na idade de 3 anos (PIKE et al., 2010).

Dados de ensaio clínico controlado e randomizado com crianças asmáticas na faixa etária de 2 a 3 anos em uso de corticosteroides inalados observou que as crianças que tiveram rápido ganho de peso após o nascimento apresentavam piores resultados relacionados à asma, incluindo exacerbações dos sintomas, qualidade de vida, capacidade funcional e efeitos colaterais da medicação quando comparado com as crianças que não apresentaram ganho de peso tão rápido (PAUL et al., 2010).

Estudo envolvendo oito coortes europeias (n=12.050), o rápido ganho de peso nos dois primeiros anos de vida foi considerado como fator de risco para a incidência de asma aos 6 anos de idade (RZEHAK et al., 2013). Os mecanismos pelos quais o acelerado ganho de peso

infantil promove o desenvolvimento de diferentes fenótipos de asma são múltiplos e podem incluir fatores relacionados ao desenvolvimento de adiposidade e seu estado pró-inflamatório (SHORE; JOHNSTON, 2006), associado a práticas de alimentação infantil inadequadas que parecem influenciar ao longo da vida sobre o desenvolvimento da obesidade e outras doenças cardiometabólicas (THOMPSON; BENTLEY, 2013).

3.4.2 *Obesidade infantil*

A obesidade infantil, assim como o rápido ganho de peso nos dois primeiros anos de vida, também vem sendo associada à asma na primeira infância (RZEHAK et al., 2013; SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT et al., 2014; MEBRAHTU et al., 2015) e parece que a inflamação sistêmica pode ser um mediador nessa relação; a hipótese mais plausível seria que de que o elevado peso corporal em crianças seria um estado de inflamação crônica subclínica, exacerbando a hiperreatividade brônquica e contribuindo para o desenvolvimento da asma (VISNESS et al.; 2010).

A obesidade e/ou excesso de peso corporal é atribuído, dentre outras causas, à dieta ocidental (alimentação industrializada), que inclui alimentos de alta densidade energética, principalmente, alimentos obesogênicos tais como: açúcares processados, ácidos graxos trans, alto consumo de gorduras de origem animal e baixo consumo de alimentos de origem vegetal. Com efeito, nas crianças para o aumento do peso, frequentemente associado com a resistência insulínica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e indução da produção de leucotrienos e outros fatores pró-inflamatórios conhecidos por estarem envolvidos na inflamação das vias aéreas (NOUTSIOS; FLOROS, 2014; CASTRO-RODRIGUEZ et al., 2016).

Além disso, alguns estudos vêm mostrando que é a asma não alérgica que se correlaciona mais fortemente com a obesidade, porque envolve altas concentrações de neutrófilos, alteração dos níveis de marcadores inflamatórios, como as adipocinas (decréscimo da adiponectina e aumento da leptina) e interleucina-8 (IL-8) (PAPOUTSAKIS et al., 2013; NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

Revisão sistemática e metanálise investigaram a associação do sobrepeso/obesidade e o desenvolvimento de asma e chiado na infância, onde foram analisados dados de 38 estudos (n=1.411.335). Os resultados mostraram que tanto o excesso de peso quanto a obesidade foram associados com risco de asma na infância (MEBRAHTU et al., 2015).

Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* de 1999 a 2006 incluindo crianças e adolescentes de 2 a 19 anos (n=16.074) mostrou que a obesidade

foi significativamente associada com a asma entre as crianças e adolescentes (OR=1,68; IC 95%=1,33-2,12). A associação foi mais forte em crianças com história de atopia (OR= 2,46; IC 95%=1,21-5,02) (VISNESS et al., 2010).

Ekström et al. (2015), observaram que o próprio sobrepeso da criança agiu como um mediador na associação sugerida entre IMC materno e asma nos filhos aos 16 anos.

3.4.3 Infecções respiratórias no primeiro ano de vida

As infecções virais das vias aéreas inferiores são uma das principais causas de morbidade infantil. Nos países em desenvolvimento, o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) induz a uma mortalidade significativa, enquanto que em países desenvolvidos representa um importante fator de risco para asma (LYNCH et al., 2017).

Estudos de coorte apontam que infecções respiratórias causadas por vírus específicos das vias aéreas nos primeiros anos de vida podem estar associadas a um risco aumentado de chiado e asma (GEN; BUSSE, 1999; NOUSSIOS; FLOROS, 2014; VAN MEEL et al., 2017).

É possível que alguns dos relatos de chiado sejam consequências de doenças infecciosas, causadas pelo VSR. Já está bem documentado que esse rinovírus seja o gatilho mais comum para o desenvolvimento de bronquiolite, sendo, também, considerado o agente biológico mais associado à asma infantil. Assim, as infecções respiratórias em crianças podem até resultar em asma ao longo da vida (NOUSSIOS; FLOROS, 2014).

3.4.4 Estímulos ambientais

Estímulos ambientais durante o pré-natal e a primeira infância que incluem alérgenos (ácaro, gato, cão, grama, pólen e mofo/bolor) têm sido implicados na patogênese da asma em crianças (WARNER; BONER, 2012), parece que a estimulação dos receptores *Toll-like* (TLRs) por alérgenos aceleram e regulam a inflamação das vias aéreas. Onde uma sofisticada interação entre alérgenos ambientais e TLRs levam à liberação de vários mediadores pró-inflamatórios que estão associados ao desenvolvimento da asma (ZAKERI; YAZSI, 2017).

Resultados de uma coorte de nascimento mostraram que o piso coberto com tapete no quarto da criança estava associado a uma maior prevalência de episódios de chiado na infância (HEER et al., 2012).

3.4.5 Aleitamento materno

A amamentação está fortemente associada com a redução de doenças respiratórias na infância, dentre elas a asma (NOUTSIOS; FLOROS, 2014; LODGE et al., 2015). O leite materno além de seus componentes nutritivos contém várias moléculas e células que mostram seu papel protetor no recém-nascido e também desempenham um papel importante na programação imunológica. Por exemplo, a imunoglobulina A (IgA), produzida pelas células secretoras da mama, protege o lactente dos antígenos microbianos a qual foram expostos (HANSON et al., 1990; CABRERA-RUBIO et al., 2012; NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

Com base em uma revisão sistemática da literatura incluindo 89 artigos, com o objetivo de verificar a associação entre a amamentação e doenças alérgicas na infância mostrou que um maior tempo de amamentação foi associado a um risco reduzido de asma em crianças e adolescentes na faixa etária de 5 a 18 anos, particularmente, em países de baixa e média renda e redução do risco de rinite alérgica em crianças menores de 5 anos. Já a amamentação exclusiva realizada por 3 a 4 meses, esteve associada a um risco reduzido de eczemas em crianças menores de 2 anos (LODGE et al., 2015), parece que a exposição aos anticorpos maternos presente no leite favorecem à produção de citocinas anti-inflamatórias que parecem proteger a criança da asma (NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

Além disso, crianças que consomem leite materno, que contém níveis mais baixos de energia e proteína e maior teor de gordura do que as fórmulas infantis podem apresentar taxas mais lentas de ganho de peso e parecem ter menor risco de excesso de peso (WENG et al., 2012). Embora os efeitos do aleitamento materno exclusivo com risco subsequente de asma sejam ainda inconsistentes (FLEISCHER et al., 2010).

3.5 Fatores Ambientais Ligados a Hipótese da Microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”

Existem evidências que o desenvolvimento da asma é, pelo menos em parte, influenciado por fatores ambientais (EGE et al., 2011; ILLI et al., 2012), especialmente, uma menor exposição à diversidade a microrganismos na infância (hipótese da higiene) (STRACHAN, 2000; SHEN; WONG, 2016).

No nascimento por cesárea a criança não é exposta a flora bacteriana presente na vagina ou fezes da mãe; não tendo o estímulo necessário à maturação do seu sistema imunológico, o que pode levar a maior risco de asma na infância (SMITH et al., 2004; THAVAGNAMAN et al., 2008; MAGNUS et al., 2011). Crianças nascidas por cesárea,

também, estão expostas à microbiota de suas mães, mas a exposição inicial é mais provável aos isolados ambientais provenientes de equipamentos, ar, outros lactentes e dos profissionais de saúde (NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

A amamentação e a alimentação de fórmula desempenham um papel importante na definição da colonização microbiana inicial (MUNYAKA; KHAFIPOUR; GHIA, 2014). A maior duração do aleitamento materno exerce um efeito protetor para asma (NOUTSIOS; FLOROS, 2014). Os bebês alimentados com leite materno comparados com aqueles alimentados com fórmulas, possuem uma maior diversidade microbiana com uma maior concentração de bifidobactérias (bactérias comensais) em relação aos bacteroidetes (LY et al., 2011); o leite humano contém além da IgA, polissacarídeos complexos que atuam como prebióticos (oligossacarídeos) e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que promovem a colonização do intestino infantil com microbiota benéfica (ZIVKOVIC et al., 2011; GARRIDO; BARILE; MILLS, 2012; LYNCH et al., 2017).

O uso de fórmulas infantis resultariam em depleção das bactérias comensais, aumentando a permeabilidade intestinal e a translocação bacteriana e conseqüentemente poderiam levar ao desenvolvimento da asma (BALMER; WHARTON, 2011; BEZIRTZOGLU; TSIOTSLAS; WEILLING, 2011); lactentes alimentados com fórmulas estão em maior risco de desenvolver doenças inflamatórias e metabólicas crônicas, como a obesidade (HARDER, 2005; JACKSON; NAZAR, 2006); mesmo os lactentes consumindo fórmulas infantis suplementadas com probióticos, elas não reproduzem completamente o efeito do leite materno no desenvolvimento da microbiota neonatal (LYNCH et al., 2017).

Alterações na microbiota intestinal resultariam em inflamação e maior risco futuro de obesidade (HWANG; IM; IM, 2012), inclusive em crianças (MUNYAKA; KHAFIPOUR; GHIA, 2014); enquanto a obesidade infantil também tem sido associada à asma em crianças (SONNENSCHN-EIN-VAN DER VOORT et al., 2014; MEBRAHTU et al., 2015).

A exposição a antibióticos logo após o nascimento (PENDERS et al., 2006; TANAKA et al., 2009) ou mesmo na infância (YAMAMOTO-HANADA et al., 2017) é fator de risco para a asma. A exposição a antibióticos também pode influenciar outras condições de saúde, como doenças inflamatórias intestinais e obesidade (HVIID; SVANSTROM; FRISCH, 2011; BAILEY et al., 2014) sendo que as alterações na microbiota pode preceder o desenvolvimento futuro dessas doenças.

Por outro lado, um risco reduzido de asma é consistentemente encontrado em crianças que crescem em ambientes de fazendas e na presença de animais de estimação em casa,

sendo assim expostas a um amplo espectro de microrganismos (NOUTSIOS; FLOROS, 2014; STEIN et al., 2016; LODGE et al., 2012).

A microbiota intestinal das crianças também é influenciada por *status* de renda familiar, escolaridade materna ou localização geográfica (De FILIPPO, 2010). A microbiota intestinal encontrada em crianças de Burkina Faso (país africano) era dominada por *Bacteroidetes*, em comparação com a microbiota intestinal de crianças italianas, dominada por *Firmicutes* (De FILIPPO, 2010).

Estudo comparando 60 crianças de duas populações agrícolas norte-americanas, que tinham estilo de vida semelhantes, mas com práticas agrícolas distintas, uma seguindo práticas tradicionais e outra práticas industrializadas. Mostrou em seus resultados que a prevalência de asma foi 4 vezes menor na população cujas práticas agrícolas eram tradicionais (STEIN et al., 2016).

Assim, a hipótese da higiene foi ampliada para incorporar uma ampla gama de condições ambientais que podem levar a alteração da microbiota, especialmente, no trato gastrointestinal. Esta evolução conceitual levou a uma nova teoria chamada de "hipótese da microbiota" (LYNCH et al., 2017).

3.6 Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD)

A hipótese da "Origem Desenvolvimentista das Doenças e da Saúde" teve origem a partir de estudos epidemiológicos realizados em Hertfordshire, Inglaterra, em 1989 por David Barker e colaboradores. Onde o baixo peso ao nascer (Pequeno para a Idade Gestacional - PIG) foi associado com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares na vida adulta com aumento significativo do risco de mortalidade por insuficiência cardíaca (BARKER et al., 1989; BARKER et al., 1989). Enfatizando como o processo de desenvolvimento intrauterino e nos primeiros anos de vida pode influenciar em cascata a vida pós-natal e até a vida adulta (LUCAS, 1990; HANSON, 2015).

A DOHaD atual sugere que características maternas, antes e durante a gestação, influenciam a sobrevivência do embrião (crescimento, desenvolvimento, composição corpórea e a função de diferentes sistemas). Sendo que a maioria destes efeitos se dão por ocasião do nascimento. Porém, o crescimento pós-natal, também, desempenha importante contribuição no risco de doenças na vida adulta, por exemplo, um crescimento acelerado associado ao risco de doença cardiovascular. Assim, se o ambiente pós-natal for desarmônico em relação ao ambiente

intrauterino, o risco do desenvolvimento de doenças será aumentado (YAJNIK; DESHMUKH, 2008; HANSON, 2015).

Estudos epidemiológicos vêm relacionando a influência de determinados fatores ambientais, como por exemplo, a nutrição nos primeiros anos de vida (LUCAS et al., 1990; GLUCKMAN; HANSON, 2004; HANSON, 2015), que podem alterar a estrutura da cromatina e a expressão gênica e determinar um padrão de saúde e de doença (MATHERS, 2007).

Assim como, estudos pré-clínicos e clínicos vêm sugerindo uma forte associação entre condições adversas intrauterina ou na primeira infância e o aumento do risco de doenças crônicas ao longo da vida, incluindo a asma (CHALLIER et al., 2008; TONG et al., 2009; SAMUELSSON et al., 2008; MCMULLEN et al., 2009).

Figura 1 – Diagrama da Origem Desenvolvimentista das Doenças e da Saúde (DOHaD) (YAJNIK; DESHMUKH, 2008).



3.7 Os primeiros 1000 Dias de Vida

A desnutrição materno-infantil, foi tema de uma série de artigos publicados no The Lancet em 2008, esse tema engloba tanto o déficit de estatura para idade, como o déficit de peso para estatura e ainda, as deficiências de nutrientes essenciais (BLACK et al., 2008; BHUTTA et al., 2008; VICTORA et al., 2008; BRYCE et al., 2008; MORRIS; COGILL; UAUY, 2008). Foram explorados diversos aspectos como: as estimativas da prevalência da desnutrição nesse grupo, suas consequências a curto e longo prazo e uma possível diminuição desses índices de desnutrição a partir de uma ampla e equitativa cobertura de intervenções nutricionais (BLACK et al., 2008; BHUTTA et al., 2008; VICTORA et al., 2008; BRYCE et al., 2008; MORRIS; COGILL; UAUY, 2008).

Essa série apontou a necessidade de concentração de esforços em um período crítico para o crescimento e desenvolvimento humano, que engloba os 270 dias da gestação mais os 365 dias correspondente ao primeiro ano de vida e os 365 dias que correspondem ao segundo de vida, considerando que a nutrição adequada e o crescimento saudável nesse período podem

ter um efeito benéfico ao longo do ciclo vital (BLACK et al., 2008; BHUTTA et al., 2008; VICTORA et al., 2008; BRYCE et al., 2008; MORRIS; COGILL; UAUY, 2008).

As experiências do feto/bebê durante os primeiros 1000 dias também modulam a programação metabólica e a expressão gênica, interferindo, de maneira irreversível ao longo da vida. Os desfechos podem ser imediatos (nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer e anemia) ou tardios (doenças crônicas como: obesidade, diabetes mellitus, hipertensão e asma) (BLACK et al., 2008; BHUTTA et al., 2008; VICTORA et al., 2008; BRYCE et al., 2008; MORRIS; COGILL; UAUY, 2008).

Os avanços recentes da ciência mostram que os primeiros 1000 dias é considerada uma janela de oportunidades para otimizar todo o potencial de desenvolvimento do bebê e para diminuir o risco de uma série de doenças para as futuras gerações, incluindo a asma (BLACK et al., 2008; BHUTTA et al., 2008; VICTORA et al., 2008; BRYCE et al., 2008; MORRIS; COGILL; UAUY, 2008).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Artigo 1: Fatores associados aos primeiros 1000 dias de vida e “Sintomas de Asma na Infância”: coorte BRISA, Brasil.

Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que teve seus dados coletados do *Brazilian Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort Studies (BRISA)* e intitulado: “*Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto e São Luís*”, desenvolvido pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), em parceria com a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Departamento de Puericultura e Pediatria da Universidade de São Paulo (USP), objetivando investigar novos fatores na etiologia da prematuridade, em uma abordagem integrada (SILVA et al., 2014).

Local do Estudo

São Luís é a capital do Estado do Maranhão, cuja população em 2010 era de 1.014.837 habitantes. Localiza-se na região nordeste do Brasil, considerada uma das regiões mais pobres do país, onde o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) em 2010 foi de 0,768, levando-a a posição de 249^a entre os municípios brasileiros. Sua atividade econômica está ligada à agropecuária, indústria, comércio e serviços, sendo que tem se conectado de forma privilegiada no ciclo de expansão do comércio mundial, através das exportações de *commodities* primárias minerais e agrícolas (BRASIL, 2017a).

População e Amostra em Estudo

A coorte do pré-natal (*baseline*) de São Luís utilizou a amostra de conveniência por não se obter uma amostra aleatória representativa de mulheres grávidas da população de gestantes, pela inexistência de registros confiáveis de mulheres grávidas ou que buscavam pela atenção pré-natal.

A população foi composta por mulheres gestantes e seus recém-nascidos de partos ocorridos nas principais maternidades públicas. As grávidas foram captadas nos serviços de pré-natal e nos serviços de ultrassonografia da rede pública e privada, entre fevereiro de 2010 e junho de 2011, totalizando 1447 gestantes avaliadas. Para que se chegasse a este total, inicialmente, foi feito cálculo amostral pelos pesquisadores responsáveis, considerando que as prevalências relatadas das variáveis explanatórias da pesquisa variavam de 10 a 50%.

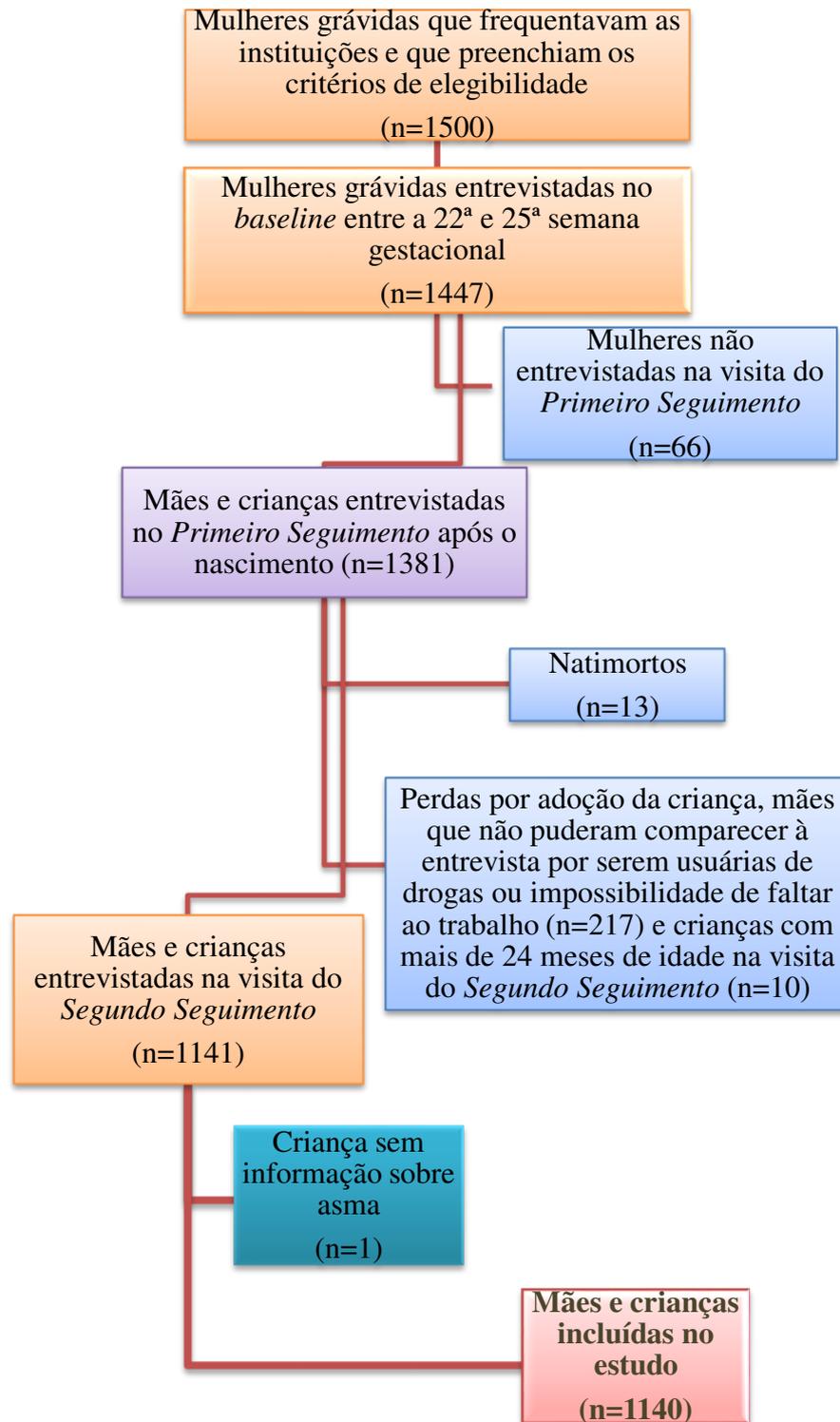
Desta forma, considerando-se uma taxa de nascimento pré-termo de 12%, foram recrutadas 1500 mulheres o que levaria a um total de 360 casos. Assim, o caso controle aninhado seria baseado em 360 casos e 720 controles (dois controles por caso), com probabilidade de erro tipo I de 5%, poder de 80% capaz de detectar um odds ratio de 1,7 associadas com prevalências das variáveis explanatórias tão baixas como 12%, mesmo na presença de confundimento moderado (OR de 1,8 para confundimento).

Esta coorte foi reentrevistada por ocasião do nascimento (*primeiro seguimento*). Dentre as gestantes pertencentes à coorte pré-natal, os partos ocorreram de maio de 2010 a novembro de 2011, totalizando 1381 mães entrevistadas.

O seguimento do segundo ano de vida das crianças ocorreu no período de setembro de 2011 a março de 2013. Devido perdas por conta da adoção da criança, mães que não puderam comparecer a entrevista por serem usuárias de drogas ou por impossibilidade de faltar ao trabalho, natimortos e crianças que tinham mais de 24 meses na visita do seguimento, totalizando 1141 crianças avaliadas.

Para o presente estudo, foram utilizadas informações de 1140 mães e crianças, pois uma criança não tinha nenhuma informação sobre as questões relacionadas à asma, obtidas no segundo seguimento da coorte (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma da coorte de pré-Natal BRISA, São Luís – MA, 2010 a 2013.



Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão adotados foram: gravidez única, ter uma ultrassonografia obstétrica antes da 20ª semana de gestação e não ter ultrapassado 25ª semana gestacional na

ocasião da coleta de dados, visto que, nesse período, tem-se um cálculo mais fidedigno da idade gestacional (VERBURGO et al.,2008).

Crítérios de Exclusão

A gravidez múltipla foi critério exclusão, pois tem sido apontada como um dos principais determinantes de nascimento pré-termo, mesmo na ausência de complicações.

Coleta de Dados

Foi realizada em três momentos: pré-natal (*baseline*), nascimento (*primeiro seguimento*) e segundo ano de vida (*segundo seguimento*), usando métodos clássicos de entrevista e aplicação de questionários estruturados.

Pré-Natal (Baseline)

As gestantes que atenderam aos critérios de inclusão foram contactadas por membros da equipe de trabalho, sendo cadastradas e agendadas para comparecerem ao Centro de Pesquisas Clínicas (CEPEC) da Universidade Federal do Maranhão, de segunda a sexta-feira, para a realização das entrevistas quando estivessem entre a 22^a e 25^a semana gestacional, confirmada por ultrassom realizada no primeiro trimestre gestacional, para a realização das entrevistas.

Coleta dos dados no nascimento da criança (Primeiro Seguimento)

Em um segundo momento, por ocasião do parto, uma das recrutadoras acompanhava por meio de uma planilha a data provável do parto e próximo dos nove meses a recrutadora, por telefone, entrava em contato com a gestante para que houvesse a confirmação do parto. Os hospitais e maternidades foram monitorados diariamente para a identificação das gestantes pertencentes à coorte. Todas as gestantes receberam uma identificação (cartão/diploma da pesquisa) e foram instruídas a comunicar que pertenciam à coorte ao chegarem à maternidade.

Coleta dos dados no segundo ano de vida da criança (Segundo Seguimento)

Quando as crianças estavam na faixa de 13 a 32 meses, as mães foram convidadas por telefone a comparecerem ao Hospital Universitário Unidade Materno Infantil (HUMI) juntamente com a criança.

Por telefone, as mães eram informadas sobre o propósito e a importância do seu retorno, juntamente com a criança, e sua avaliação era agendada. Caso não comparecesse no dia agendado, elas eram convidadas, novamente, e uma nova data era marcada. Caso ela se recusasse a participar, sua vontade era respeitada. Quando não foi possível o contato telefônico, um *motoboy*, devidamente identificado, realizou a busca ativa destas mães pelo endereço.

Ao encontrá-las, o mesmo entregava um panfleto explicativo da pesquisa e solicitava número de telefone para contato, para que, então, fosse agendada a avaliação. Mesmo com o contato telefônico e agendamento da avaliação, algumas mães não compareceram ao HUMI. Foi realizado um estudo piloto com todas as etapas da pesquisa.

Instrumentos de coleta de dados

Do *Questionário de Entrevista Pré-natal* (ANEXO A) foram usadas as seguintes informações: idade da gestante (em anos), renda familiar (em salários mínimos), escolaridade da gestante (em anos de estudo), ocupação do chefe da família, classe econômica, consumo de refrigerantes (diário/semanal), consumo de *junk food* (semanal/mensal), peso referido antes da gestação e a altura aferida com um estadiômetro portátil (Alturaexata® Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

O instrumento utilizado para medir classe econômica foram os Critérios de Classificação Econômica Brasil, criado pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas (2012). Para o indicador grau de instrução do chefe de família (sujeito de maior renda), as categorias e pontuações variaram de 0 a 8 pontos, sendo menor para analfabeto/até 3ª série do Ensino Fundamental e maior para Superior completo. Os indicadores de posses eram os seguintes: televisão em cores, rádio, banheiro, automóvel, empregada mensalista, máquina de lavar, videocassete e/ou DVD, geladeira e freezer. Para 2010, classe econômica foi classificada em A1 (42 a 46 pontos), A2 (35 a 41 pontos), B1 (29 a 34 pontos), B2 (23 a 28 pontos), C1 (18 a 22 pontos), C2 (14 a 17 pontos), D (8 a 13 pontos) e E (0 a 7 pontos).

O consumo de refrigerantes durante a gravidez foi determinado com base em duas perguntas: 1) Em quantos dias da semana você consome refrigerante? e 2) Quantas vezes por dia você toma refrigerante?

O consumo de *junk food* foi determinado com base nos escores de Block (BLOCK et al., 1985; BLOCK et al., 1986); que considera o consumo de hambúrgueres, cheeseburgueres, salsicha, cachorro quente, salame, presunto, mortadela, embutidos, batata frita, salgadinhos de pacote e pipoca.

Do *Questionário do Nascimento – Mãe* (ANEXO B) foram usadas as seguintes informações: idade materna (em anos), tabagismo na gestação, diabetes e hipertensão na gestação autorreferida com base no diagnóstico médico, doenças respiratórias durante a gravidez: bronquite, asma, bronquiolite, chiado, otite, pneumonia, amigdalite e faringite, tipo de parto (vaginal ou cesárea), se a gestante entrou em trabalho de parto com dor, idade gestacional (IG) baseada em ultrassonografia obstétrica (UO), data da última menstruação (DUM) e peso ao nascer, obtido do prontuário médico do recém-nascido e registrado no *Questionário do Nascimento – Recém-Nascido* (ANEXO C).

Do *Questionário do Segundo Ano – Criança* (ANEXO D) foram usadas as seguintes informações: idade da criança (em meses), sexo, cor da pele (referida pela mãe), tempo de aleitamento materno exclusivo, peso, estatura da criança, sintomas respiratórios, internação hospitalar desde o nascimento, infecções respiratórias da criança durante o primeiro ano de vida, estímulos ambientais que incluíram alérgenos (piso revestido de carpete, animais de estimação e mofo/bolor) e exposição da criança ao tabagismo passivo.

O aleitamento materno exclusivo foi definido de acordo com a resposta obtida para a seguinte pergunta: “até que idade seu filho ficou em aleitamento materno exclusivo com a exclusão de chá, água, outros tipos de leites, outras bebidas ou alimentos?”.

Os dados relativos às infecções respiratórias da criança durante o primeiro ano de vida foram obtidos pelas seguintes questões: presença de resfriado nos primeiros 3 meses de vida (resfriado, corrimento nasal, espirros, obstrução nasal, tosse, esses sintomas associados ou não a febre) e hospitalização devido problemas respiratórios até o primeiro ano de vida (pneumonia, otite, amigdalite, faringite, gripe e sinusite).

O peso da criança foi aferido utilizando-se uma balança digital, com precisão 0,1 kg (Tanita®, Arlington Heights, IL, EUA) e a estatura foi medida com um estadiômetro portátil, com precisão de 0,1 cm (Altuxata®, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) (WHO, 1995).

O índice antropométrico Índice de Massa Corporal para Idade (IMC/I) foi calculado em escore-z com auxílio do software Anthro versão 3.2.2 (WHO, 2011) que se baseia na atual

população de referência da WHO (2006) com vistas a classificação do estado nutricional da criança.

Os dados sobre internação no hospital desde o nascimento foi considerando a questão: a criança foi internada alguma vez desde o nascimento até agora?

Variáveis

Variável dependente ou resposta

Foi a variável latente “Sintomas de Asma na Infância” que consistiu em quatro indicadores: diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado, emergência devido a chiado intenso e diagnóstico médico de rinite. As opções de respostas para cada uma dessas questões foram dicotômicas (sim ou não), exceto do número de episódios de chiado, que foram categorizados como: não teve episódios de chiado, menos de três episódios, de três a seis episódios e mais de seis episódios).

Variáveis observadas endógenas/ dependentes

Variável latente: Situação socioeconômica (SES)

A variável SES foi formada pelas seguintes variáveis: a) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro (aproximadamente US\$ 290.00 em 2010), categorizada em: < um salário, de um a <três salários, três a <cinco salários e ≥cinco salários; b) escolaridade materna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e mais de 12 anos de estudo); c) ocupação do chefe da família (manual não qualificado, manual semiespecializado, manual especializado, funções de escritório, profissional de nível superior e administradores/gerentes/diretores/proprietários) e d) ABEP - classe econômica segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil, categorizada em D/E, C e A/B. Sendo a classe A/B os mais ricos e de maior escolaridade e a classe D/E os mais pobres e de menor escolaridade (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISAS, 2012).

A variável idade materna (em anos) no modelo foi usada como uma variável numérica discreta. Enquanto, que a variável IMC pré-gestacional (IMC) materno foi calculada de acordo com os critérios da WHO (1995) sendo usada como variável numérica contínua.

O consumo de refrigerante foi obtido multiplicando a frequência de ingestão semanal (zero a sete vezes por semana) por ingestão diária (uma vez a seis vezes por dia) e categorizado em tercís. A ingestão de *junk food* foi avaliada a partir do somatório dos itens alimentares anteriormente descritos, e em seguida, foi categorizada em tercís.

Tabagismo, hipertensão, diabetes e doenças respiratórias durante a gravidez atual foram autorreferidas e tratados como variáveis dicotômicas (sim ou não).

O tipo de parto foi tratada como variável categórica (vaginal, cesárea com dor e cesárea sem dor), sendo esta última categoria referindo-se a mulheres grávidas que não iniciaram o trabalho de parto com a dor e foram submetidas a uma cesárea.

A IG foi calculada com base em dois critérios: DUM e UO realizada com menos de 20 semanas de IG. Quando a IG medida pela DUM diferiu mais ou menos de 10 dias em relação ao valor estimado pela UO, a IG foi calculada pela DUM; quando a diferença na IG foi maior que 10 dias entre a DUM e a UO, esta foi estimada com base na UO (VERBURGO et al., 2008). A IG foi categorizada em: pré-termo (< 37 semanas de gestação), termo precoce (37-38 semanas gestacionais), à termo completo e/ou termo tardio (39-41 semanas gestacionais) e pós-termo (≥ 42 semanas gestacionais) (SPONG, 2013; VELOSO et al., 2014).

O sexo da criança foi usado como variável dicotômica (masculino=1 e feminino =2). A cor da pele foi relatada pela mãe da criança como: branca, oriental, a miscigenação dos brasileiros (mulato/pardos) ou negra e o peso ao nascer foi tratada como variável numérica contínua no modelo.

A idade da criança foi usada como variável numérica discreta; enquanto o escore-z do IMC/I (WHO, 2006) da criança foi tratada como variável numérica contínua no modelo e o aleitamento materno exclusivo foi tratado como uma variável dicotômica em: <6 meses ou ≥ 6 meses.

Presença de resfriado nos primeiros 3 meses de vida, hospitalização devido problemas respiratórios até o primeiro ano de vida, estímulos ambientais que incluíram alérgenos (piso revestido de carpete, animais de estimação e mofo/bolor) e exposição da criança ao tabagismo passivo foram relatadas pela mãe e tratadas como variáveis dicotômicas (sim ou não).

4.2 Artigo 2: Fatores ambientais ligados à Hipótese da Microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”: coorte BRISA, Ribeirão Preto, Brasil.

Delineamento do Estudo

Estudo de coorte prospectivo, que teve seus dados coletados, também, do *Brazilian Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort Studies* (BRISA) (SILVA et al., 2014).

Local do Estudo

A cidade de Ribeirão Preto localiza-se na região Nordeste do Estado de São Paulo, em região rica e industrializada, apresentou IDHM de 0,800 em 2010, ocupando o 22º lugar no estado de São Paulo e o 40º lugar no Brasil (BRASIL, 2017b). A população em 2010 era de 604.682 habitantes (BRASIL, 2017b). É uma das cidades mais desenvolvidas do país, com 99% das residências abastecidas por água encanada e esgotos sanitários. Sua principal atividade econômica é a agroindústria da cana-de-açúcar, além de comércio e serviços. Constitui-se, ainda, em um centro universitário regional por excelência (BARBIERI et al., 2007).

População e Amostra em Estudo

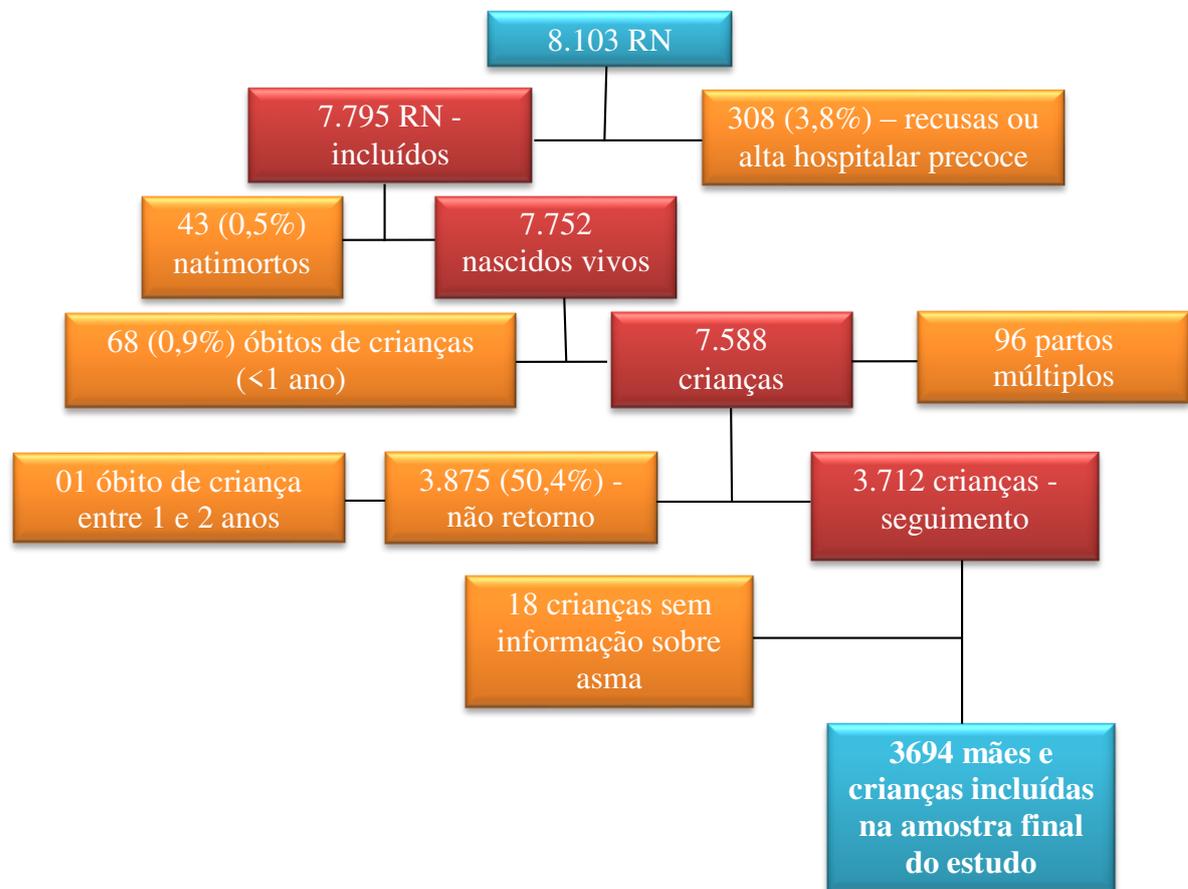
A coorte de nascimento de Ribeirão Preto foi constituída considerando todos os nascimentos ocorridos em oito instituições - hospitais e maternidades, de caráter público, conveniado e/ou privado, com mais de 100 nascimentos/ano, que prestavam assistência ao parto e ao recém-nascido durante o ano de 2010. A população do estudo foi composta por 7.795 mães residentes ou não residentes, nativos ou natimortos, partos únicos ou múltiplos. Para esta análise foram excluídos 43 natimortos. Desta forma, a população final para esse seguimento foi de 7.752 nascidos vivos.

Para o presente estudo houveram, ainda, a exclusão de 96 partos múltiplos e 68 óbitos de crianças com menos de 1 ano de idade; sendo então a amostra final para esse seguimento de 7.588 crianças.

O *primeiro seguimento*, foi realizado no período de fevereiro de 2011 a setembro de 2013, sendo avaliadas 3.712 mães e crianças. Já que tiveram perdas por adoção da criança, mães que não puderam comparecer à entrevista por serem usuárias de drogas ou

impossibilidade de faltar ao trabalho e 01 óbito de criança entre 1 e 2 anos de idade. Para o presente estudo, foram utilizadas informações de 3.694 mães e crianças, pois 18 crianças não tinham informação sobre as questões relacionadas à asma (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma da coorte de nascimento BRISA, Ribeirão Preto – São Paulo, 2010 a 2013.



Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos já adotados para a coorte de pré-natal de São Luís que corresponde aos dados utilizados para a elaboração do primeiro artigo.

Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada em dois momentos: nascimento (*baseline*) e segundo ano de vida (*primeiro seguimento*). No *baseline*, os dados foram coletados por grupos de alunos e graduados da área de saúde devidamente treinados, identificados e uniformizados. Foram montadas equipes de entrevistadores cuja escala de entrevistas eram determinadas por um

coordenador de cada grupo em cada unidade hospitalar. Foi realizado um estudo piloto com todas as etapas da pesquisa (Cadastro do nascimento, apresentação do entrevistador, realização das entrevistas, codificação dos questionários, digitação e processamentos dos dados) em todas as unidades hospitalares por 24 horas para checagem e ajustes técnicos da pesquisa.

Em todos os dias durante um ano, janeiro a dezembro de 2010, todas as maternidades dos municípios, exceto aquelas onde ocorreram menos de 100 partos por ano, foram visitadas pelos pesquisadores. Todos os nascimentos vivos ou mortos foram catalogados através de uma ficha de controle de nascimentos. As mães que receberam alta hospitalar antes da entrevista foram entrevistadas no domicílio.

As informações do número de partos ocorridos em cada unidade hospitalar eram retiradas do livro de controle de partos da sala de parto e pré-parto pelo entrevistador ou pelo coordenador de grupo de cada unidade hospitalar que checava se todos os nascimentos do turno anterior haviam sido registrados e se as mães já haviam sido entrevistadas. O cadastramento dos nascimentos era feito por ordem de ocorrência, a partir da hora do nascimento.

A entrevista foi realizada com questionários padronizados com blocos de perguntas aplicados às puérperas nas primeiras 24 horas. Todas as puérperas recebiam informações detalhadas sobre os objetivos do estudo, logo após assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e só assim a entrevista era iniciada. Os entrevistadores foram orientados a ler sempre as questões, ao invés de formulá-las a sua própria maneira, para garantir a uniformidade das perguntas e também não era permitida a entrega do questionário à puérpera para ela própria ler e responder.

Depois de realizada as entrevistas nas unidades hospitalares, os questionários eram encaminhados ao núcleo da pesquisa, em dias também padronizados para digitação e processamento dos dados. O banco de dados foi digitado com dupla entrada para posterior comparação e correção das inconsistências.

O *primeiro seguimento* da coorte ocorreu quando as crianças estavam na faixa de 13 a 32 meses, onde as mães foram convidadas por telefone a comparecerem ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), juntamente com a criança, seguindo todos os procedimentos anteriormente citados para a Coorte de Pré-Natal de São Luís.

4.6 Instrumentos de coleta de dados

Do *Questionário de Entrevista Pré-natal* (ANEXO A) foram usadas as seguintes informações: idade da gestante (em anos), renda familiar (em salários mínimos), escolaridade

da gestante (em anos de estudo), ocupação do chefe da família, classe econômica, peso referido antes da gestação e a altura aferida com um estadiômetro portátil (Alturaexata® Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

O instrumento utilizado para medir classe econômica foram os Critérios de Classificação Econômica Brasil, criado pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas (2012).

Do *Questionário do Nascimento – Mãe* (ANEXO B) foram usadas as seguintes informações: idade materna (em anos), tipo de parto (vaginal ou cesárea), idade gestacional (IG) baseada em ultrassonografia obstétrica (UO), data da última menstruação (DUM) e peso ao nascer, obtido do prontuário médico do recém-nascido e registrado no *Questionário do Nascimento – Recém-Nascido* (ANEXO C).

Do *Questionário do Segundo Ano – Criança* (ANEXO D) foram usadas as seguintes informações: idade da criança (em meses), sexo, cor da pele (referida pela mãe), tempo de aleitamento total, peso, estatura da criança, internação hospitalar desde o nascimento, se a criança frequentava creche, presença de diarreia nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista, uso de medicamentos (antibióticos) e contagem dos marcadores celulares de inflamação (eosinófilos e neutrófilos).

O tempo total de aleitamento materno foi baseado em duas perguntas do questionário: A criança ontem recebeu leite do peito? e Se não, até que idade a criança mamou leite do peito?

O peso da criança foi aferido utilizando-se uma balança digital, com precisão 0,1 kg (Tanita®, Arlington Heights, IL, EUA) e a estatura foi medida com um estadiômetro portátil, com precisão de 0,1 cm (Alturaexata®, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) (WHO, 1995).

O índice antropométrico Índice de Massa Corporal para Idade (IMC/I) foi calculado em escore-z com auxílio do software Anthro versão 3.2.2 (WHO, 2011) que se baseia na atual população de referência da WHO (2006) com vistas a classificação do estado nutricional da criança.

Os dados sobre internação no hospital desde o nascimento foi considerando a questão: a criança foi internada alguma vez desde o nascimento até agora?

A questão referente a creche foi considerando a resposta afirmativa à questão: a criança vai à escolinha ou creche? Considerando a questão norteadora sobre a presença de animal de estimação foi baseada na resposta afirmativa à: desde que a criança nasceu teve ou tem algum animal de estimação (cachorro, gato, passarinho, coelho) em sua casa?

A informação sobre uso de medicamentos, especialmente, os antibióticos, foram obtidos a partir da informação do uso desses medicamentos nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista.

A pergunta norteadora para determinar a presença de diarreia foi: a criança teve diarreia nas últimas duas semanas?

Considerando a disponibilidade no banco de dados, das variáveis de marcação celular da inflamação, contagem de eosinófilos e neutrófilos, que vem sendo associadas com asma em crianças (BRUIJNZEEL; UDDIN; KOENDERMAN, 2015). Os dados de contagem de eosinófilos e neutrófilos foram extraídos dos resultados do hemograma, realizado a partir da coleta de 32 ml de sangue total e armazenado em tubos estéreis à vácuo com EDTA, utilizando-se para tal material estéril e descartável conforme as normas de biossegurança para material biológico. O processamento das amostras sanguíneas foi iniciado, no máximo, após 1 hora da coleta. As alíquotas de soro foram armazenadas em freezer a -80°C . As dosagens bioquímicas foram realizadas com o equipamento Cobas 6000 da Roche Diagnostic, módulos 501 e 601, pelo método de espectrofotometria. Os exames foram realizados nos laboratórios de análises clínica do HUUFMA e HCFMRP.

Variável dependente ou resposta

Foi a variável latente “Sintomas de Asma na Infância” que consistiu em três indicadores: diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado e emergência devido a chiado intenso. As opções de respostas para cada uma dessas questões foram dicotômicas (sim ou não), exceto do número de episódios de chiado, que foram categorizados como: não teve episódios de chiado, menos de três episódios, de três a seis episódios e mais de seis episódios).

Variáveis observadas endógenas/ dependentes

A variável latente SES foi formada pelos mesmos indicadores ou variáveis observadas já descritas para a construção do primeiro artigo.

As variáveis relativas às características demográfica e nutricional materna: a idade usada no modelo como variável categórica (< 20 anos, 20 a 34 anos e ≥ 35 anos), o IMC pré-gestacional foi calculado de acordo com os critérios da WHO (1995), sendo usado como variável numérica contínua.

Em relação à saúde sexual e reprodutiva: tipo de parto foi usada como variável categórica (vaginal ou cesárea) e a variável idade gestacional foi calculada com base nos critérios da DUM e UO e já descritos anteriormente (VERBURGO et al., 2008) e categorizada conforme Spong, 2013.

Quanto às características da criança foram usadas no modelo: peso ao nascer tratado como variável numérica contínua; enquanto o tempo de aleitamento total em meses foi usado como variável numérica discreta.

O índice antropométrico IMC/I foram estabelecidos a partir dos pontos de corte para avaliação do estado nutricional segundo reporte técnico da WHO (2006) e categorizado em: magreza, eutrofia, sobrepeso e obesidade.

As variáveis sobre internação em hospital desde o nascimento, se a criança frequenta creche, presença de animais de estimação e a presença de diarreia foram tratadas como variáveis dicotômicas (não e sim).

Considerando a disponibilidade da variável de marcação celular da inflamação (contagem de eosinófilos e neutrófilos) que vêm sendo associadas com asma em crianças (BRUIJNZEEL; UDDIN; KOENDERMAN, 2015; WEISSLER, 2017), ambas foram utilizadas em associação ao “Sintomas de Asma na Infância” sendo categorizada em tercís: primeiro, segundo e terceiro tercil.

4.3 Construção das variáveis latentes: Análise Fatorial Exploratória e Confirmatória

A AFE é definida como um conjunto de técnicas multivariadas que objetiva encontrar a estrutura subjacente em uma matriz de dados e determinar o número e a natureza das variáveis latentes (fatores) que melhor representam um conjunto de variáveis observadas (BROWN, 2006). Os fatores representam as dimensões latentes (construtos) que resumem ou explicam o conjunto de variáveis observadas (HAIR et al., 2009). Ao analisar a estrutura das inter-relações de um determinado número de variáveis observadas, a AFE define o(s) fator(es) que melhor explica(m) a sua covariância (HAIR et al., 2009). As variáveis observadas “pertencem” a um mesmo fator quando, e se, elas partilham uma variância em comum (são influenciadas pelo mesmo construto subjacente) (BROWN, 2006).

Na análise fatorial confirmatória (AFC) é testado se a estrutura fatorial teórica se adequa aos dados observados, ou seja, parte de uma estrutura fatorial pré-determinada e busca analisar se os dados obtidos são adequados à hipótese testada (HAIR, et al., 2009). Por meio da

AFC, é possível obter índices de adequação entre modelos: aquele que está sendo testado com um modelo teórico, já apresentado anteriormente. Estes índices são apresentados por meio de medidas de ajuste absoluto, que refletem o grau em que o modelo de medida construído é capaz de prever com o menor erro possível a matriz de variância/covariância ou a matriz de correlação utilizada na modelagem (ULLMAN, 2007).

4.4 Modelagem de Equações Estruturais (SEM)

Modelagem de equações estruturais não se trata de apenas uma única técnica estatística, mas de uma gama de procedimentos relacionados. Esse método realiza análise fatorial confirmatória e estima uma série de equações de regressão múltipla. A função principal é a especificação e estimação de modelos de relações lineares entre variáveis. Essas variáveis podem ser tanto observadas (ou indicadores) quanto latentes (construídas). As variáveis latentes são construtos hipotéticos que não podem ser mensurados diretamente. Em modelagem de equações estruturais os construtos são normalmente representados por múltiplas variáveis observadas que servem como indicadores dos construtos. Assim, o modelo é um suposto padrão de relações lineares diretas e indiretas entre um conjunto de variáveis observadas e latentes (MACCALUM; AUSTIN, 2000; KLINE, 2011).

A vantagem da utilização da modelagem de equações estruturais reside no fato de que esta técnica estatística fornece um método direto para lidar com múltiplas relações de dependência, simultaneamente, e consegue representar conceitos não observados nessas relações, explicando o erro de mensuração no processo de estimação. A modelagem estima uma série de equações de regressão múltipla separadas, mas dependentes entre si, baseadas no modelo estrutural proposto pelo pesquisador (HAIR et al., 2009).

4.5 Modelo Teórico Proposto para o Artigo 1

A SES seria um determinante mais distal (variável exógena) exercendo os seus efeitos sobre o desenvolvimento de “Sintomas de Asma na Infância” (LODGE et al., 2015) e nas demais variáveis dependentes do modelo.

A idade materna teria efeito sobre IMC pré-gestacional (DREHMER et al., 2010); o qual também teria efeito na asma (FORNO et al., 2014). As infecções respiratórias maternas podem estar associadas a “Sintomas de Asma na Infância” (NOUTSIOS; FLOROS, 2014). O tabagismo na gestação poderia ter efeito na asma (VARDAVAS et al., 2016) e também poderia

resultar em menor peso ao nascer (BPN) (SMITH et al., 2015) que por sua vez também estaria associado à asma (XU et al., 2014).

O consumo de refrigerante e *junk food* teriam efeito na pressão arterial (SCHOENAKER et al., 2014; CHEUNGPASITPORN et al., 2015) e no diabetes (LANGSETMO et al., 2016).

A hipertensão e o diabetes na gestação, por sua vez, poderiam determinar a necessidade de cesárea; a qual tem sido associada à asma (THAVAGNANAM et al., 2008; HYDE et al., 2011). A relação cesárea com a asma, também poderia ser via desfechos perinatais adversos que também têm sido associados à asma, como baixo peso ao nascer (BPN) (XU et al., 2014) e o nascimento pré-termo (NPT) (SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT, 2014; MEBRAHTU et al., 2015).

As meninas têm um menor risco de asma e raça negra está associada ao aumento do risco de asma (MILLIGAN; MATSUI; SHARMA, 2016; VO, 2016). As infecções respiratórias da criança durante o primeiro ano de vida podem estar associadas a "Sintomas da Asma na Infância" (NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

No entanto, a amamentação exclusiva poderia ter um efeito protetor na asma em crianças (NOUTSIOS; FLOROS, 2014); enquanto o maior IMC em crianças, também, tem sido associado à asma (SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT, 2014; MEBRAHTU et al., 2015).

Os estímulos ambientais na primeira infância (piso revestido de carpete, animais de estimação e mofo/bolor) e exposição ao tabagismo passivo, vêm sendo associados a "Sintomas de Asma na Infância" (HERR et al, 2012; NOUTSIOS; FLOROS, 2014; VARDAVAS et al., 2016).

4.6 Processamento e Análise Estatística do Artigo 1

Devido à ocorrência de perdas de seguimento no estudo, todas as variáveis foram comparadas entre as crianças que compareceram para o segundo seguimento e as que não compareceram, por meio do teste qui-quadrado. Após essa análise, identificou-se que as crianças que nasceram com menor idade gestacional compareceram menos no segundo seguimento ($p= 0.009$). Em virtude disso, realizou-se a ponderação da amostra, calculando-se a probabilidade da criança ter comparecido ao segundo seguimento em função da idade gestacional, através de um modelo de regressão logística. Em seguida, calculou-se o inverso desta probabilidade de seleção e esta variável foi utilizada para ponderar as estimativas na SEM.

Variável latente “Sintomas de Asma na Infância”

A variável latente “Sintomas de Asma na Infância” consistiu em quatro indicadores: diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado, emergência devido a chiado intenso e diagnóstico médico de rinite. As opções de respostas para cada uma dessas questões foram dicotômicas (sim ou não), exceto do número de episódios de chiado, que foram categorizados como: não teve episódios de chiado, menos de 3 episódios, de 3 a 6 episódios e mais de 6 episódios). Esses indicadores foram selecionados com base nas cargas convergentes (> 0.50) (KLINE, 2016) que formaram essa variável em análise fatorial exploratória (AFE). Posteriormente, essa variável teve sua validade avaliada por meio de análise fatorial confirmatória (AFC), utilizando-se o software Mplus versão 7.0, adotando-se as seguintes estimativas: a) o p-valor maior que 0.05 no teste do chi-quadrado (χ^2) (KLINE, 2016); b) $p < 0.08$ e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0.08 para o Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA); c) Comparative Fit Index (CFI) e Tucker-Lewis Index (TLI) valores maiores que 0.95 e d) valor menores que 1 para Weighted Root Mean Square Residual (WRSM) (KLINE, 2016). O comando modindices foi usado para calcular possíveis índices de modificação e, assim, identificar novos caminhos que poderiam melhorar o ajuste do modelo (WANG; WANG, 2012).

4.7 Modelo Teórico Proposto para o Artigo 2

No modelo teórico (Figura 2), a SES seria um determinante mais distal (variável exógena), exercendo seus efeitos sobre o desenvolvimento do desfecho “Sintomas de Asma na Infância” (CASTRO-RODRIGUEZ et al. 2016; LODGE et al., 2015;) e sobre as demais variáveis dependentes do modelo.

A idade materna teria efeito sobre IMC pré-gestacional (DREHMER et al., 2010), o qual teria efeito tanto no tipo de parto como na asma (THAVAGNANAM et al., 2008; HYDE et al., 2012; FORNO et al., 2014). Um desequilíbrio no estabelecimento do microbiota intestinal também está ligado ao aumento de peso corporal (MUNYAKA et al., 2012) que poderia ser advinda pelo uso de fórmulas infantis (LY et al., 2011; LODGE et al., 2015) ou pelo uso de antibióticos (TRASANDE et al., 2013; BAILEY et al., 2014).

O uso de antibióticos no nascimento (PENDERS et al., 2006; TANAKA et al., 2009) ou mesmo na infância (YAMAMOTO-HANADA et al., 2017) pode reduzir

drasticamente a diversidade da microbiota (PENDERS et al., 2006; TANAKA et al., 2009), aumentando a incidência de asma (YAMAMOTO-HANADA et al., 2017).

Porém, o tempo de amamentação teria efeito de proteção tanto no excesso de peso na criança (VICTORA et al., 2016), quanto na asma (LODGE et al., 2015). Assim como, exposição a ambientes de fazenda durante o primeiro ano de vida (PARSONS et al., 2017; STEIN et al., 2016) e a presença de animais de estimação (NOUTSIOS; FLOROS, 2014).

Quadros de diarreia, podem refletir a disfunção intestinal, especialmente relacionados à microbiota intestinal (FAGHERAZZI et al., 2016) e foi aqui proposta como um fator associado ao “Sintomas de Asma na Infância”.

4.8 Processamento e Análise Estatística do Artigo 2

As perdas da amostra do estudo foram analisadas pelo teste de qui-quadrado, sendo comparadas as variáveis: idade materna, escolaridade materna, ocupação do chefe da família, renda familiar, classe econômica, IMC pré-gestacional, tipo de parto e idade gestacional entre as crianças que compareceram para o segundo seguimento e as que não compareceram. Identificou-se que filhos de mães com maior idade ($p = 0.014$), com maior escolaridade ($p < 0.001$), que tinham alguma ocupação ($p < 0.001$), de maior renda ($p < 0.001$), de maior classe econômica ($p = 0.007$) e obesas ($p < 0.001$) compareceram menos no segundo seguimento, sendo a amostra final do estudo ponderada para o inverso da probabilidade da seleção para essas variáveis. Essa ponderação das estimativas das perdas do seguimento foi usada nas análises por modelagem de equações estruturais.

Variável latente “Sintomas de Asma na Infância”

A variável latente “Sintomas de Asma na Infância” foi formada, por três indicadores (diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado e emergência médica devido chiado intenso), baseando-se nas cargas convergentes ($> 0,50$) que formaram essa variável em análise fatorial exploratória (AFE) (KLINE, 2016). Posteriormente validada por meio de análise fatorial confirmatória (AFC), utilizando-se o software Mplus versão 7.0 e adotando-se as mesmas estimativas utilizadas para validar a variável latente do artigo 1 e anteriormente já citadas.

Modelagem de equações estruturais (SEM)

Na SEM foi utilizado o método de estimação dos mínimos quadrados (Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted – WLSMV), empregado para variáveis observadas categóricas e robusto para não normalidade. A parametrização THETA controlou as diferenças de variâncias residuais (MUTHÉN; MUTHÉN, 2010). Para determinar se o modelo apresentou bom ajuste, consideraram-se as mesmas estimativas já descritas anteriormente para AFC (KLINE, 2016; WANG; WANG, 2012). O qui-quadrado, graus de liberdade e p-valor foram avaliados, porém não foram adotados como parâmetros para o ajuste do modelo, devido sua sensibilidade ao tamanho da amostra (BYRNE, 2012).

Para obter sugestões de alterações das hipóteses iniciais, o comando modindices, também, foi utilizado. Quando as modificações propostas foram consideradas plausíveis do ponto de vista teórico, um novo modelo foi elaborado e analisado, caso o valor do índice de modificação fosse superior a 10 (WANG; WANG, 2012). Foram estimados efeitos totais, diretos e indiretos das variáveis observadas e das variáveis latentes no desfecho, considerando-se haver efeito quando $p < 0,05$.

4.9 Aspectos Éticos

O projeto atende aos critérios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CSN/196) e de suas complementares. Os entrevistados foram convidados a participar da pesquisa. Ao concordarem, assinaram o TCLE (ANEXO E e F). Foi facultada a desistência sem qualquer prejuízo para o entrevistado e sua família em qualquer etapa da pesquisa. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUUFMA) sob parecer substanciado nº 223/2009, protocolo: 4771/2008-30 (ANEXO G) e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo ofício nº 4116/2008 (ANEXO H).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

FATORES ASSOCIADOS AOS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA E “SINTOMAS DE ASMA NA INFÂNCIA”: COORTE BRISA, BRASIL

(THE FIRST 1000 DAYS OF LIFE FACTORS ASSOCIATED WITH “CHILDHOOD ASTHMA SYMPTOMS”: BRISA COHORT, BRAZIL)

(Publicado na Scientific Reports - Nature. Fator de impacto: 4.259. Qualis: A1)

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN The First 1000 Days of Life Factors Associated with "Childhood Asthma Symptoms": Brisa Cohort, Brazil

Received: 1 June 2017

Accepted: 8 November 2017

Published online: 22 November 2017

Joelma Ximenes Prado Teixeira Nascimento¹, Cecília Claudia Costa Ribeiro^{1,2,3}, Rosângela Fernandes Lucena Batista¹, Maria Teresa Seabra Soares de Britto Alves¹, Vanda Maria Ferreira Simões¹, Luana Lopes Padilha¹, Viviana Cunha Cardoso¹, Elcio Oliveira Viana¹, Heloisa Bettiol¹, Marco Antonio Barbieri¹ & Antônio Augusto Moura De Silva¹

This prospective study used data from the BRISA Cohort, São Luís, Brazil ($n = 1140$) and analyzed associations between environmental factors up to the first 1000 days of life and "Childhood Asthma Symptoms". "Childhood Asthma Symptoms" was a latent variable based on the number of wheezing episodes, emergency care visit due to wheezing, diagnosis of asthma and diagnosis of rhinitis. A theoretical model that included prenatal factors (socioeconomic status, pregestational body mass index-BMI, soft drink and junk food consumption), birth factors (gestational age, smoking and diseases during pregnancy, birth weight and type of delivery), first year of life factors (breastfeeding, environmental aeroallergens and respiratory diseases) and BMI z-score in the second year of life, was analyzed by structural equation modeling. High pregestational BMI, high soft drink consumption, cesarean section without labor, chill in the first three months of life, carpeted floor and child's exposure to tobacco were associated with higher values of "Childhood Asthma Symptoms". In contrast, high birth weight, breastfeeding and infant's age were associated with lower values of "Childhood Asthma Symptoms". These findings support the hypothesis that environmental factors that are present before conception and up to the first 1000 days of life are associated with asthma.

Asthma is the most prevalent nontransmissible chronic disease during childhood and is characterized by recurrent episodes of wheezing and shortness of breath that vary in frequency and severity among individuals (www.who.int)¹. In children, asthma is a complex syndrome². To date, the mechanisms involved in the etiology of asthma have not been completely elucidated^{3,4}. However, the first 1000 days of life appear to have a strong influence on foetal programming and epigenetic regulation, thereby increasing the predisposition of children to many chronic diseases, including asthma⁵.

Accumulating evidence has indicated that epigenetic mechanisms contribute to the aetiology of asthma in children, and asthma can start early in the intrauterine life⁶. In addition, maternal exposures such as smoking during pregnancy⁷ and a high maternal pregestational body mass index (BMI)⁸ have consistently been associated with childhood asthma. At birth, other factors such as caesarian section^{9,10}, especially pre-labour caesarian section¹⁰, low birth weight (LBW)¹¹, and preterm birth (PTB)¹² are also associated with a higher risk of childhood asthma. In the postnatal period, environmental stimuli including child's exposure to tobacco and respiratory diseases at first year^{13,14}, childhood obesity or rapid weight gain in early life have also been associated with childhood asthma^{15,16}. Conversely, exclusive breastfeeding has been identified as a protective factor against asthma¹⁷.

In studies that have investigated environmental factors associated with childhood asthma, a traditional multiple regression approach has frequently been used, analyzing asthma as a dichotomous variable⁸⁻¹⁴. However, asthma in preschool children is a condition of difficult diagnosis¹⁸. In the present study, "Childhood Asthma

¹Federal University of Maranhão, Public Health Department, São Luís, Maranhão, Brazil. ²Federal University of Maranhão, Dentistry Department, São Luís, Maranhão, Brazil. ³Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo University, Department of Puericulture and Pediatrics, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. Correspondence and requests for materials should be addressed to C.C.C.R. (email: cecilia_ribeiro@hotmail.com)

Symptoms" was a continuous latent variable, deduced from the observed correlations among four clinical indicators: wheezing episodes, medical emergency visit due to intense wheezing, medical diagnosis of asthma and medical diagnosis of rhinitis. These indicators individually do not measure asthma well, but by using them together measurement error is reduced¹³.

The association between early life factors and "Childhood Asthma Symptoms" involves complex relationships of multicausality and temporality between variables, which can be better evaluated through structural equation modeling (SEM). Through this method, it is also possible to test direct and indirect effects (mediation). Even if well-known risk factors for asthma have been studied, the structural equation modeling (SEM) approach allowed us to explore simultaneously direct and indirect effects of different variables at different stages of the life cycle (prenatal, birth and early life factors) in association with "Childhood Asthma Symptoms". In the present study we tested the hypothesis of the association between prenatal, birth and postnatal factors with "Childhood Asthma Symptoms" in the first 1000 days of life. Thus, the objective of this prospective study was to analyze environmental factors during the prenatal period and the first 1000 days of life associated with "Childhood Asthma Symptoms" by using SEM.

Results

The characteristics of the pregnant women and children of the São Luis BRISA cohort are listed in Tables 1 and 2. Figure 1 presents the flow diagram of the BRISA cohort (2010–2013).

The confirmatory factor analysis (CFA) model that tested the "Childhood Asthma Symptoms" construct validity showed a good fit. A pathway starting from wheezing and progressing towards medical emergency care visit due to intense wheezing (modification index 61.905) was incorporated into the construct and later analyzed by SEM. Validation results for the "Childhood Asthma Symptoms" latent variable are listed in Table 3.

The initial proposed theoretical model did not show a good fit according to the Tucker-Lewis Index - TLI indicator (0.889), which would be desirable to be greater than $> 0.95^{14}$; and also according to the Weighted Root Mean Square Residual - WRMR indicator (1.147), which ideally should be lower than one (< 1)¹⁵. Then, we followed the modification index suggestion. The higher modification index suggested (value = 108.879) was to include a pathway starting from maternal age towards the junk food variable. This modification originated the final model, which had a good fit according to the TLI indicator (0.951) and the WRMR indicator (0.914) (Table 3). In the final model, each indicator of the Socioeconomic Status (SES) and the "Childhood Asthma Symptoms" constructs had factor loadings greater than 0.5 and all the indicators of these constructs had significant *p*-values (Table 4).

A higher pregestational BMI (Standardized Coefficient - SC = 0.121; *p* = 0.032), caesarean section without labor (SC = 0.136; *p* = 0.046), high soft drink consumption during pregnancy (SC = 0.122; *p* = 0.044), chill in the first three months of life (SC = 0.311; *p* < 0.001), carpet covered floor (SC = 0.142; *p* = 0.023) and child's exposure to tobacco (SC = 0.198; *p* = 0.027) were associated with higher values of "Childhood Asthma Symptoms" (Table 5).

Exclusive breastfeeding for six months also had a negative total effect (SC = -0.134; *p* = 0.038) (Table 5); and also an indirect effect via reducing chill in the first three months of life (SC = -0.035; *p* = 0.047) resulting in lower "Childhood Asthma Symptoms" values.

Gestational age also had a negative indirect effect on the "Childhood Asthma Symptoms", with this effect being mediated by birth weight (SC = -0.111; *p* = 0.025).

Hospitalization due to respiratory tract problems up to the first year of life (otitis, tonsillitis, pneumonia and pharyngitis) was correlated to higher values of "Childhood Asthma Symptoms" (SC = 0.689; *p* < 0.001).

A correlation was also observed between maternal smoking during pregnancy and child's exposure to tobacco (SC = 0.290; *p* < 0.001).

Discussion

The continuous latent variable "Childhood Asthma Symptoms" was based on four indicators, and all had factor loadings greater than 0.5. The CFA model showed good fit indices, indicating that this construct adequately represents what it proposes to measure. Here we used a latent variable, a variable that was derived indirectly based on the observed correlations between the variables number of wheezing episodes, emergency care visit due to intense wheezing, medical diagnosis of asthma and medical diagnosis of rhinitis, to measure "Childhood Asthma Symptoms". By using a latent variable, it is possible to reduce measurement error^{13,16}. Because asthma is difficult to measure, we used "Childhood Asthma Symptoms" based on symptoms commonly associated with asthma as a latent variable¹⁷. By using a latent variable, it was also possible to reduce the probability of type II error (false negative) in the associations between the first 1000 days of life factors and "Childhood Asthma Symptoms"¹⁸.

The "Childhood Asthma Symptoms" construct also included indicators of asthma that encompassed allergic rhinitis in children, as suggested by the orientation of the convergent loadings observed in the exploratory factor analysis (EFA) and the CFA. These data support the hypothesis that a "unified allergic airway"¹⁹ is involved in these two diseases. Correspondingly, epidemiological evidence has shown a strong relationship between allergic rhinitis and asthma^{13,20} thereby suggesting that these two conditions share common pathophysiology aspects¹⁸.

A high pregestational BMI, high soft drink consumption during pregnancy, caesarean section without labor, chill in the first three months of life, carpet covered floor and child's exposure to tobacco were associated with higher "Childhood Asthma Symptoms" values. In contrast, high birth weight and infant's age were associated with lower "Childhood Asthma Symptoms" values. Exclusive breastfeeding for six months had a negative effect on "Childhood Asthma Symptoms" values, and also an indirect effect via reducing chill in the first three months of life.

Variables	n	%
Maternal schooling (years)		
0–4	17	1.5
5–8	114	10.0
9–11	878	77.0
≥12	127	11.1
Missing*	4	0.4
Occupation of the family head		
Unskilled manual	308	27.0
Semi-skilled manual	463	40.6
Skilled manual	51	4.5
Office functions	162	14.2
Higher level professional	58	5.1
Administrative/manager/director/owner	37	3.2
Missing*	61	5.4
Family income (minimum wage)^b		
<1	12	1.1
1 and <3	527	46.2
3 and <5	362	31.8
≥5	208	18.2
Missing*	31	2.7
Economic class^c		
D–E (poorest)	172	15.1
C	746	65.4
A–B (wealthiest)	170	14.9
Missing*	52	4.6
Soft drink consumption (artificial)		
1 st (no consumption)	492	43.2
2 nd (once a week)	284	24.9
3 rd (two or more times a week)	357	31.3
Missing*	7	0.6
Junk food consumption (artificial)		
1 st (up to once a week)	544	47.7
2 nd (once or twice per week)	336	29.5
3 rd (two or more times a week)	250	22.7
Missing*	1	0.1
Smoking status during the current pregnancy		
Non-smoker	1189	107.3
Smoker	28	2.5
Missing*	3	0.3
Hypertension during the current pregnancy		
No	948	83.2
Yes	189	16.6
Missing*	3	0.3
Diabetes during the current pregnancy		
No	1183	106.8
Yes	33	2.9
Missing*	4	0.3
Respiratory diseases during the current pregnancy		
No	1066	96.2
Yes	39	3.4
Missing*	5	0.4
Type of delivery		
Vaginal	966	86.6
Caesarian section with labour	318	27.9
Caesarian section without labour	253	22.2
Missing*	3	0.3
Continued		

Variation	n	%
Gestational age (weeks)		
Preterm (< 37)	50	5.1
Early term (37–38)	222	22.5
Full term and late term (39–41)	792	79.5
Post-term (> 42)	64	6.6
Missing*	3	0.3
Total	1148	100.0

Table 1. Sociodemographic and economic characteristics, life and nutritional habits, and reproductive health of women of the BRISA prenatal cohort, São Luis, Brazil, 2010–2013. *The SES variable latent for the São Luis BRISA cohort was validated in a previous study¹⁹. †Monthly family income based on the monthly Brazilian minimum wage (approximately US\$ 290.00 in 2010), categorized as: < 1, > 1 and < 3, 3– and < 5, and ≥ 5. ‡Economic class according to the Criteria of Economic Classification – Brazil²⁰. * Values not available. Mean maternal age: 26.12 years/standard deviation ± 5.58. Mean maternal pregestational BMI: 23.08 kg/m²/standard deviation ± 3.98.

A higher maternal pregestational BMI value was one of the factors identified as being associated with increased values of “Childhood Asthma Symptoms”. This result supports the data of a meta-analysis that showed an association between elevated pregestational BMI and a high risk of childhood asthma/wheezing⁶. Birth by caesarean section without labour was also associated with “Childhood Asthma Symptoms” in the present study. In other studies that used standard multiple regression models, a positive association between caesarean section delivery, especially caesarean section without labour²¹, and childhood asthma was observed^{6–14}. Various mechanisms have been proposed to explain this association: a) colonization of a baby’s intestinal tract with bacteria may be affected by a caesarean delivery and this could influence the future risk of childhood asthma⁶; b) the absence of a hormonal response to delivery involving cortisol and catecholamine among other hormones could lead to a reduction in the immunological response of infants, thereby increasing the future risk of asthma²²; and c) caesarean sections could potentially result in a higher risk of respiratory distress syndrome and transient tachypnea in neonates¹⁹, as these are both risk factors for asthma²³.

Meta-analysis results have also shown that preterm birth significantly increases the risk of childhood asthma²⁴. While traditional multiple regression models were previously employed, our data was analyzed by SEM. In our study, a higher GA was indirectly associated with lower “Childhood Asthma Symptoms” values, which was almost completely mediated by birth weight. In addition, a higher birth weight was associated with lower “Childhood Asthma Symptoms” values. Therefore, the results of the present study support the findings of a previous meta-analysis in which low birth weight was found to significantly increase the risk of childhood asthma²⁵.

The present data did not show an association between junk food consumption during pregnancy and “Childhood Asthma Symptoms”. However, a higher tertile of soft drink consumption during the prenatal period was associated with higher “Childhood Asthma Symptoms” values. The sugar added to soft drinks may explain this association. In a study of 53 countries, an association between per capita sugar consumption during the perinatal period and subsequent risk of severe asthma symptoms in children was observed²⁶. It is also possible that non-sugar ingredients contributed to the observed association between soft drinks and “Childhood Asthma Symptoms” in the present study. In another cohort study, consumption of artificially sweetened soft drinks during pregnancy was associated with childhood asthma²⁷.

It is possible that nutritional variables during the first 1000 days of life influence epigenetic regulatory mechanisms and this can lead to a predisposition towards many nontransmissible chronic diseases, including asthma⁶. For example, foetal exposure to certain feeding patterns has been shown to induce a proinflammatory milieu that has the potential to affect foetal immunity and pulmonary development, thereby affecting the onset of childhood asthma⁶.

Maternal infection variables were not associated with “Childhood Asthma Symptoms” in our study, possibly because serious infections in pregnancy were not frequently reported (only 3.4% of pregnant women - n = 39 - reported pneumonia) and other non-serious airways infections may have been underreported by pregnant women. However, regarding child’s respiratory infections, chill in the first three months of life was associated with higher “Childhood Asthma Symptoms” values and hospitalization due to respiratory tract problems up to the first year of life (pneumonia, otitis, tonsillitis, pharyngitis, influenza and sinusitis) was correlated to higher values of “Childhood Asthma Symptoms”. It is possible that some of the reports of wheezing are consequences of infectious conditions, for example, respiratory syncytial virus (RSV). It is well documented that RSV is the most common trigger of bronchiolitis and that rhinovirus is the biological agent which is mainly associated with childhood asthma²⁴. Thus, children’s infections may even result in lifelong asthma.

In our study, post-birth environmental stimuli (carpet covered floor, pets and mold/mildew) were associated to higher “Childhood Asthma Symptoms” values. In agreement with our results, exposure to allergens in early childhood has been implicated in asthma pathogenesis in children¹⁴ and birth cohort results have also shown that carpet covered floor in the child’s bedroom is associated with greater prevalence of wheezing in childhood²¹.

Also in relation to post-birth environmental aeroallergens, our data showed that child’s exposure to tobacco was associated to higher “Childhood Asthma Symptoms” values. Passive exposure to smoking in the postnatal period has been showed to increase the risk of asthma in early childhood⁷. However, different from what was

Variable	n	%
Sex		
Male	571	50.1
Female	564	49.5
Missing*	5	0.4
Skin color		
White	312	27.4
Others**	746	65.4
Black	80	7.0
Missing*	2	0.2
Exclusive breastfeeding (months)		
<6	903	44.1
≥6	616	54.1
Missing*	21	1.8
Chill in the first three months of life		
No	834	73.2
Yes	302	26.5
Missing*	4	0.3
Hospitalization due to respiratory tract problems up to the first year of life		
No	948	83.2
Yes	77	6.8
Missing*	115	10.0
Medical diagnosis of asthma		
No	1338	87.2
Yes	32	2.8
Number of wheezing episodes		
0	802	70.3
<3	256	22.5
3-6	52	4.6
>6	20	1.8
Missing*	10	0.8
Medical emergency care vital due to intense wheezing		
No	876	85.6
Yes	139	13.9
Missing*	5	0.5
Medical diagnosis of rhinitis		
No	1062	93.2
Yes	73	6.4
Missing*	5	0.4
Presence of pet at home		
No	645	56.6
Yes	486	42.6
Missing*	9	0.8
Carpet covered floor		
No	953	83.6
Yes	183	15.1
Missing*	4	0.3
Exposure to mold/mildew		
No	968	84.9
Yes	162	14.2
Missing*	10	0.9
Child's exposure to tobacco		
No	791	69.4
Yes	183	16.9
Missing*	156	13.7
Total	1140	100.00

Table 2. Demographic, nutritional, and health characteristics of the children of the BRISA prenatal cohort, São Luís, Brazil, 2010–2013. * Values not available. ** Included: mulatto/half-breed/brown (miscegenation of black and white Brazilians) plus a minority of oriental (n = 12). Mean infant's age: 15.89 months/standard deviation ± 2.06. Mean infant's birth weight: 3.27 grams/standard deviation ± 0.48. Mean child's BMI z-score: 0.62/standard deviation ± 1.27.



Figure 1. Flow diagram of the BRISA prenatal cohort, São Luis, Brazil.

expected¹⁸, maternal smoking during pregnancy was not associated with higher values of “Childhood Asthma Symptoms”. This could be explained by the lower maternal smoking rate in the present study (2.6%), compared to Brazilian national¹⁹ data (9.6%) and US population-data²⁰ (12%); furthermore, a lower smoking rate has been showed in the city of São Luis compared to other Brazilian cities²⁰. Additionally, our data also showed a correlation between maternal smoking during pregnancy and child’s exposure to tobacco.

Children who were exclusively breastfed for six months had lower “Childhood Asthma Symptoms” values, mediated by chill in the first three months of life. It is well established that infant breastfeeding is strongly associated with lower risks of respiratory illnesses in later childhood and adolescence. A systematic review showed that breastfeeding is a protective factor against childhood asthma²¹. Nursing provides exposure to maternal antibodies and favors the production of anti-inflammatory cytokines that appear to protect children against asthma²².

During the second year of life, no effect of BMI z-scores on “Childhood Asthma Symptoms” was observed. Previously, systematic reviews demonstrated that overweight or obesity appeared not to be associated with an increased risk of childhood asthma²³. However, the causal pathway and temporal aspects of this relationship remain to be elucidated, and also warrant more in-depth epidemiological investigations²³. Adjustment in our model for variables that precede childhood BMI (e.g., pregestational BMI, consumption of soft drinks during pregnancy, caesarian section without labour, and birth weight) may account for the absence of an observed association between BMI z-scores and “Childhood Asthma Symptoms” in contrast with the results of previous studies^{23,24}.

There were three significant strengths of the current prospective study. One, data were collected at three distinct time points: during the intrauterine period, following birth, and at the second year of life. Thus, a temporal analysis of independent variables in regard to asthma was performed. Second, the latent variable “Childhood

Indices model fit	Initial CFA ^a	Final CFA ^b	Initial SEM model ^c	Final SEM model ^d
χ^2	33.541	0.471	411.490	432.936
Degrees of freedom	2	1	364	318
p-value χ^2	0.0051	0.4936	< 0.001	< 0.001
RMSEA ^e	0.061	< 0.001	0.056	0.018
90% CI ^f	0.028–0.090	0.000–0.069	0.032–0.041	0.013–0.022
p-value	0.253	0.851	1.000	1.000
CFI ^g	0.995	1.000	0.928	0.960
TLI ^h	0.985	1.002	0.889	0.951
SRMR ⁱ	0.092	0.089	—	—
WRSM ^j	—	—	1.147	0.914

Table 3. Fit indices for the initial and final confirmatory factor analysis models and the initial and final structural equation models, São Luis, Brazil, 2010–2013. ^aConfirmatory factor analysis (CFA) of the “Childhood Asthma Symptoms”. ^bCFA of the “Childhood Asthma Symptoms”. ^cInitial theoretical model proposed. ^dFinal model analyzed by SEM. ^eChi-square test. ^fRMSEA: root mean square error of approximation. ^gCI: confidence interval. ^hCFI: comparative fit index. ⁱTLI: Tucker Lewis index. ^jSRMR: standardized root mean square residual. ^kWRSM: weighted root mean square residual.

Latent variable	Factor loadings	Standard error	p-value
Socioeconomic Status (SES)			
Family income	0.727	0.031	< 0.001
Maternal schooling (years)	0.543	0.035	< 0.001
Occupation of the family head	0.548	0.030	< 0.001
Economic class	0.793	0.032	< 0.001
“Childhood Asthma Symptoms”			
Number of wheezing episodes	0.545	0.062	< 0.001
Medical emergency visit due to intense wheezing	0.792	0.067	< 0.001
Medical diagnosis of asthma	0.733	0.085	< 0.001
Medical diagnosis of rhinitis	0.624	0.074	< 0.001

Table 4. Factor loadings, standard errors and p-values of the indicators of the latent variables Socioeconomic Status and “Childhood Asthma Symptoms”, São Luis, Brazil, 2010–2013.

Asthma Symptoms” encompassed four indicators, and measurement errors in the determination of asthma were minimized. Third, SEM was used to evaluate the associations.

Among the limitations of the present study we point out the use of a convenience sample in the BRISA Prenatal Cohort, due to the difficulty of obtaining a random sample representative of the population of pregnant women in São Luis, Brazil. To analyze the representativeness of our data with relation to the general population, we compared the frequencies of some variables in our sample (the BRISA Prenatal Cohort) with the random sample of “the BRISA Birth Cohort”²², a population-based study that was conducted during the same period in the city of São Luis, by the chi-square test. We observed that only the intermediate categories of maternal schooling were different in the two cohorts (5 to 8 years of study and 9 to 11 years of study), showing that in our sample the pregnant women were slightly better educated compared to the population-based sample. However, the frequencies of the other variables, i.e. smoking during pregnancy, gestational age and birth weight did not differ in the two cohorts, reinforcing the external validity of our data.

In the present study we did not perform allergy tests. Although they would be desirable and would allow better characterization of the sample with relation to the allergic status of the children, considerations about their costs due to the high sample size, and their accuracy in the first years of life²⁴ weighed more on the choice.

Conclusions

High pregestational BMI, high soft drink consumption during pregnancy, and cesarean section without labor, chill in the first three months of life, carpet covered floor, and child’s exposure to tobacco were factors associated with higher “Childhood Asthma Symptoms” values. In contrast, high birth weight, exclusive breastfeeding for six months and infant’s age were associated with lower “Childhood Asthma Symptoms” values. These findings highlight that asthma prevention for children might start before conception. Moreover, guidelines for healthy eating habits might be included in obstetrical practice along with an emphasis on the need to reduce cesarean section rates without medical indication and the importance of exclusive breastfeeding for six months for the prevention of asthma and respiratory diseases in the first year of life. The repercussions of these guidelines might not only improve the health of mother and child, but might also have a lifelong impact as a result of a reduced incidence of asthma.

"Childhood Asthma Symptoms"	Total Effects			Direct Effects		
	Standardized coefficient	Standard error	p-value	Standardized coefficient	Standard error	p-value
Socioeconomic Status	-0.035	0.063	0.573	-0.030	0.057	0.695
Mother's age at delivery	0.042	0.052	0.419	0.030	0.075	0.687
Soft drink consumption	0.122	0.041	0.004	0.137	0.062	0.028
Junk food intake	0.022	0.063	0.729	-0.011	0.079	0.863
Gestational BMI	0.121	0.057	0.032	0.127	0.062	0.041
Maternal smoking during pregnancy	0.059	0.131	0.653	0.049	0.165	0.767
Hypertension during gestation	-0.075	0.095	0.429	0.001	0.101	0.995
Gestational diabetes	-0.002	0.148	0.987	-0.034	0.168	0.837
Respiratory disease during pregnancy	0.096	0.145	0.510	0.096	0.145	0.510
Type of delivery	0.136	0.048	0.006	0.146	0.070	0.038
Gestational age (weeks)	-0.095	0.070	0.174	0.020	0.105	0.848
Birth weight	-0.207	0.044	0.028	-0.210	0.063	0.024
Exclusive breastfeeding for six months	-0.134	0.045	0.008	-0.099	0.064	0.126
Chill in the first three months of life	0.311	0.066	<0.001	0.311	0.066	<0.001
Presence of pet at home	-0.081	0.064	0.206	-0.081	0.064	0.206
Carpet covered floor	0.142	0.063	0.023	0.142	0.063	0.023
Exposure to mold/mildew	0.054	0.077	0.482	0.054	0.077	0.482
Child's exposure to tobacco	0.198	0.090	0.027	0.203	0.095	0.030
Child's BMI z-score	0.032	0.065	0.625	0.032	0.065	0.625
Infant's age	-0.141	0.051	0.006	-0.143	0.052	0.006
Skin color	-0.070	0.051	0.173	-0.070	0.051	0.173
Sex	-0.081	0.052	0.119	-0.082	0.052	0.115

Table 5. Standardized coefficients, standard errors, and p-values for the total and direct effects of the structural equation model up to the first 1000 days of life factors and "Childhood Asthma Symptoms". São Luís, Brazil, 2010–2013. BMI: body mass index. *The latent variable "Childhood Asthma Symptoms" was defined by the number of wheezing episodes, emergency care visit due to intense wheezing, medical diagnosis of asthma, and medical diagnosis of rhinitis.

Methods

Study design. This was a prospective cohort study 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"²⁷. In this analysis we used data available from São Luís, a city located in the northeast region of Brazil²⁸.

Participants and sample. This prenatal cohort consisted of a convenience sample due to the difficulty in obtaining a random sample representative of the population of pregnant women in São Luís, Brazil. Thus, pregnant women attending prenatal outpatient clinics, public, or private hospitals of São Luís were invited to participate in this study. Inclusion criteria were: completion of a first ultrasound exam at less than 20 weeks of gestational age (GA) and an intent to give birth at one of the maternity hospitals in the municipality where the prenatal interview was held. Only women with singleton pregnancies were included.

Data collection. A prenatal questionnaire was used to collect the following baseline information: maternal age (years), monthly family income (multiples of the minimum wage), maternal schooling (years of study), occupation of the family head, economic class according to the Criterion of Economic Classification Brazil (A–E being the wealthiest, C, D–E being the poorest)²⁹, soft drink consumption, junk food intake, reported weight before pregnancy, and measured height³¹.

Soft drink consumption during pregnancy was determined based on two questions: 1) "On how many days of the week do you consume soft drinks?" and 2) "How many times a day do you ingest soft drinks?". Junk food intake was determined based on the Block scoring system³² that considered the consumption of hamburgers, cheeseburgers, ham and cheese hot sandwiches, sausages, hot dogs, salame, ham, baloney, cold cuts, french fries, packaged snacks, and popcorn.

The initial birth questionnaire was reviewed at the first follow-up at birth to obtain the most accurate information regarding: maternal age (years), smoking during pregnancy, self-reported diabetes, hypertension based on medical diagnosis and respiratory diseases during pregnancy: bronchitis, asthma, bronchiolitis, wheezing, otitis, pneumonia, tonsillitis and pharyngitis, type of delivery (vaginal or caesarian), whether the mother had started labour with pain, GA-based obstetrical ultrasound (OU), date of last menstruation (DLM), and birth weight obtained from the neonate's medical records.

At the second year of life follow-up, the following information was obtained: infant's age (months), sex, skin color, respiratory symptoms related to "Childhood Asthma Symptoms", status of exclusive breastfeeding, child's respiratory infections during the first year of life, infant's weight and height, environmental stimuli that included allergens (exposure to carpet covered floor, pets and mold/mildew) and child's exposure to tobacco. Exclusive breastfeeding was defined according to the response obtained to the following question: "Up to what age was your baby exclusively breastfed, with the exclusion of tea, water, other types of milk, other drinks, and foods?". Data regarding child's respiratory infections during the first year of life were obtained by the following questions: chill in the first three months of life (cold, runny nose, sneezing, nasal obstruction, cough, with or without fever) and hospitalization due to respiratory tract problems up to the first year of life (pneumonia, otitis, tonsillitis, pharyngitis, influenza and sinusitis). The baby's weight was measured with a digital scale with 0.1 kg precision (Tanita[®], Arlington Heights, IL, USA). Height for mother and child was measured with a portable stadiometer with 0.1 cm precision (Allurexata[®], Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil)^{14,15}.

Endogenous/dependent variables. Maternal age (years) was used as a discrete numerical variable in our model. In contrast, pregestational BMI¹⁶ was used as a continuous numerical variable. Soft drink consumption was obtained by multiplying the frequency of weekly intake (0–7×/week) by daily intake (1–6×/day) and categorized into tertiles. Junk food intake was evaluated as the sum of the food items previously described and then was categorized as < 3×/month, 1–2×/week, or ≥ 5×/week. Smoking, hypertension, diabetes and respiratory diseases during the current pregnancy were self-reported and treated as dichotomous variables (yes or no).

Type of delivery was treated as a categorical variable (vaginal, caesarian with labour, and caesarian without labour), with the latter category referring to pregnant women who did not start labour with pain and underwent a caesarian section. GA was calculated based on two criteria: DLM or OU obtained at a GA < 20 weeks. When GA was measured according to DLM and differed by ≤ 10 days compared with the value estimated by OU, GA was calculated according to the DLM; when the difference in GA was > 10 days between the use of DLM versus OU, GA was estimated according to the OU¹⁶. GA was categorized as: preterm (< 37 gestational weeks), early term (37–38 gestational weeks), full term and/or late term (39–41 gestational weeks), and post-term (≥ 42 gestational weeks)¹⁶.

Child's sex was a dichotomous variable (male = 1 or female = 2). Skin color was reported by the child's mother as white, oriental, miscegenation of black and white Brazilians (mullato/brown), or black. Infant's age was used as a discrete numerical variable.

Birth weight and BMI z-score¹⁷ were treated as continuous numerical variables, while exclusive breastfeeding was treated as a dichotomous categorical variable: < 6 months or ≥ 6 months.

Chill in the first three months of life, hospitalization due to respiratory tract problems up to the first year of life, environmental stimuli that included allergens (carpet covered floor, pets and mold/mildew), child's exposure to tobacco were self-reported and treated as dichotomous variables (yes or no).

Statistical analysis. Because of the occurrence of losses to follow-up, all variables were compared between the children who were seen for a second follow-up and those who were not, using the Chi-square test. Fewer children that were born at an earlier GA attended the second follow-up visit. On this basis, the sample was weighted by calculating the probability of a children being seen at the second follow-up visit as a function of GA using a logistic regression model. The inverse of this probability of selection was then calculated and this variable was used to weight the SEM estimates.

"Childhood Asthma Symptoms" latent variable. The "Childhood Asthma Symptoms" latent variable consisted of four indicators: number of wheezing episodes, emergency care visit due to intense wheezing, medical diagnosis of asthma and medical diagnosis of rhinitis. The response options for each of these questions were dichotomous (no or yes), except for the number of wheezing episodes which were categorized as: 0, < 3, 3–6, and > 6 episodes. These indicators were selected based on the convergent loadings (> 0.50) in an EFA. This latent variable had its construct validity evaluated later by CFA using the Mplus software (version 7.0). Model fit was assessed based on the following fit indices: a) a p-value < 0.05 in the Chi-square test (χ^2); b) p > 0.05 and an upper 90% confidence interval limit < 0.08 for the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA); c) Comparative Fit Index (CFI) and Tucker-Lewis Index (TLI) values > 0.95, and d) a WRMR value < 1¹⁸. The modindices command was used to calculate the modification indices and thus to identify new paths that could improve the model fit¹⁸.

SEM. The Fig. 2 presents the proposed theoretical model to analyze the environmental factors associated with "Childhood Asthma Symptoms" during the prenatal period and the first 1000 days of life using SEM.

In the SEM the Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted (WLSMV) estimator and theta parameterization were used¹⁹. The same previously described fit indices^{18,19} were considered to determine whether the model showed good fit. The Chi-square, degrees of freedom, and p values were evaluated, but were not adopted as parameters to assess model fitting due to their sensitivity to sample size.

The modindices command was also used to test if a new path could improve model fit. When the modification index was > 10 and the suggested modification were considered plausible from a theoretical standpoint a new model including that path was generated¹⁸. The total, direct and indirect effects were estimated.

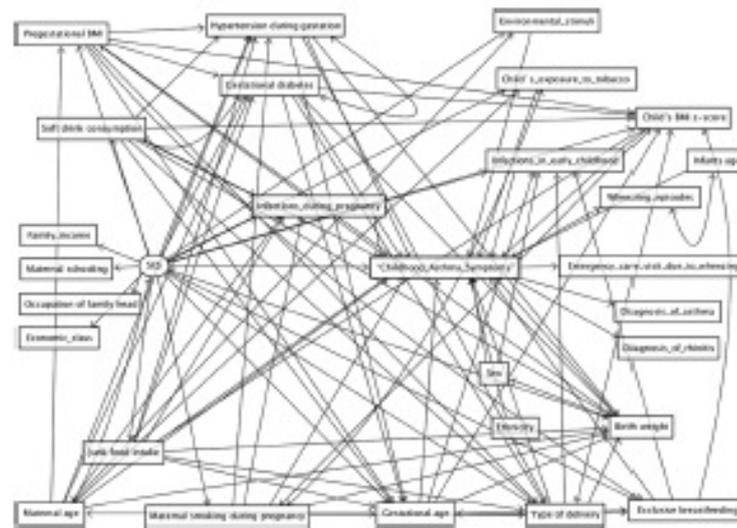


Figure 2. Proposed theoretical model for the environmental factors associated with “Childhood Asthma Symptoms” during the prenatal period and the first 1000 days of life: BRISA cohort, São Luís, Brazil, 2010–2013. The Socioeconomic Status (SES) would be a more distal determinant (exogenous variable) exerting its effects on the development of “Childhood Asthma Symptoms” in early childhood³⁹ and on the remaining dependent variables of the model. Maternal age potentially affects pregestational body mass index (BMI)³⁹ and “Childhood Asthma Symptoms”. Maternal respiratory infections may be associated with “Childhood Asthma Symptoms”. Smoking during pregnancy may result in “Childhood Asthma Symptoms” and may also result in low birth weight (LBW)⁴⁰; soft drink and junk food consumption potentially affect blood pressure^{41,42} and diabetes⁴³, which may lead to caesarean delivery, which has been associated with “Childhood Asthma Symptoms”^{44,45}, LBW⁴¹ and preterm birth (PTB)^{42,43}. Girls have a lower risk of “Childhood Asthma Symptoms” and black race is associated with an increased risk of “Childhood Asthma Symptoms”⁴⁴. Exclusive breastfeeding may have a protective effect on “Childhood Asthma Symptoms”. Child’s respiratory infections during the first year of life may be associated with “Childhood Asthma Symptoms”. Child’s higher BMI z-score has been associated with “Childhood Asthma Symptoms”^{42,43}. Environmental stimuli in early childhood (exposure to carpet covered floor, pets and mold/mildew), including exposure to tobacco have been associated with “Childhood Asthma Symptoms”^{41,42,43}.

Ethical aspects. The Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão, Brazil (protocol no. 4771/2008-30), approved this study. All methods were performed in accordance with relevant guidelines and regulations of that Research Ethics Committee. The written informed consent was obtained from all women and for those younger than 18 years an accompanying adult also signed the consent form. The confidentiality, image protection and non-stigmatization were guaranteed to all participants.

Data availability. The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on request.

References

1. World Health Organization (WHO). Available: http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthma_facts/en/ Accessed 2016 Mar 25.
2. Papadopoulos, N. G. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* **67**, 976–977, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x> (2012).
3. Milligan, K. L., Matsui, E. & Sharma, H. Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain. *Curr Allergy Asthma Rep.* **16**, 23, <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0809-6> (2016).
4. Cheng, R. Y. et al. Alterations of the lung methylome in allergic airway hyper-responsiveness. *Environ Mol Mutagen* **55**, 244–255, <https://doi.org/10.1002/em.21851> (2014).
5. Adair, L. S. Long-term consequences of nutrition and growth in early childhood and possible preventive interventions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* **78**, 111–20, <https://doi.org/10.1159/000354949> (2014).
6. Weitzmann, T. et al. Establishing a birth cohort to investigate the course and etiology of asthma and allergies across three generations - rationale, design, and methods of the ACROBOLAR study. *BMC Public Health* **15**, 1210, <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2535-y> (2015).
7. Vardava, C. I. et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Respir Res* **16**, 1016–2015, <https://doi.org/10.1185/s13995005.01016-2015> (2015).

8. Ferris, E., Young, G. M., Kassar, K., Simhan, H. & Colodón, J. C. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics* **134**, e535–e46. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0429> (2014).
9. Thangaraman, S., Florring, J., Brantley, A., Shields, M. D. & Carlwell, C. R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* **38**, 629–35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02790.x> (2008).
10. Hyde, M. J., Mouton, A., Modi, N. & Kemp, T. R. The health implications of birth by Caesarean section. *Hum Reprod Update* **8**, 229–35. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2011.00195.x> (2012).
11. Xu, X. F. et al. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. *BMC Pediatr* **14**, 275. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-275> (2014).
12. Somerscheijn-van der Vorst, A. M. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* **133**, 1317–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1082> (2014).
13. Mehraikia, T. F., Feldbauer, K. G., Greenwood, D. C. & Parlow, R. C. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* **26**, 62–72. <https://doi.org/10.1111/pai.12321> (2015).
14. Nussli, G. T. & Flores, J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors: a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly* **144**, w14036. <https://doi.org/10.4414/swm.2014.14036> (2014).
15. Kline, R. B. Principles and practice of structural equation modeling. New York: The book (THE GUILFORD PRESS, 2016).
16. Wang, J. & Wang, X. Structural equation modeling: applications using Mplus (North: Thomson Digital, 2012).
17. Feng, C. H., Miller, M. D. & Simon, R. A. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* **26**, 187–96. <https://doi.org/10.2500/aajra.2012.26.3762> (2012).
18. Khan, D. A. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* **35**, 357–61. <https://doi.org/10.2500/aajra.2014.35.3764> (2014).
19. Berghenroegowen, L. A. et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm birth delivery: a systematic review. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* **172**, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.017> (2014).
20. Wegienka, G., Zoski, E. & Johnson, C. C. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunity Allergy Clin North Am* **35**, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.imac.2014.09.002> (2015).
21. Thornley, S., Stewart, A., Marshall, B. & Jackson, R. Per capita sugar consumption is associated with severe childhood asthma: an ecological study of 53 countries. *Prim Care Respir J* **20**, 75–8. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2010.00067> (2011).
22. Maulna, E., Steen, M., Olsen, S. F. & Haldrup, T. L. Consumption of artificially sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. *PLoS One* **8**, e57261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057261> (2013).
23. Herr, M. et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy* **42**, 275–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03933.x> (2012).
24. Theme-Filho, M. M. et al. Factors associated with unintended pregnancy in Brazil: cross-sectional results from the Birth in Brazil National Survey 2011/2012. *Reprod Health* **13**(Suppl 3), 118. <https://doi.org/10.1186/12978-016-0227-8> (2016).
25. Joubert, B. R. et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am J Hum Genet* **98**, 680–96. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.02.019> (2016).
26. Veloso, H. J. F. & da Silva, A. A. M. Prevalence and factors associated with abdominal obesity and excess weight among adults from Maranhão, Brazil. *Rev Bras Epidemiol* **13**, 490–12 (2010).
27. da Silva, A. A. et al. A protocol to identify non-clinical risk factors for preterm births: the Brazilian Redeiro Preto and São Luís prenatal cohort (BRISA). *Reprod Health* **11**, 79. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-79> (2014).
28. Moeller, A. et al. Monitoring Asthma in Children. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *Eur Respir J* **24**, 204–15. <https://doi.org/10.1183/16000667.00029914> (2015).
29. Atlas of Human Development, Brazil http://www.atlasbrazil.org.br/2015/perfil/uso-lata_rn (2015).
30. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. 2010. São Paulo: ABEP; 2010. Available: http://www.abep.org/arquivos/2010_cce.pdf. http://www.abep.org/arquivos/2010_cce.pdf (2015).
31. Lohman, T. G., Roche, A. & Martorell, R. Anthropometric standardization reference manual. (Champaign: Human Kinetics Books, 1986).
32. Block, G. et al. A data-based approach to diet questionnaire design and testing. *Am J Epidemiol* **124**, 453–69 (1986).
33. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *Geneva*: WHO (Technical Report Series n. 854) (1995).
34. Verburg, B. G. et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynaecol* **33**, 388–96. <https://doi.org/10.1002/ulq.3225> (2009).
35. Spong, C. Y. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA* **309**, 2445–6. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6233> (2013).
36. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age <http://www.who.int/childgrowth/standards/en> (2017).
37. Muthén, L. K. & Muthén, B. O. *Mplus: statistical analysis with latent variables. User's guide*. (1998–2010). 6. ed. (Los Angeles: Muthén&Muthén, 2010).
38. Lodge, C. J. et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* **104**, 39–53. <https://doi.org/10.1111/apa.13132> (2015).
39. Botelwa, T. D., Parrett, A. P. & McCaughey, L. J. Early markers of adult obesity: a review. *Obes Rev* **13**, 347–67. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00965.x> (2012).
40. Smith, L. K. et al. Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: a population-based case-cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **100**, F486–91. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307265> (2015).
41. Schoemaker, D. A., Soedamah-Mathu, S. S. & Mishra, G. D. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med* **12**, 157. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0157-7> (2014).
42. Changsuporn, W. et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Hypertens* **37**, 587–93. <https://doi.org/10.3109/10641463.2015.1026644> (2015).
43. Langstens, I. et al. Dietary patterns in men and women are simultaneously determinants of altered glucose metabolism and bone metabolism. *Nutr Res* **36**, 328–36. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.010> (2016).
44. Vo, P., Barr-Merrill, M., Camargo, C. A. Jr., Thomsen, S. & Long, W. Individual Factors, Neighborhood Social Context and Asthma at Age 5 Years. *J Asthma* **54**, 265–272. <https://doi.org/10.1080/070903.2016.1216563> (2016).
45. 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* **12**(1), e0170469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170469> (2017).

Acknowledgements

Maranhão State Research and Scientific and Technological Development Foundation (FAPEMA), São Paulo State Research Foundation (FAPESP), and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

Author Contributions

Conceived and designed the study: J.X.P.T.N., C.C.C.R., R.F.L.B., M.T.S.S.R.A., V.M.F.S., L.L.P., V.C.C., E.O.V., H.B., M.A.B., A.A.M.S. Analyzed and interpreted the data: J.X.P.T.N., C.C.C.R., L.L.P., E.O.V., H.B., M.A.B., A.A.M.S. Drafted the manuscript: J.X.P.T.N., C.C.C.R., L.L.P., E.O.V., H.B., M.A.B., A.A.M.S. Critical reading of the manuscript and final approval of the version to be published: J.X.P.T.N., C.C.C.R., R.F.L.B., M.T.S.S.R.A., V.M.F.S., L.L.P., V.C.C., E.O.V., H.B., M.A.B., A.A.M.S.

Additional Information

Competing Interests: The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



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 license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license 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 license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2017

5.2 Artigo 2

**FATORES AMBIENTAIS LIGADOS À HIPÓTESE DA MICROBIOTA
E “SINTOMAS DE ASMA NA INFÂNCIA”: COORTE BRISA,
RIBEIRÃO PRETO, BRASIL**

(A ser submetido ao *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*.)

Fator de impacto: 2.07. Qualis: B1)

Title Page

Original Article

Short Title

Microbiota hypothesis and “Childhood Asthma Symptoms”

Autores:

Joelma Ximenes Prado Teixeira NASCIMENTO ^a,

MD

*Cecilia Claudia Costa RIBEIRO ^b, PhD

^a São Luís, Maranhão, Brazil, Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Saúde Pública.

^b São Luís, Maranhão, Brazil, Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Odontologia.

Autor de correspondência:

Cecilia Claudia Costa Ribeiro

Rua Barão de Itapary, 155 – Centro. São Luís (MA) CEP 65020-070 – Brasil

Telefone: 98 3272-9675 - e-mail: cecilia_ribeiro@hotmail.com

Declaração sobre a contribuição individual de cada um dos autores no artigo:

Concepção e desenho do estudo: JXPTN, CCCR. Análise e interpretação dos dados: JXPTN, CCCR. Elaboração do manuscrito: JXPTN, CCCR. Leitura crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada: JXPTN, CCCR.

**FATORES AMBIENTAIS LIGADOS À HIPÓTESE DA MICROBIOTA E
“SINTOMAS DE ASMA NA INFÂNCIA”: COORTE BRISA, RIBEIRÃO PRETO,
BRASIL**

*Environmental factors linked microbiota hypothesis and “Childhood Asthma Symptoms”:
BRISA cohort, Ribeirão Preto, Brazil*

RESUMO

O desenvolvimento da asma pode ser influenciado pela exposição microbiana durante a infância. Objetivou-se analisar fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. Trata-se de um estudo prospectivo envolvendo dados da Coorte de Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil (n=3694). A variável latente “Sintomas de Asma na Infância” foi formada por três indicadores (diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado e emergência devido chiado intenso). Um modelo teórico foi proposto para estimar os efeitos utilizando a modelagem de equações estruturais na análise das variáveis do nascimento (idade materna, situação socioeconômica, índice de massa corporal pré-gestacional - IMC, tipo de parto, idade gestacional, sexo, raça e peso ao nascer) e do segundo ano (sintomas respiratórios, internação hospitalar, idade, amamentação, escore-z do IMC por Idade, uso de antibiótico, presença de animal de estimação, frequência em creche, contagem de eosinófilos e neutrófilos e quadros de diarreia) tendo como desfecho “Sintomas de Asma na Infância”. O modelo teve bom ajuste para todos os índices considerados (RMSEA=0.017, CFI=0.984, TLI=0.974 e WRMR=0.964). Crianças com maiores valores do escore-z do IMC por idade (Coeficiente Padronizado - CP= 0.082; p-valor – p=0.020), da raça negra (CP= 0.102; p=0.001), presença de diarreia (CP= 0.110; p=0.022) e com maior idade (CP= 0.208; p<0.001) apresentaram maiores valores para “Sintomas de Asma na Infância”; enquanto que uma melhor situação socioeconômica (CP=-0.140; p<0.001), sexo feminino (CP=-0.078; p=0.007) e tempo de amamentação (CP=-0.134; p=0.001) apresentaram menores valores para “Sintomas de Asma na Infância”. Nossos dados mostram a amamentação como proteção; enquanto o excesso de peso e quadros de diarreia foram associados a “Sintomas de Asma na Infância”; dando suporte a hipótese da microbiota na programação precoce da asma em crianças.

Palavras-chave: asma, hipótese da microbiota, modelagem de equações estruturais.

ABSTRACT

The development of asthma may be influenced by microbial exposure during childhood. The main purpose was to analyze environmental factors linked to the microbiota hypothesis and “Childhood Asthma Symptoms”. A prospective study involving data from the BRISA Birth Cohort, Ribeirão Preto, Brazil (n = 3694). The latent variable “Childhood Asthma Symptoms” was formed by three indicators (diagnosis of asthma, number of wheezing episodes and emergency care visit due to wheezing). A theoretical model was proposed to estimate the effects using structural equation modeling in the analysis of variables prenatal/birth factors (maternal age, socioeconomic status, pregestational body mass index (BMI), type of delivery, gestational age, sex, race and birth weight) and second year (respiratory symptoms, hospitalization, age, breastfeeding, BMI-z-score, use of antibiotics, presence of pets at home, day care center attendance, eosinophil count, neutrophil count and presence of diarrhea), having as an outcome “Childhood Asthma Symptoms”. The model had a good adjustment for all indexes considered (RMSEA=0.017, CFI=0.984, TLI=0.974 and WRMR=0.964). Children with higher scores of BMI for age values (Standardized Coefficient - SC = 0.082, p-value - p = 0.020), black race (SC = 0.102, p = 0.001), diarrhea (SC = 0.110, p = 0.022) and older (SC = 0.208; p<0.001) presented higher values for "Asthma Symptoms in Childhood"; while better economic situation, (SC= -0.140; p<0.001) female gender (SC = -0.078; p = 0.007) and longer breastfeeding (SC = -0.134; p<0.001) presented lower values for “Childhood Asthma Symptoms”. Our data show breastfeeding as protection; while overweight and diarrhea were associated with “Childhood Asthma Symptoms”, supporting the hypothesis of the microbiota in the early programming of Asthma in children.

Keywords: asthma, microbiota hypothesis, modeling of structural equations.

Introdução

A asma na infância é uma condição complexa e de difícil diagnóstico,¹ com características clínicas distintas como chiado, falta de ar² e hiperresponsividade, inflamação e obstrução das vias aéreas.^{3,4,5,6} Embora o mecanismo central da etiopatogenia da asma ainda não seja completamente compreendido, a inflamação sistêmica parece ser um fator comum a todos os pacientes asmáticos.⁶

A crescente prevalência de doenças alérgicas, incluindo a asma, vem sendo associada a uma menor exposição à diversidade de microrganismos ambientais, infecções e estilo de vida urbanizado e industrializado na infância.^{7,8,9,10, 11,12,13} Essa teoria é conhecida como “Hipótese da Higiene” foi proposta pela primeira vez por Strachan em 1989 e sugere que uma adequada exposição a diversidade de microrganismos na infância parece ser capaz de regular a resposta imune e proteger o indivíduo do risco futuro de doenças inflamatórias crônicas⁷.

No nascimento por cesárea, por exemplo, a criança não é exposta a flora bacteriana presente na vagina ou fezes da mãe; não tendo o estímulo necessário à maturação do seu sistema imunológico, o que pode levar a maior risco de asma na infância^{14,15}. Nos nascidos por cesárea é mais provável que a exposição inicial da criança seja a bactérias presentes no ambiente provenientes de equipamentos, ar, outros lactentes e dos profissionais de saúde.¹⁶

Alterações na microbiota intestinal resultariam em inflamação e maior risco futuro de obesidade¹⁷, inclusive em crianças¹⁸; enquanto a obesidade infantil também tem sido associada à asma em crianças.^{19,20}

A exposição a antibióticos logo após o nascimento^{21,22} ou mesmo na infância²³ também seria fator de risco para a asma. A exposição a antibióticos também pode influenciar outras condições de saúde, como doenças inflamatórias intestinais e obesidade,^{24,25,26} sendo que as alterações na microbiota pode preceder o desenvolvimento futuro dessas doenças.

Enquanto, a maior duração do aleitamento materno exerce um efeito protetor para asma.²⁷ Nesse sentido, bebês alimentados com leite materno comparados com aqueles alimentados com fórmulas, possuem uma maior diversidade microbiana com uma maior concentração de bifidobactérias (bactérias comensais) em relação aos bacteroidetes²⁸; enquanto o uso de fórmulas infantis resultariam em depleção das bactérias comensais²⁹.

Além disso, o risco reduzido de asma é consistentemente encontrado em crianças que crescem em ambientes de fazendas e na presença de animais de estimação em casa, sendo assim expostas a um amplo espectro de microrganismos.^{30,31,32}

Assim, a hipótese de higiene foi ampliada para incorporar uma ampla gama de condições ambientais que podem levar a alteração da microbiota, especialmente, no trato gastrointestinal. Esta evolução conceitual levou a uma nova teoria chamada de "hipótese da microbiota".³³ Esta hipótese é baseada em evidências de que a composição da microbiota intestinal é altamente plástica durante o período pré-natal e na primeira infância e pode ser alterada em resposta a intervenções ambientais, incluindo infecções, uso de antibióticos e dieta.^{33,34} O desequilíbrio na composição da microbiota intestinal tem se mostrado relacionado a inflamação sistêmica.⁶

Nesse contexto, alguns distúrbios gastrointestinais em crianças podem refletir a disfunção intestinal relacionada à microbiota.³⁵ No entanto, não encontramos estudos avaliando a associação entre sinais clínicos de distúrbios gastrointestinais, como a diarreia e asma em crianças.

Fatores ambientais que influenciam a "hipótese da microbiota" na sua associação com a asma em crianças envolve relações complexas, mas vem sendo analisadas apenas em modelos de regressões convencionais.^{9,10,11} A modelagem com equações estruturais permite avaliar efeitos diretos e indiretos de um conjunto de variáveis³⁶ interligadas na "hipótese da microbiota" em associação com o desfecho dos sintomas de asma em crianças. Assim, o presente estudo teve por objetivo analisar fatores ambientais no período do nascimento e primeiros anos de vida ligados à hipótese da microbiota e "Sintomas de Asma na Infância", Coorte BRISA, Ribeirão Preto, Brasil.

Método

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que teve seus dados coletados do *Brazilian Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort Studies (BRISA)* no município de Ribeirão Preto, Brasil e intitulado "*Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras (Ribeirão Preto e São Luís) - BRISA*"³⁷.

A cidade de Ribeirão Preto localiza-se na região Nordeste do Estado de São Paulo, em região rica e industrializada, apresentou um Índice de Desenvolvimento Humano (IDHM) de 0,800 em 2010, ocupando o 22º lugar no estado de São Paulo e o 40º entre os municípios brasileiros. A população em 2010 era de 604.682 habitantes.³⁸ É uma das cidades mais desenvolvidas do país,

com 99% das residências abastecidas por água encanada e esgotos sanitários. Sua principal atividade econômica é a agroindústria da cana-de-açúcar, além de comércio e serviços. Constitui-se, ainda, em um centro universitário regional por excelência.³⁹

Participantes e amostra

A coorte de nascimento de Ribeirão Preto foi um estudo de base populacional, constituída considerando todos os nascimentos ocorridos em oito instituições - hospitais e maternidades, de caráter público, conveniado e/ou privado, que prestavam assistência ao parto e ao recém-nascido durante o ano de 2010. A população do estudo foi composta por 7.795 mães residentes ou não residentes, nativos ou natimortos, partos únicos ou múltiplos. Para esta análise foram excluídos 43 natimortos. Desta forma, houveram 7.752 nascidos vivos.

Para o presente estudo houveram, ainda, a exclusão de 96 partos múltiplos e 68 óbitos de crianças com menos de 1 ano de idade; sendo então a amostra final para esse seguimento de 7.588 crianças.

O *primeiro seguimento*, foi realizado no período de fevereiro de 2011 a setembro de 2013, sendo avaliadas 3.712 mães e crianças. Já que tiveram perdas por adoção da criança, mães que não puderam comparecer à entrevista por serem usuárias de drogas ou impossibilidade de faltar ao trabalho e 01 óbito de criança entre 1 e 2 anos de idade. Para o presente estudo, foram utilizadas informações de 3.694 mães e crianças, pois 18 crianças não tinham informação sobre as questões relacionadas à asma (Fig. 1).

Coleta de dados

Foram utilizados na coleta de dados questionários padronizados. As informações coletadas foram sobre a gestação atual, assistência pré-natal, parto e nascimento, bem como sobre hábitos de vida, saúde sexual e reprodutiva. Esta pesquisa utilizou metodologia semelhante já descrita em estudos de coortes anteriores em Ribeirão Preto.^{37,39, 40,41,42}

Do *baseline* foram usadas as seguintes informações do questionário: renda familiar (em salários mínimos), escolaridade da gestante (em anos de estudo), ocupação do chefe da família, classe econômica segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil,⁴³ peso referido antes da gestação e a altura aferida.

A altura da gestante foi aferida com um estadiômetro portátil (Alturaexata® Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) de acordo com as técnicas recomendadas por Lohman.⁴⁴

A idade da mãe por ocasião do parto (em anos), tipo de parto (vaginal ou cesárea), idade gestacional (IG) baseada em ultrassonografia obstétrica (UO) e/ou data da última menstruação (DUM), peso ao nascer e sexo da criança, obtidos do prontuário médico do recém-nascido.

Do *seguimento* no segundo ano de vida das crianças foram usadas as seguintes informações do questionário: idade da criança (em meses), dados referente a problemas respiratórios (diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado, emergência médica devido chiado intenso e diagnóstico médico de rinite), tempo total de aleitamento materno, peso, estatura da criança, internação em hospital desde o nascimento, se a criança frequenta creche, presença de animal de estimação, uso de antibiótico, presença de diarreia nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista e dados citológicos dos marcadores celulares de inflamação (eosinófilos e neutrófilos).

O diagnóstico de rinite foi baseado na resposta da questão: algum médico já lhe disse alguma vez que seu bebê tem rinite?

O tempo total de aleitamento materno foi baseado em duas perguntas do questionário: a criança ontem recebeu leite do peito? e Se não, até que idade a criança mamou leite do peito?

O peso da criança foi aferido utilizando-se uma balança digital, com precisão 0,1 kg (Tanita®, Arlington Heights, IL, EUA) e o comprimento foi medido com um estadiômetro portátil, com precisão de 0,1 cm (Altuxata®, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil).⁴⁴

Os dados sobre internação no hospital desde o nascimento foi considerando a questão: a criança foi internada alguma vez desde o nascimento até agora?

A questão referente a creche foi considerando a resposta afirmativa à questão: a criança vai à escolinha ou creche? Considerando a questão norteadora sobre a presença de animal de estimação foi baseada na resposta afirmativa à: desde que a criança nasceu teve ou tem algum animal de estimação (cachorro, gato, passarinho, coelho) em sua casa?

A informação sobre uso de medicamentos, especialmente, os antibióticos, foram obtidos a partir da informação do uso desses medicamentos nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista.

A pergunta norteadora para determinar a presença de diarreia foi: a criança teve diarreia nas últimas duas semanas?

Os dados de contagem de eosinófilos e neutrófilos foram extraídos dos resultados do hemograma. As dosagens bioquímicas foram realizadas com o equipamento Cobas 6000 da Roche Diagnostic, módulos 501 e 601, pelo método de espectrofotometria. Os exames foram

realizados nos laboratórios de análises clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

Variável latente: situação socioeconômica

A variável latente da situação socioeconômica (SES) foi formada pelas seguintes variáveis: a) escolaridade materna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e mais de 12 anos de estudo), b) ocupação do chefe da família (manual não qualificado, manual semiespecializado, manual especializado, funções de escritório, profissional de nível superior e administradores/gerentes/diretores/proprietários), c) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro (aproximadamente US\$ 290.00 em 2010), categorizada em: menos que um salário, de um a <três salários, três a <cinco salários e ≥cinco salários e d) classe econômica segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil.⁴³ Sendo a classe A/B os mais ricos e de maior escolaridade e a classe D/E os mais pobres e de menor escolaridade. A variável latente SES para a coorte BRISA já foi validado em estudo anterior⁴⁵.

Variáveis observadas endógenas/ dependentes

Características demográfica e nutricional materna: a idade materna por ocasião do parto usada no modelo foi calculada a partir da data do nascimento e descontada a data do parto e foi tratada como variável categórica (< 20 anos, 20 a 34 anos e ≥ 35 anos), o IMC pré-gestacional foi calculado de acordo com os critérios da WHO,⁴⁶ sendo usado como variável numérica contínua.

Saúde sexual e reprodutiva: tipo de parto foi usada como variável categórica (vaginal ou cesárea) e a variável idade gestacional foi calculada com base em dois critérios: DUM e UO realizada com menos de 20 semanas de IG. Quando a IG medida pela DUM diferiu em mais de 10 dias em relação ao valor estimado pela UO, a IG foi calculada pela DUM; numa variação maior que os 10 dias de diferença da IG entre esses indicadores, esta foi estimada com base na UO⁴⁷. E posteriormente categorizada em: pré-termo (< 37 semanas gestacionais), termo precoce (37-38 semanas gestacionais), à termo completo e/ou termo tardio (39-41 semanas gestacionais) e pós-termo (≥42 semanas gestacionais).⁴⁸

Características da criança foram usadas no modelo: peso ao nascer no modelo foi tratado como variável numérica contínua; enquanto o tempo de aleitamento total em meses foi usado como variável numérica discreta. O índice antropométrico Índice de Massa Corporal para Idade (IMC/I) foi calculado em score-z com auxílio do software Anthro versão 3.2.2⁴⁹ que se

baseia na atual população de referência da WHO.⁵⁰ Foram estabelecidos os pontos de corte para avaliação do estado nutricional segundo reporte técnico da WHO⁵⁰ e categorizado em: magreza, eutrofia, sobrepeso e obesidade.

As variáveis sobre internação em hospital desde o nascimento, se a criança frequenta creche, presença de animais de estimação e a presença de diarreia foram tratadas como variáveis dicotômicas (não e sim).

Considerando a disponibilidade da variável de marcação celular da inflamação (contagem de eosinófilos e neutrófilos) no banco de dados e que vêm sendo associadas com asma em crianças,^{51,52} ambas foram utilizadas em associação ao “Sintomas de Asma na Infância” sendo categorizada em tercís: primeiro, segundo e terceiro tercil.

Processamento e análise estatística

As perdas da amostra do estudo foram analisadas pelo teste de qui-quadrado, sendo comparadas as variáveis: idade materna, escolaridade materna, ocupação do chefe da família, renda familiar, classe econômica, IMC pré-gestacional, tipo de parto e idade gestacional entre as crianças que compareceram para o primeiro seguimento e as que não compareceram. Identificou-se que filhos de mães mais velhas ($p = 0.014$), com maior escolaridade ($p < 0.001$), que tinham alguma ocupação ($p < 0.001$), de maior renda ($p < 0.001$), de maior classe econômica ($p < 0.001$) e obesas ($p < 0.001$) compareceram menos no primeiro seguimento, sendo a amostra final do estudo ponderada para o inverso da probabilidade da seleção para essas variáveis. Essa ponderação das estimativas das perdas do seguimento foi usada nas análises por modelagem de equações estruturais (Tabela 1).

Variável latente “Sintomas de Asma na Infância”

A variável latente “Sintomas de Asma na Infância” foi baseada nas seguintes questões: a) Algum médico já lhe disse alguma vez que seu bebê tem asma? b) Quantos episódios de chiado no peito ele já teve? c) Desde que nasceu o chiado no peito do seu bebê foi tão intenso a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência? As opções de respostas para cada uma dessas questões foram dicotômicas (não ou sim), exceto do número de episódios de chiado, descrito em quatro categorias (não teve episódios de chiado, menos de três episódios, de três a seis episódios e mais de seis episódios).

A variável foi formada, então, por três indicadores (diagnóstico médico de asma, número de episódios de chiado e emergência médica devido chiado intenso). Baseada nas análises das estimativas padronizadas para construção dessa variável, considerando-se carga fatorial superior a 0.5 com $p < 0.05$ como indicativa de que houve uma correlação moderadamente alta em magnitude entre a variável observada e o construto em análise fatorial exploratória (AFE)³⁶.

Posteriormente validada por meio de análise fatorial confirmatória (AFC), utilizando-se o software Mplus versão 7.0, adotando-se as seguintes estimativas: a) o p-valor maior que 0.05 no teste do chi-quadrado (χ^2);^{36,53} b) $p < 0.05$ e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0.08 para o Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA); c) Comparative Fit Index (CFI) e Tucker-Lewis Index (TLI) > 0.95 e d) valor menores que 1 para Weighted Root Mean Square Residual (WRSM).⁵⁴

O comando modindices foi usado para calcular possíveis índices de modificação no modelo teórico inicial e, assim, identificar novos caminhos que poderiam melhorar os índices de ajustes do modelo.⁵⁴

Modelo teórico proposto

No modelo teórico (Figura 2), a SES seria um determinante mais distal (variável exógena), exercendo seus efeitos sobre o desenvolvimento do desfecho “Sintomas de Asma na Infância”^{15,55} e sobre as demais variáveis dependentes do modelo.

A idade materna teria efeito sobre o IMC pré-gestacional⁵⁶, o qual teria efeito tanto no tipo de parto como na asma.^{12,57,58} Um desequilíbrio no estabelecimento da microbiota intestinal também está ligado ao aumento de peso corporal,²¹ que poderia ser advinda pelo uso de fórmulas infantis^{16,17} ou pelo uso de antibióticos.^{28,29}

O uso de antibióticos no nascimento^{24,25} ou mesmo na infância²⁶ pode reduzir drasticamente a diversidade da microbiota,^{24,25} aumentando a incidência de asma.²⁶

Porém, o tempo de amamentação teria efeito de proteção tanto no excesso de peso na criança⁵⁹, quanto na asma.¹⁵ Assim como, exposição a ambientes de fazenda durante o primeiro ano de vida^{30,31} e a presença de animais de estimação.^{5,32}

Quadros de diarreia, podem refletir a disfunção intestinal, especialmente, relacionados à microbiota intestinal³⁵ e foi aqui proposta como um fator associado aos “Sintomas de Asma na Infância”.

Modelagem de equações estruturais (SEM)

Este método realiza análise fatorial confirmatória e estima uma série de equações de regressão múltipla. O modelo é um suposto padrão de relações lineares diretas e indiretas entre um conjunto de variáveis observadas e latentes.³⁶ A modelagem de equações estruturais é uma técnica para lidar com múltiplas relações de dependência simultaneamente e conseguir representar conceitos não observados nessas relações, reduzindo o erro de mensuração no processo de estimação.⁵³

Na SEM foi utilizado o método de estimação dos mínimos quadrados (Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted – WLSMV), empregado para variáveis observadas categóricas e robusto para não normalidade. A parametrização THETA controlou as diferenças de variâncias residuais.⁶⁰ Para determinar se o modelo apresentou bom ajuste, considerou-se as mesmas estimativas já descritas anteriormente para AFC.^{36,53,54} O qui-quadrado, graus de liberdade e p-valor foram avaliados, porém não foram adotados como parâmetros para o ajuste do modelo, devido sua sensibilidade ao tamanho da amostra⁵³.

Na análise do modelo por SEM também foi usado o comando modindices, considerando-se sugestões com valores superiores a 10 para elaboração e análise de novo modelo,⁵⁴ desde que essas sugestões de modificação fossem plausíveis do ponto de vista teórico.

Foram estimados efeitos totais, diretos e indiretos das variáveis observadas e da variável latente (SES) no desfecho, considerando-se haver efeito quando $p < 0,05$.

Resultados

As características das mães e crianças da coorte de nascimento BRISA de Ribeirão Preto, Brasil de acordo com a distribuição das variáveis do estudo estão descritas nas Tabelas 2 e 3.

A prevalência de asma nas crianças da coorte foi de 3,9%, sendo que 11,7% das crianças apresentaram de três a seis episódios de chiado e 8,6% mais de seis episódios, em 42% das crianças houve necessidade de emergência médica devido chiado intenso, em 22,7% tinham diagnóstico médico de rinite e ainda, 18,6% das crianças tinham relato de diarreia nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista (Tabela 3).

A variável latente “Sintomas de Asma na Infância” teve um bom ajuste na AFC (Tabela 4). O modelo final analisado por SEM teve bom ajuste para todos os índices considerados (RMSEA=0.017, CFI=0.984, TLI=0.974 e WRMR=0.964) (Tabela 4). Sugestões de modificação para esse modelo não foram consideradas plausíveis do ponto de vista teórico.

No modelo final analisado por SEM, cada indicador das variáveis latentes: SES e “Sintomas de Asma na Infância” tiveram cargas fatoriais acima de 0,5 com p-valor inferior a 0.001 para todos os indicadores (Tabela 5).

Crianças com maiores valores de escore-z do IMC/I (CP= 0.082; p=0.020), pertencentes a raça negra (CP= 0.102; p=0.001), com quadros de diarreia (CP= 0.110; p=0.022) e com maior idade (CP= 0.208; p<0.001) apresentaram maiores valores para “Sintomas de Asma na Infância” (Tabela 6).

Foi observado que uma melhor SES (CP =-0.140; p<0.001), sexo feminino (CP=-0.078; p=0.007) e maior tempo de amamentação (CP=-0.134; p=0.001) exerceram efeito protetor para “Sintomas de Asma na Infância” (Tabela 6).

Observou-se, também, que uma melhor SES esteve associada com maiores valores de idade materna no parto (CP=0.320; p<0.001) e tipo de parto por cesárea (CP=0.501; p<0.001); enquanto uma pior SES associada com uma menor idade gestacional (CP=-0.070; p=0.005), quadros de diarreia (CP=-0.114; p=0.005) e a criança ter sido internada alguma vez desde o nascimento (CP=-0.118; p=0.003) (Tabela 7).

Maiores valores do IMC pré-gestacional foram associados com a maior idade materna no parto (CP=0.239; p<0.001) (Tabela 7).

O tipo de parto por cesárea foi associado com a maior idade materna no parto (CP=0.086; p=0.002) e com maiores valores do IMC pré-gestacional (CP=0.116; p<0.001) (Tabela 7).

Maiores valores de peso ao nascer foi associado a maiores valores do IMC pré-gestacional (CP=0.171; p<0.001) e o contrário menores valores de peso ao nascer com menores valores de idade gestacional (CP=-0.074; p=0.002) (Tabela 7).

Maiores tercis de eosinófilos estavam associados ao fato da criança frequentar creches (CP=0.119; p=0.013) e menores valores de tercil de eosinófilos associados a menores valores de idade da criança (CP=-0.069; p=0.008) (Tabela 7).

Maiores tercis de neutrófilos, também, estavam associados ao fato da criança frequentar creche (CP=0.115; p=0.027) (Tabela 7).

A presença de quadros de diarreia nas últimas duas semanas estavam associados a maiores valores de IMC pré-gestacional (CP=-0.069; p=0.013) e a idade da criança (CP=-0.081; p=0.004) (Tabela 7).

Maiores valores de escore-z do IMC/I da criança estavam associados a maiores valores do IMC pré-gestacional (CP=0.121; p<0.001) e o tempo total de amamentação exerceu um efeito protetor a maiores valores do escore-z do IMC/I (CP=-0.056; p=0.037) (Tabela 7).

A rinite teve uma associação limítrofe com o tipo de parto por cesárea (CP=0.078; p=0.050). Enquanto uma maior idade gestacional exerceu um efeito protetor sobre a internação desde o nascimento (CP=-0.165; p<0.001) (Tabela 7).

Maiores valores de rinite (CP=0.358; p<0.001) e internação desde o nascimento (CP=0.367; p<0.001) foram correlacionados a maiores valores de “Sintomas de Asma na Infância” (Tabela 7).

Discussão

Os achados sugerem o envolvimento de fatores ambientais ligados a hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. As crianças com maiores valores de escore-z do IMC por Idade, que pertenciam a raça negra, com quadros de diarreia e com maior idade apresentaram maiores valores para o “Sintomas de Asma na Infância”; enquanto que uma melhor situação socioeconômica, sexo feminino e maior tempo em aleitamento materno apresentaram menores valores para os “Sintomas de Asma na Infância”. Ainda que tipo de parto não tenha aumentado o risco aos “Sintomas de Asma na Infância”; o parto por cesárea aumentou o risco à rinite; e esta por sua vez foi correlacionado aos maiores valores para “Sintomas de Asma na Infância”.

A associação aqui encontrada entre diarreia e maior risco de desenvolvimento de “Sintomas de Asma na Infância” ainda não foi explorada por outros estudos epidemiológicos. Essa relação seria plausível, pois a diarreia em crianças pode refletir a disfunção intestinal, relacionada à microbiota intestinal;³⁵ ou como resultado de exposições pós-natais, por exemplo uso de antibióticos.⁶¹

Ressalta-se que Ribeirão Preto é uma cidade desenvolvida, com mais 99% residências com saneamento básico e rede de esgoto, o que dá suporte para que parte dos quadros de diarreia sejam de natureza alérgica/inflamatória^{62,63} e envolvidos com a hipótese da microbiota, onde o status de urbanização leva a uma menor exposição à diversidade a microrganismos na infância, que vem sendo envolvida na gênese da asma.^{7,8}

Como explicação alternativa dessa associação entre diarreia e “Sintomas de Asma na Infância”, é possível que muitos casos de diarreia sejam de natureza infecciosa. O rotavírus ainda é considerado o agente etiológico mais importante de gastroenterite não-bacteriana aguda⁶⁴, ainda que sua prevalência no Estado de São Paulo tenha sido consideravelmente reduzida após implementação da vacina contra seu principal patógeno no Programa Nacional de Imunização em 2006⁶⁴. Os quadros de diarreias infecciosas também podem ser acompanhados pela neutrofilia⁶⁵, assim um aumento dos neutrófilos pode ser reflexo não apenas inflamação, mas também de infecção, inclusive com manifestação de sintomas respiratórios.^{50,66}

A amamentação foi proteção para “Sintomas de Asma na Infância”, dando suporte aos achados de revisão sistemática mostrando que a duração da amamentação como protetora à asma em crianças¹⁵ e de infecções na infância.⁵⁹ O leite materno estimula a proliferação de uma microbiota equilibrada e diversificada, influenciando uma resposta equilibrada das vias Th1/Th2;⁵ enquanto que o uso de fórmulas infantis resultariam em depleção das bactérias comensais do intestino em crianças, aumentando a permeabilidade intestinal e a translocação bacteriana¹⁷.

Maiores valores do escore-z do IMC/I na criança foi associado a maiores valores de “Sintomas de Asma na Infância”. O sobrepeso e a obesidade já foram associados em revisão sistemática ao risco aumentado de asma na infância.^{22,23} Entretanto, ainda, que resultados epidemiológicos sejam consistentes da associação entre maior IMC e asma em crianças, a relação temporal entre essas variáveis e via causal ainda não são bem compreendidas.²³ Essa associação poderia estar ligada a alterações da microbiota intestinal, resultando em inflamação, em maior risco de obesidade^{20,21} e de asma.⁶⁷

Também seria possível que essa relação entre maiores nos valores do IMC e asma possa advir de um fator comum ligado ao padrão ocidentalizado da dieta, o qual resulta em metabólitos que têm reflexos na resposta imune, contribuindo com desordens inflamatórias e asma;⁶⁸ sendo que também esse padrão alimentar é consistentemente implicado com o maior risco de obesidade, inclusive em crianças.^{68,69}

Outro resultado encontrado mostrou que o sexo feminino protegeu para o desenvolvimento de “Sintomas de Asma na Infância”; enquanto que a raça negra esteve associada ao aumento dos “Sintomas de Asma na Infância”. Estudo baseado nos dados da Pesquisa Nacional em Saúde dos Estados Unidos em crianças com até 5 anos de idade mostrou que o sexo feminino foi associado ao risco reduzido de asma, enquanto a raça negra foi associada de forma independente com risco aumentado à asma⁷⁰.

Ainda que não se tenha observado no presente estudo uma associação entre o tipo de parto e “Sintomas de Asma na Infância”; o parto por cesárea teve uma associação limítrofe com a rinite, enquanto a amamentação foi proteção para a rinite. A rinite, por sua vez teve forte correlação com “Sintomas de Asma na Infância”. Estudos já encontraram a associação entre o parto por cesárea e o risco de asma e rinite^{13,71} com o aleitamento materno atenuando este risco⁷¹. Evidências epidemiológicas mostram forte relação entre rinite e asma,^{72,73} sugerindo que a rinite e a asma englobam aspectos comuns em suas fisiopatologias e tratamentos.⁷³

O uso de antibióticos teve uma associação limítrofe com “Sintomas de Asma na Infância”. É possível que a definição do uso desses medicamentos nas duas últimas semanas possa ter contribuído para não se ter encontrado uma relação mais clara entre uso de antibióticos e “Sintomas de Asma na Infância”, já que outros estudos encontraram a associação de uso de antibióticos com asma na infância.^{11,26} Como possível explicação para que uso de antibióticos elevar o risco à asma; aponta-se para um aumento do risco à obesidade pelo uso dessas medicações.^{28,29} Entretanto, as análises não mostraram um efeito indireto do uso desses medicamentos via aumento do IMC da criança e chegando a “Sintomas de Asma na Infância”, mas apenas efeitos diretos tanto da obesidade quanto do uso de medicamentos nos maiores valores para esse desfecho.

Seria possível que a menor diversidade da microbiota seja um mediador entre uso de antibióticos e o “Sintomas de Asma na Infância”, mas essa variável não foi diretamente medida na presente pesquisa. Por fim, não se pode descartar que a associação entre uso de antibióticos e asma seja de natureza espúria, pois esses medicamentos também são indicados para sintomas respiratórios em crianças; os quais são uma das principais causas da asma em crianças⁵ ou mesmo esses sintomas respiratórios já poderiam ser as primeiras manifestações da asma em crianças⁵.

Além disso, os antibióticos são frequentemente prescritos na atenção básica com vistas a diminuir o risco de admissão hospitalar futura em crianças com infecções do trato respiratório, o que pode contribuir para a resistência bacteriana, considerada uma séria ameaça à saúde pública.⁷⁴

Como ponto forte esse estudo traz importantes contribuições ao explorar inter-relações entre fatores ambientais e suas consequências (excesso de peso e diarreia) com “Sintomas de Asma na Infância” por meio de modelagem de equações estruturais; envolvendo variáveis do período nascimento e da primeira infância da Coorte (BRISA - Ribeirão Preto). Destaca-se, ainda, que essa metodologia permitiu estimar efeitos diretos e indiretos para uma

melhor interpretação dos resultados encontrados tanto com os desfechos intermediários, quanto nos “Sintomas de Asma na Infância”.

Ademais, a asma aqui foi uma variável latente contínua “Sintomas de Asma na Infância”, formada por três indicadores, o que reduziu erro de aferição³⁶ desse desfecho e nas associações com ele aqui mostradas. E a utilização da ponderação pelo inverso da probabilidade de participação no seguimento, minimizou a ocorrência de vieses de seleção advindos da perda amostral, aumentando a validade interna do estudo.

Como limitações do presente estudo, aponta-se para a composição da microbiota intestinal que não foi diretamente aferida e a presença de diarreia que foi uma variável relatada pela mãe e não se pode afirmar que sua presença seja de natureza alérgico-inflamatória ou infecciosa-inflamatória.

Esses dados são pioneiros na exploração de conjunto de variáveis ligadas à hipótese da microbiota de forma inter-relacionada e o primeiro a sugerir que diarreia pode estar associada à asma na infância. Esses achados reforçam a teoria do envolvimento da “hipótese da microbiota” na programação precoce de sintomas respiratórios em crianças, sugerindo que a prevenção dessa doença deve começar ao nascimento, com estímulo ao parto vaginal, amamentação até os dois anos de idade (WHO), adoção de práticas profissionais baseadas em protocolos e evidências clínicas para a prescrição de antibióticos e da manutenção de peso adequado da criança.

Fontes de financiamento:

FAPEMA (Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão), FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Aspectos éticos

Os autores declaram que todos os procedimentos que contribuíram para a realização deste trabalho cumprem os padrões éticos das diretrizes nacionais sobre estudos em seres humanos (Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, sendo revisada pela Resolução nº 466/2012 e suas complementares) e com a Declaração de Helsinki

(1975, sendo revisada em 2008) e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo ofício nº 4116/2008. Quando a idade era inferior a 18 anos, um acompanhante adulto também assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A todas era explicado que a coorte pré-natal BRISA investigava fatores de riscos de nascimento pré-termo e lhes eram garantidas a confidencialidade, a proteção da imagem e a não-estigmatização.

Referências

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH. et al., International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67, 976-97. Epub 2012 Jun 15.
2. World Health Organization (WHO). Available: http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthma_facts/en/. Accessed 2016 July 14.
3. Bates JH, Maksym GN. Mechanical determinants of airways hyperresponsiveness. *Crit Rev Biomed Eng*. 2011; 39, 281-96.
4. Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136, 829-36.
5. Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly*. 2014; 144, w14036.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18, 716-25.
7. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259–60.
8. Shen S, Wong CH. Bugging inflammation: role of the gut microbiota. *Clin Transl Immunology*. 2016; 5, e72.
9. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology*. 2007; 212, 433-9. Epub 2007 Apr 30.

10. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. GABRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011; 364, 701-9.
11. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44, 842-50.
12. Ding G, Ji R, Bao Y. Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16, 133-9. Epub 2014 Aug 1.
13. Jatzlauk G, Bartel S, Heine H, Schloter M, Krauss-Etschmann S. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. *Allergy*. 2017.
14. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38, 629-33.
15. Magnus MC, Håberg SE, Stigum H, et al. Delivery by Cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders: the Norwegian mother and child cohort study. *Am J Epidemiology*. 2011; 174, 1275-85.

16. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014; 63, 559-66. Epub 2013 Aug 7.
17. Hwang JS, Im CR, Im SH. Immune disorders and its correlation with gut microbiome. *Immune Netw*. 2012; 12, 129-38.
18. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014; 2, 109.
19. Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC et al., Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133, 1317-29.
20. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26, 62-72.
21. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118, 511-21.
22. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009; 56, 80-7.

23. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119, 54-58.
24. Hviid, A., Svanstrom, H., Frisch, M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011; 60: 49–54.
25. Trasande, L., Blustein, J., Liu, M. et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 16–23.
26. Bailey, L.C., Forrest, C.B., Zhang, P. et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 1063–1069.
27. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015; 104, 38-53.
28. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087–1094.
29. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011; 17, 478-82.

30. Parsons MA, Beach J, Senthilselvan A. Association of living in a farming environment with asthma incidence in Canadian children. *J Asthma*. 2017; 54, 239-249. Epub 2016 Jul 6.
31. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*. 2016; 375, 411-421.
32. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42, 1377-85.
33. Lynch JP, Sikder MA, Curren BF, et al. The Influence of the Microbiome on Early-Life Severe Viral Lower Respiratory Infections and Asthma-Food for Thought? *Front Immunol*. 2017; 8, 156.
34. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The Human Microbiome before Birth. *Cell Host Microbe*. 2016 Nov 9; 20(5):558-560.
35. Fagherazzi G, Gusto G, Balkau B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Bonnet F. Functional gastrointestinal disorders and incidence of type 2 diabetes: Evidence from the E3N-EPIC cohort study. *Diabetes Metab*. 2016; 42, 178-83.
36. Kline RB. *Principles and practice of structural equation modeling*. New York: The ebook (The Guilford Press, 2016).
37. da Silva AA, Simões VM, Barbieri MA, et al. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal cohort (BRISA). *Reprod Health*. 2014;11, 79.

38. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Cidades**. Disponível em: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_m/ribeirao-preto_sp. Acesso em: 02 nov. 2017.
39. Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Goldani MZ. Papers from the Ribeirão Preto and São Luís birth cohort studies: presentation. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 8, 1163-4.
40. Bettiol H, Barbieri MA, Gomes UA, Andrea M, Goldani MZ, Ribeiro ER. Perinatal health: methodology and characteristics of the studied population. *Rev Saude Publica*. 1998; 32, 18-28.
41. Barbieri, MA, Gomes, UA, Borros Filho, AA, Bettiol, H, Almeida, LEA, Silva, AA MD. Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: a questão do método. *Cadernos de Saúde Pública*. 1989; 5, 376-387.
42. Cardoso VC, Simões, VM, Barbieri, MA, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirão Preto, SP and São Luís, MA. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40, 1165-76.
43. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil 2012. [Internet]. São Paulo, SP: ABEP; 2015 [citado 20 jun. 2015]. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>
44. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. 1988; pp. 1-177. Champaign: Human Kinetics Books.

45. Ribeiro MRC, Silva AA, Alves MT, et al. Effects of Socioeconomic Status and Social Support on Violence against Pregnant Women: A Structural Equation Modeling Analysis. *PLoS One*. 2017; 12, e0170469.
46. World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. 1995; Geneva: WHO (Technical Report Series n. 854).
47. Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, 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.
48. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA*. 2013; 309, 2445-6.
49. WHO. *Child Growth Standards: WHO Anthro (versão 3.2.2) e macros*, 2011.
50. WHO. *Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. Geneva: WHO, 2006. [<http://www.who.int/childgrowth/standards/en>]
51. Bruijnzeel PL, Uddin M, Koenderman L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? *J Leukoc Biol*. 2015; 98, 549-56.
52. Weissler JC. Eosinophilic Lung Disease. *Am J Med Sci*. 2017; 354, 339-349.

53. Byrne BM. *Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming*, 2012. Routledge, New York.

54. Ullman JB. Structural Equation Modeling. In: *Using multivariate statistics* (eds. Tabachnick BG, Fidell LS), 2007. Pearson Education, Boston.

55. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC.

Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4, 1111-1122.

56. Drehmer M, Camey S, Schmidt MI, et al. Socioeconomic, demographic and nutritional factors associated with maternal weight gain in general practices in Southern Brazil. *Cad Saude Publica.* 2010; 26, 1024-34.

57. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2012; 87, 229-43. Epub 2011 Aug 5.

58. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics.* 2014; 134, e535-46. Epub 2014 Jul 21.

59. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. *Lancet Breastfeeding Series Group.* Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016; 387, 475-90.

60. Muthén LK, Muthén BO. *Mplus: statistical analysis with latent variables. User's guide (1998-2010)*, 2010. Muthén; Muthén, Los Angeles.
61. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015; 73 Suppl 1, 32-40.
62. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113, 72-82.
63. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, Landolfi R, Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J Gastroenterol.* 2016; 22, 7186-202.
64. Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Costa FF, Carmona RCC, Timenetsky MCST. Caracterização de genótipos de rotavírus em creches: era pré e pós-vacinação contra o rotavírus. *J. Pediatr.* 2010; 86.
65. Azmatullah A, Qamar FN, Thaver D, Zaidi AK, Bhutta ZA. Systematic review of the global epidemiology, clinical and laboratory profile of enteric fever. *J Glob Health.* 2015; 5, 020407.
66. Leliefeld PH, Wessels CM, Leenen LP, Koenderman L, Pillay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Crit Care.* 2016; 20, 73.

67. Azad MB, Kozyrskyj AL. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clin Dev Immunol.* 2012; 932072. Epub 2011 Nov 3.
68. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity.* 2014; 40, 833-42.
69. Ambrosini GL, Johns DJ, Northstone K, Emmett PM, Jebb SA. Free Sugars and Total Fat Are Important Characteristics of a Dietary Pattern Associated with Adiposity across Childhood and Adolescence. *J Nutr.* 2016. pii: jn224659. [Epub ahead of print]
70. Vo P, Bair-Merritt M, Camargo CA Jr, Eisenberg S, Long W. Individual factors, neighborhood social context and asthma at age 5 years. *J Asthma.* 2017; 54, 265-272.
71. Chu S, Zhang Y, Jiang Y, et al. Cesarean section without medical indication and risks of childhood allergic disorder, attenuated by breastfeeding. *Sci Rep.* 2017; 7, 9762.
72. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012; 26, 187-90.
73. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35, 357-61.

74. Hay AD, Redmond NM, Turnbull S, et al. Development and internal validation of a clinical rule to improve antibiotic use in children presenting to primary care with acute respiratory tract and cough: a prognostic cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4, 902-910.

Figura 1

Fluxograma da coorte de Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010 - 2013.

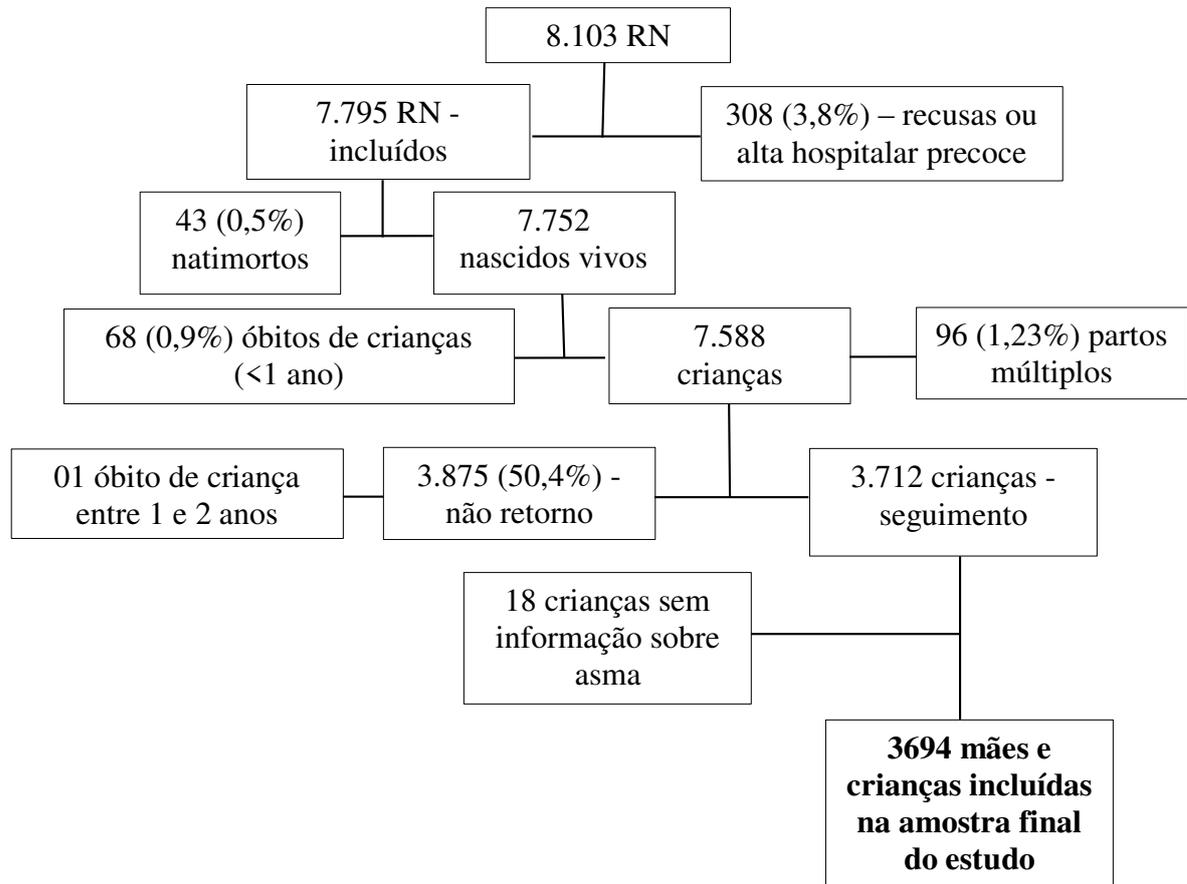


Figura 2

Modelo teórico proposto da associação de fatores ambientais ligados a hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.

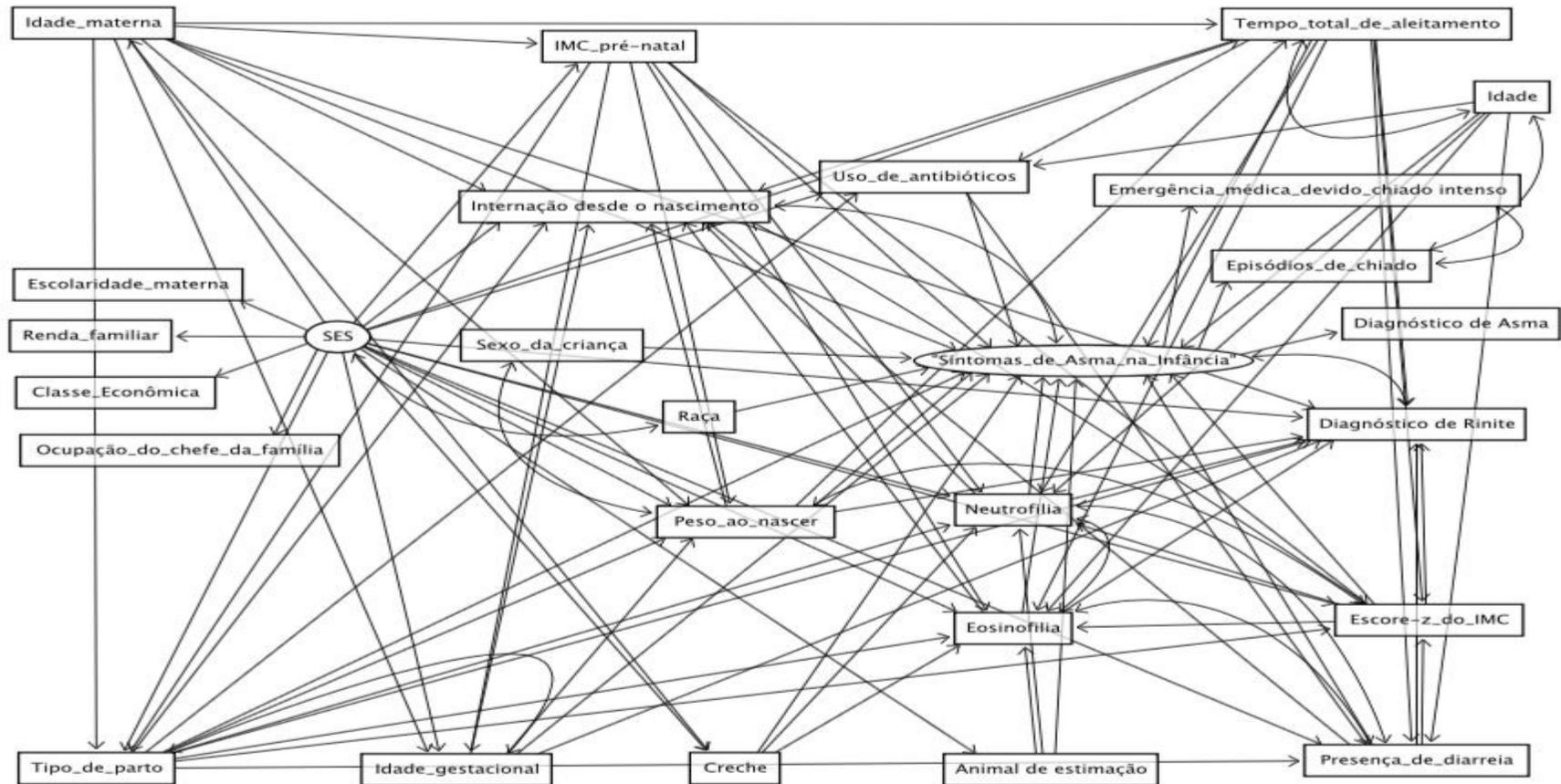


Tabela 1

Características sociodemográficas econômicas, hábitos de vida, nutricionais e saúde reprodutiva, primeiro comparecimento ou não ao primeiro seguimento da Coorte de Nascimento BRISA. Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.

Variável	Comparecimento no primeiro seguimento						Valor-p
	Não compareceram (Perdas)		Compareceram (Amostra final)		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Idade materna (anos)							0.014
< 19	541	13.9	434	11.7	975	12.9	
20 a 34	2847	73.4	2800	76.0	5647	74.6	
≥ 35	488	12.7	460	12.3	948	12.5	
Total	3876	100.0	3694	100.0	7570	100.0	
Escolaridade materna (anos)							<0.001
0-4	189	4.9	135	3.7	324	4.3	
5-8	944	24.5	714	19.4	1658	22.0	
9-11	1778	46.2	2045	55.6	3823	50.8	
≥12	936	24.4	786	21.3	1722	22.9	
Total	3847	100.0	3680	100.0	7527	100.0	
Ocupação do chefe da família							<0.001
Manual não qualificado	962	25.9	877	24.6	1839	25.3	
Manual semiespecializado	1594	42.9	1621	45.5	3215	44.2	
Manual especializado	174	4.7	198	5.6	372	5.1	
Funções de escritório	359	9.7	384	10.8	743	10.2	
Profissional de nível superior	467	12.6	335	9.4	802	11.0	
Administradores/gerentes/diretores	157	4.2	142	3.9	299	4.1	
Proprietários	0	0.0	1	0.2	1	0.1	
Total	3713	100.0	3558	100.0	7271	100.0	
Renda familiar (salários mínimos)							<0.001
< Um	13	0.4	8	0.2	21	0.3	
Um a < Três	1032	32.9	917	29.0	1949	30.9	
Três a < Cinco	954	30.4	1144	36.2	2098	33.3	
≥ Cinco	1141	36.3	1088	34.6	2229	35.5	
Total	3140	100.0	3157	100.0	6297	100.0	
Classe econômica							<0.001
D-E	441	12.3	266	7.6	707	9.9	
C	1412	39.5	1679	47.9	3091	43.7	
A-B	1719	48.2	1554	44.5	3273	46.4	
Total	3572	100.0	3499	100.0	7071	100.0	
IMC pré-gestacional							<0.001
Baixo peso	232	7.4	251	7.9	483	7.7	
Eutrofia	1845	58.8	1687	53.4	3532	56.1	
Sobrepeso	709	22.6	789	24.9	1498	23.8	
Obesidade	352	11.2	432	13.8	784	12.4	
Total	3138	100.0	3159	100.0	6297	100.0	
Tipo de parto							0.317
Vaginal	1519	39.2	1490	40.3	3009	39.8	
Cesárea	2355	60.8	2204	59.7	4559	60.2	
Total	3874	100.0	3694	100.0	7568	100.0	

Idade gestacional (semanas gestacionais)							0.127
Pré-termo (<37)	348	11.0	350	11.0	698	11.0	
Termo precoce (37-38)	849	26.8	770	24.3	1619	25.6	
Termo completo e termo tardio (39-41)	1668	52.7	1747	55.1	3415	53.9	
Pós-termo (≥ 42)	299	9.5	302	9.6	601	9.5	
Total	3164	100.0	3169	100.0	6333	100.0	

Tabela 2

Características sociodemográficas e econômicas, hábitos de vida, nutricionais e saúde reprodutiva das mulheres da coorte de Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.

Variáveis	n	%
Idade maternal (anos)		
≤ 19	434	11,8
20 a 34	2800	75,8
≥ 35	460	12,4
Escolaridade materna (anos)		
0-4	135	3,7
5-8	714	19,3
9-11	2045	55,4
≥12	786	21,3
Missing*	14	0,3
Ocupação do chefe da família		
Manual não qualificado	877	23,7
Manual semiespecializado	1621	43,9
Manual especializado	198	5,4
Funções de escritório	384	10,4
Profissional de nível superior	335	9,1
Administradores/ gerentes/diretores	142	3,8
Proprietários	1	0,1
Missing*	136	3,6
Renda familiar (salários mínimos) ^b		
< Um	8	0,2
Um a < três	917	24,8
Três e < Cinco	1144	30,9
≥ Cinco	1088	29,4
Missing*	537	14,7
Classe econômica		
D-E (mais pobres e menos escolarizados)	266	7,2
C	1679	45,4
A-B (mais ricos e mais escolarizados)	1554	42,1
Missing*	195	5,3
Tipo de parto		
Vaginal	1490	40,3
Cesárea	2204	59,7
Idade gestacional (semanas gestacionais)		
Pré-termo (<37)	350	9,5
Termo precoce (37-38)	770	20,8
Termo completo e termo tardio (39-41)	1747	47,3
Pós-termo (≥42)	302	8,2
Missing	525	14,2
Total	3694	100,0

^a A variável latente situação socioeconômica (SES) foi formada pelas seguintes variáveis: a) escolaridade materna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e mais de 12 anos de estudo), b) ocupação do chefe da família (manual não qualificado, manual semiespecializado, manual especializado, funções de escritório, profissional de nível superior e administradores/ gerentes/diretores/proprietários), c) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro (aproximadamente US\$ 290,00 em 2010), categorizada em: < um salário, de um a < três salários, três a < cinco salários e ≥ cinco salários e d) classe econômica segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil, categorizada em D/E, C e A/B⁴³.

Índice de Massa Corporal pré-gestacional (média 24,54 kg/m²/desvio padrão± 5,21)

* Valores ignorados ou não informados

Tabela 3

Características demográficas, nutricionais e dados referentes à saúde das crianças da coorte de Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	1850	50,1
Feminino	1844	49,9
Cor da pele		
Branco	2574	69,7
Outras **	930	25,2
Negros	178	4,8
Missing*	12	0,3
Frequenta creche		
Não	3406	92,2
Sim	286	7,7
Missing*	2	0,1
Presença de animal de estimação		
Não	2005	54,3
Sim	1666	45,1
Missing*	23	0,6
Escore-z do IMC por Idade ^a		
Magreza	53	1,4
Eutrofia	2496	67,6
Sobrepeso	755	20,4
Obesidade	305	8,3
Missing*	85	2,3
Diagnóstico médico de asma		
Não	3549	96,1
Sim	145	3,9
Número de episódios de chiado		
Não tiveram	1665	45,1
< três episódios	1279	34,6
De três a seis episódios	432	11,7
> seis episódios	318	8,6
Emergência médica devido chiado intenso		
Não	2120	57,4
Sim	1553	42,0
Missing*	21	0,6
Diagnóstico médico de rinite		
Não	2823	76,4
Sim	837	22,7
Missing*	34	0,9
Internação desde o nascimento		
Não	3045	82,4
Sim	646	17,5
Missing*	3	0,1
Presença de diarreia		
Não	3003	81,3
Sim	687	18,6
Missing*	4	0,1
Uso de antibióticos nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista		
Não	933	25,3
Sim	61	1,6
Missing	2700	73,1
Tercil de eosinófilos		
1º tercil (0,001 – 0,145)	653	17,7

2° tercil (0,146 – 0,209)	627	16,7
3° tercil (0,201 – 5,46)	635	17,2
Missing*	1779	48,2
Tercil de neutrófilos		
1° tercil (0,189 – 2,83)	625	16,9
2° tercil (2,84 – 4,16)	638	17,3
3° tercil (4,17 – 51,5)	619	16,8
Missing*	1812	49,0
Total	3694	100,00

*Valores ignorados ou não informados

^a Escore-z do Índice de Massa Corporal por Idade

Idade da criança (média 20,23 meses/desvio padrão \pm 4,69).

Peso ao nascer da criança (média 3,18 gramas/ desvio padrão \pm 0,48).

Tempo de amamentação (média 8,85 meses/ desvio padrão \pm 5,89)

Tabela 4

Índices de ajuste para os modelos de análise fatorial confirmatória e o modelo de equação estrutural. Coorte Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil 2010-2013.

Índices de ajustes do modelo	AFC ^a	Modelo Final ^b
χ^2 ^c	161.375	385.660
Degrees of freedom	25	190
<i>p</i> -value χ^2	< 0.001	< 0.001
RMSEA ^d	0.042	0.017
90% IC ^e	0.036-0.049	0.014-0.019
p-value	0.975	1.000
CFI ^f	0.995	0.984
TLI ^g	0.989	0.974
SRMR ^h	0.052	-
WRSM ⁱ	-	0.964

^a Análise Fatorial Confirmatória do “Sintomas de Asma”. ^b Modelo Final. Sem índice de modificação. ^c Chi-squared test. ^d Root Mean Square Error of Approximation. ^e Intervalo de Confiança. ^f Comparative Fit Index. ^g Tucker Lewis Index. ^h Standardized Root Mean Square Residual. ⁱ Weighted Root Mean Square Residual.

Tabela 5

Cargas fatoriais, erro padrão e p-valor dos indicadores das variáveis latentes: situação socioeconômica (SES) e “Sintomas de Asma na Infância”, Coorte Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.

Variável latente	Carga fatorial	Erro padrão	p-valor
Situação socioeconômica (SES)			
Renda familiar (salários mínimos)	0.781	0.013	< 0.001
Escolaridade materna (anos)	0.747	0.012	< 0.001
Ocupação do chefe da família	0.714	0.012	< 0.001
Classe econômica ^a	0.857	0.010	< 0.001
“Sintomas de Asma na Infância”			
Emergência médica devido chiado intenso	0.705	0.066	< 0.001
Diagnóstico médico de asma	0.561	0.058	< 0.001
Número de episódios de chiado	0.610	0.058	< 0.001

^a Classe econômica segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil, categorizada em D/E, C e A/B⁴³.

Tabela 6

Coefficiente padronizado, erros padrão e p-valor para os efeitos totais e diretos do modelo de equações estruturais da associação de fatores ambientais ligados a hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.

“Sintomas de Asma na Infância” ^a	Efeito total			Efeito direto		
	Coefficiente Padronizado	Erro padrão	p-valor	Coefficiente Padronizado	Erro padrão	p-valor
Situação socioeconômica ^b	-0.140	0.036	<0.001	-0.092	0.050	0.063
IMC pré-gestacional	0.035	0.029	0.237	0.047	0.031	0.131
Idade gestacional	-0.065	0.034	0.054	-0.070	0.034	0.040
Tipo de parto	-0.059	0.048	0.219	-0.076	0.053	0.148
Sexo da criança	-0.078	0.029	0.007	-0.078	0.029	0.007
Cor da pele da criança	0.102	0.030	0.001	0.102	0.030	0.001
Peso ao nascer	-0.062	0.039	0.106	-0.059	0.038	0.102
Tempo total de amamentação	-0.134	0.039	0.001	-0.125	0.039	0.001
Presença de animal de estimação	0.005	0.036	0.892	0.010	0.036	0.781
Frequente creche	0.059	0.053	0.265	0.044	0.055	0.422
Escore-z do IMC da criança ^c	0.082	0.035	0.020	0.077	0.035	0.031
Presença de diarreia nas últimas duas semanas ^d	0.110	0.048	0.022	0.110	0.048	0.022
Uso de antibióticos nas últimas duas semanas	0.211	0.114	0.065	0.197	0.115	0.087
Tercil de Eosinófilos	0.055	0.048	0.251	0.055	0.048	0.251
Tercil de Neutrófilos	0.078	0.045	0.084	0.078	0.045	0.084
Idade da criança	0.208	0.036	<0.001	0.210	0.039	<0.001

IMC: Índice de massa corporal

^a Variável latente “Sintomas de Asma na Infância” foi formada por três indicadores (emergência médica devido chiado intenso, diagnóstico médico de asma e episódios de chiado).

^b Variável latente: situação socioeconômica (SES) foi formado pelas seguintes variáveis: a) escolaridade materna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e mais de 12 anos de estudo), b) ocupação do chefe da família (manual não qualificado, manual semiespecializado, manual especializado, funções de escritório, profissional de nível superior e administradores/gerentes/diretores/proprietários), c) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro (aproximadamente US\$ 290.00 em 2010), categorizada em: < um salário, de um a <três salários, três a <cinco salários e ≥cinco salários e d) classe econômica segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil⁴³, categorizada em D/E, C e A/B.

^c Escore-z do Índice de Massa Corporal por Idade: desvio padrão (<-2 ou >+2) do IMC em relação à média.

^d Diarreia: presença de diarreia nas últimas duas semanas que antecederam a entrevista.

Tabela 7

Coefficiente padronizado, erro padrão e p-valor para os efeitos diretos e de correlações do modelo de equações estruturais da associação de fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota e “Sintomas de Asma na Infância”. Coorte Nascimento BRISA, Ribeirão Preto, Brasil, 2010-2013.

Caminhos	Coefficiente padronizado	Erro padrão	p-valor
Efeitos diretos			
Situação socioeconômica familiar ^a			
Idade materna no parto	0.320	0.020	<0.001
Idade gestacional	-0.070	0.025	0.005
Tipo de parto	0.501	0.022	<0.001
Presença de diarreia	-0.114	0.041	0.005
Internação desde o nascimento	-0.118	0.040	0.003
IMC pré-gestacional			
Idade materna no parto	0.239	0.024	<0.001
Idade gestacional			
Idade materna no parto	-0.071	0.026	0.007
IMC pré-gestacional	0.041	0.021	0.048
Tipo de parto			
Idade materna no parto	0.086	0.028	0.002
IMC pré-gestacional	0.116	0.022	<0.001
Peso ao nascer			
IMC pré-gestacional	0.171	0.019	<0.001
Idade gestacional	-0.074	0.024	0.002
Tercil de eosinófilos			
Frequenta creche	0.119	0.048	0.013
Idade da criança	-0.069	0.026	0.008
Tercil de neutrófilos			
Frequenta creche	0.115	0.052	0.027
Presença de diarreia nas últimas duas semanas			
IMC pré-gestacional	-0.069	0.028	0.013
Idade da criança	-0.081	0.028	0.004
Escore – z do IMC da criança			
IMC pré-gestacional	0.121	0.021	<0.001
Tempo total de amamentação	-0.056	0.027	0.037
Diagnóstico médico de rinite			
Tipo de parto	0.078	0.040	0.050

Internação desde o nascimento			
Idade gestacional	-0.165	0.026	<0.001
“Sintomas de Asma na Infância”			
WITH^b			
Rinite	0.358	0.049	<0.001
Internação desde o nascimento	0.367	0.052	<0.001
Cor da pele da criança WITH SES	-0.295	0.017	<0.001
Número de episódios de chiado WITH emergência médica devido chiado intenso	-0.383	0.175	0.029
Sexo WITH peso ao nascer	-0.134	0.021	<0.001
Idade gestacional WITH tipo de parto	-0.101	0.028	<0.001
Tempo total de amamentação WITH idade da criança	0.120	0.019	<0.001
Tercil de Eosinófilos WITH Tercil de Neutrófilos	0.236	0.029	<0.001
Presença de diarreia WITH			
Tercil de Neutrófilos	0.116	0.038	0.002
Tercil de Eosinófilos	-0.085	0.038	0.026
Peso ao nascer WITH score-z do IMC	0.176	0.026	<0.001

IMC: Índice de massa corporal

^a Variável latente: situação socioeconômica (SES) foi formado pelas seguintes variáveis: a) escolaridade materna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e mais de 12 anos de estudo), b) ocupação do chefe da família (manual não qualificado, manual semiespecializado, manual especializado, funções de escritório, profissional de nível superior e administradores/ gerentes/diretores/proprietários), c) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro (aproximadamente US\$ 290.00 em 2010), categorizada em: <um salário, de um a <três salários, três a < cinco salários e ≥cinco salários e d) classe econômica segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil⁴⁵, categorizada em D/E, C e A/B.

^b WITH: comando do Mplus de correlação entre as variáveis.

^c Variável latente “Sintomas de Asma na Infância” foi formada por três indicadores (emergência médica devido chiado intenso, diagnóstico médico de asma e episódios de chiado).

^d VIA: comando do Mplus para indicar a via do efeito indireto.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou as associações entre fatores ambientais nos primeiros 1000 dias de vida e “Sintomas de Asma na Infância” e os fatores ambientais ligados à hipótese da microbiota com “Sintomas de Asma na Infância” por meio da SEM. A metodologia usada é uma ferramenta epidemiológica, ainda, não explorada em estudos relacionados a esse tema e que nos permitiu construir uma variável latente “Sintomas de Asma na Infância” e analisar os efeitos diretos, indiretos e os mediadores presentes nas associações de um conjunto de variáveis independentes no desfecho.

Os resultados do capítulo I mostraram que fatores ambientais presentes nos primeiros 1000 dias de vida como: excesso de peso materno, elevado consumo de refrigerantes na gestação, cesárea sem trabalho de parto, presença de resfriado nos três primeiros meses de vida, piso revestido de carpete e exposição da criança ao tabagismo passivo foram associados a maiores valores de “Sintomas de Asma na Infância”. Em contraste, na medida em que aumentou o peso ao nascer, amamentação exclusiva por seis meses foram associados a menores valores de “Sintomas de Asma na Infância”.

Além disso, os achados do capítulo II sugerem o envolvimento de fatores ambientais ligados a hipótese da microbiota com “Sintomas de Asma na Infância”, crianças com maiores valores do escore-z do IMC por idade, da raça negra, com quadro de diarreia e com maior idade apresentaram maiores valores para “Sintomas de Asma na Infância”; enquanto que uma melhor situação socioeconômica, o sexo feminino e maior tempo de amamentação apresentaram menores valores para “Sintomas de Asma na Infância”.

Neste contexto, nossos dados sinalizam para que orientações para hábitos alimentares saudáveis devam ser incluídas na prática clínica, tanto para prevenir o excesso de peso materno, quanto da criança, ressaltando sobre a necessidade de se reduzir as taxas de cesárea sem indicação médica e enfatizando a importância da amamentação, reforçando, assim, a teoria do envolvimento de fatores ambientais presentes nos 1000 dias de vida e implicados com “Hipótese da Microbiota” na programação precoce de sintomas de asma em crianças.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSSON, T.R.; JAKOBSSON, H.E.; ANDERSSON, A.F. et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. **Clin Exp Allergy**, v. 44, n. 6, 842-50, 2014.
- ADAIR, L.S. Long-term consequences of nutrition and growth in early childhood and possible preventive interventions. **Nestle Nutr Inst Workshop Ser.**, v. 78, p. 111-20, jan. 2014.
- ALDURAYWISH, S.A; LODGE, C.J.; CAMPBELL, B. et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and metaanalyses of birth cohort studies. **Allergy**, v. 71, n. 1, p. 7789, 2016.
- ALSHEHRI, M.A.; ALMEGAMESI, T.M.; ALFRAYH, A.S. Predictors of short-term hospital readmissions of asthmatic children. **J Family Community Med.**, v. 12, n. 1, p. 11-7, 2005.
- AMBROSINI, G.L.; JOHNS, D.J.; NORTHSTONE, K. et al. Free Sugars and Total Fat Are Important Characteristics of a Dietary Pattern Associated with Adiposity across Childhood and Adolescence. **J Nutr**, 2016.
- ASHER, M.I.; KEIL, U; ANDERSON, H.R. et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. **Eur Respir J**, v. 8, p. 483-91, 1995.
- ASHER, M.I.; WEILAND, S.K. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. **Clin Exp Allergy**, n.28, Suppl 5:52-66; discussion 90-1, 1998.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). **Critério de Classificação Econômica Brasil 2012**. [Internet]. São Paulo, SP: ABEP; 2015 [citado 20 jun. 2015]. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
- ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL. Base de dados [internet]. Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>. Accessed on 20/Abr/2017.
- THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC) STEERING COMMITTEE. *Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. **Lancet**, v. 351, n. 9111, p. 1225-32, 1998.
- AZAD, M. B.; KOZYRSKYJ, A. L. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. **Clin Dev Immunol**, v. 2012, p. 932072, 2012.
- AZMATULLAH, A.; QAMAR, F.N.; THAVER, D. et al. Systematic review of the global epidemiology, clinical and laboratory profile of enteric fever. **J Glob Health**, v. 5, n. 2, p. 020407, 2015.

BAILEY, L.C.; FORREST, C.B.; ZHANG, P. et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. **JAMA Pediatr**, v. 168, n. 11, p. 1063–1069, 2014.

BALMER, S.E.; WHARTON, B.A. Diet and faecal flora in the newborn: breast milk and infant formula. **Arch Dis Child**, v. 64, n. 12, p. 1672-7, 2011.

BARBIERI, M.A.; GOMES, U.A.; BARROS FILHO, A.A. et al. Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: a questão do método. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 5, n. 4, p. 376-387, 1989.

BARBIERI, M.A.; BETTIOL, H.; SILVA, A.A.; GOLDANI, M.Z. Papers from the Ribeirão Preto and São Luís birth cohort studies: presentation. **Braz J Med Biol Res**, v. 8, n. 9, p. 1163-4, 2007.

BARKER, D.J.; OSMOND, C.; GOLDING, J. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **BMJ**, v. 4, n. 298 (6673), p. 564-7, 1989.

BARKER, D.J.; WINTER, P.D.; OSMOND, C. et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet**, v. 9, n. 2(8663), p. 577-80, 1989.

BATES, J.H.; MAKSYM, G.N. Mechanical determinants of airways hyperresponsiveness. **Crit Rev Biomed Eng**, v. 39, n. 4, p. 281-96, 2011.

BETTIOL, H.; BARBIERI, M.A.; GOMES, U.A.; et al. Perinatal health: methodology and characteristics of the studied population. **Rev Saude Publica**, v. 32, n. 1, p. 18-28, 1998.

BEZIRTOGLOU, E.; TSIOTSLAS, A.; WEILLING, G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). **Anaerobe**, v. 17, n. 6, p. 478–821, 2011.

BERGENHENEGOUWEN, L.A.; MEERTENS, L.J.; SCHAAF, J. et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 172, p. 1-6, 2014.

BHUTTA, Z.A.; AHMED, T.; BLACK, R.E. et al, for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. **Lancet**, v. 371, p. 417–40, 2008.

BIASUCCI, G.; BENENATI, B.; MORELLI, L. et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. **J Nutr**, v. 138, p. 1796S–800S, 2008.

BLACK, R.E.; ALLEN, L.H.; BHUTTA, Z.A. et al, for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. **Lancet**, v. 371, p. 243–60, 2008.

BLASER, M.J.; DOMINGUEZ-BELLO, M.G. The human microbiome before birth. **Cell Host Microbe**, v. 20, p. 558–60, 2016.

BLOCK, G.; DRESSER, C.M.; HARTMAN, A.M. et al. Nutrient sources in the American diet: quantitative data from the NHANES II survey. I. Vitamins and minerals. **Am J Epidemiol**, v. 122, n. 1, p. 13-26, 1985.

BLOCK, G.; HARTMAN, A.M.; DRESSER, C.M. et al. A data-based approach to diet questionnaire design and testing. **Am J Epidemiol**, v. 124, n. 3, p. 453-69, 1986.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Cidades**. Disponível em: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_m/sao-luis_ma. Acesso em: 02 nov. 2017a.

_____. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Cidades**. Disponível em: http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_m/ribeirao-preto_sp. Acesso em: 02 nov. 2017b.

BRISBOIS, T.D.; FARMER, A.P.; MCCARGAR, L.J. Early markers of adult obesity: a review. **Obes Rev**, v. 13, n. 4, p. 347-67, 2012.

BROWN, T. A. **Confirmatory Factor Analysis for Applied Research**. 1a ed. New York: The Guilford Press, 2006.

BRUIJNZEEL, P.L.; UDDIN, M.; KOENDERMAN, L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? **J Leukoc Biol**, v. 98, n. 4, p. 549-56, 2015.

BRYCE, J.; COITINHO, D.; DARNTON-HILL, I. et al, for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. **Lancet**, v. 371, p. 510–26, 2008.

BYRNE, B.M. Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming. New York: Routledge, 2012.

BURKE, H.; LEONARDI-BEE, J.; HASHIM, A. et al., Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. **Pediatrics**, v. 129, n. 4, p. 735-44, 2012.

CABRERA-RUBIO, R.; COLLADO, M.C.; LAITINEN, K. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. **Am J Clin Nutr**, v. 96, n. 3, p. 544–51, 2012.

CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MELO, K.C. et al. Prevalence of atopic eczema and associated symptoms in school children. **J Pediatr (Rio J)**, v. 80, n. 1, p. 60-4, 2004.

CAMPOS, H. S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteroide. **Rev Bras Pneumol Sanit**, v. 15, n. 1, p. 47-60, 2007.

CARDOSO, V.C.; SIMÕES, V.M.; BARBIERI, M.A. et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirão Preto, SP and São Luís, MA. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 9, p. 1165-76, 2007.

- CARDWELL, C.R.; STENE, L.C.; JONER, G. et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. **Diabetologia**, v. 51, n. 5, p. 726-35, 2008.
- CASTRO-RODRIGUEZ, J.A.; FORNO, E.; RODRIGUEZ-MARTINEZ, C.E. et al. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 4, n. 6, p. 1111-1122, 2016.
- CHALLIER, J.C.; BASU, S.; BINTEIN, T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. **Placenta**, v. 29, n. 3, p. 274-81, 2008.
- CHEUNG PASITPORN, W.; THONGPRAYOON, C.; EDMONDS, P.J. et al. Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Clin Exp Hypertens**, v. 37, p. 587-93, 2015.
- CHENG, R.Y.; SHANG, Y.; LIMJUNYAWONG, N. et al. Alterations of the lung methylome in allergic airway hyper-responsiveness. **Environ Mol Mutagen**, v. 55, n. 3, p. 244-55, 2014.
- CHOI, J.S.; CHOI, S.J.; LEE, K.J. et al. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. **Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr**, v. 18, n. 4, p. 253-60, 2015.
- CHU, S.; ZHANG, Y.; JIANG, Y. et al. Cesarean section without medical indication and risks of childhood allergic disorder, attenuated by breastfeeding. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 9762, 2017.
- COLLIER, C.H.; RISNES, K.; NORWITZ, E.R. et al. Maternal Infection in Pregnancy and Risk of Asthma in Offspring. **Matern Child Health J**, v. 17, n. 10, p. 1940-50, 2013.
- DA SILVA, A.A.; SIMÕES, V.M.; BARBIERI, M.A. et al. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal cohort (BRISA). **Reprod Health**, v.11, n.79, p. 2-9, 2014.
- DATASUS. População Residente - São Paulo. População Residente segundo Município. Município: Ribeirão Preto. Período: 2010. Brasília. Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popsp.htm>>.
- De FILIPPO, C.; CAVALIERI, D.; Di PAOLA, M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **Proc Nat Acad Sci USA**, v. 107, n. 33, p. 14691-6, 2010.
- DING, G.; JI, R.; BAO, Y. Risk and protective factors for the development of childhood asthma. **Paediatr Respir Rev**, v. 16, n. 2, p. 133-9, 2015.
- DEN DEKKER, H.T.; SONNENSCHNEIN-VAN DER VOORT A.M.; DE JONGSTE, J.C. et al., Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 137, n. 4, p. 1026-35, 2016.

DREHMER, M.; CAMEY, S.; SCHMIDT, M.I. et al. Socioeconomic, demographic and nutritional factors associated with maternal weight gain in general practices in Southern Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 26, p.1024-34, 2010.

DOCTOR, T.H.; TRIVEDI, S.S.; CHUDASAMA, R.K. Pulmonary function test in healthy school children of 8 to 14 years age in south Gujarat region, India. **Lung India**, v. 27, n. 3, p. 145-8, 2010.

DOMINGUEZ-BELLO, M.G.; COSTELLO, E.K.; CONTRERAS, M. et al., Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 107, n. 26, p. 11971-5, 2010.

DUIJTS, L. Fetal and infant origins of asthma. **Eur J Epidemiol**, v.27, n.1, p. 5-14, 2012.

EGE, M.J.; MAYER, M.; NORMAND, A.C. et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. **N Engl J Med**, v. 364, p.701-09, 2011.

EKSTRÖM, S.; MAGNUSSON, J.; KULL, I. et al., Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 1, p. 283-91, 2015.

ELLWOOD, P.; ASHER, M.I.; BEASLEY, R. et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, n. 1, p. 10-16, 2005.

FAGHERAZZI, G.; GUSTO, G.; BALKAU, B. et al. Functional gastrointestinal disorders and incidence of type 2 diabetes: Evidence from the E3N-EPIC cohort study. **Diabetes Metab**, v. 42, n. 3, p. 178-83, 2016.

FALLANI, M.; YOUNG, D.; SCOTT, J. et al. Intestinal microbiota of 6-week old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 51, n. 1, p. 77-84, 2010.

FENG, C.H.; MILLER, M.D.; SIMON, R.A. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. **Am J Rhinol Allergy**, v. 26, n. 3, p.187-90, 2014.

FERRARI, F.P.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; RIBAS, L.F. et al. Prevalence of asthma in schoolchildren in Curitiba – ISAAC. **J Pediatr (Rio J)**, v. 74, n. 4, p. 299-305, 1998.

FLEISCHER, D.M.; SICHERER, S.; GREENHAWT, M. et al. Consensus communication on early peanut introduction and prevention of peanut allergy in high-risk infants. **Pediatr Dermatol**, v. 33, n. 1, p. 103-6, 2010.

FORNO, E.; YOUNG, O.M.; KUMAR, R. et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. **Pediatrics**, v. 134, p. e535-46, 2014.

FRIEDMAN, N.J.; ZEIGER, R.S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 6, p. 1238-48, 2005.

GALLO, A.; PASSARO, G.; GASBARRINI, A. et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 32, p. 7186-202, 2016.

GARRIDO, D.; BARILE, D.; MILLS, D.A. A molecular basis for bifidobacterial enrichment in the infant gastrointestinal tract. **Adv Nutr**, v. 3, p. 415S–21S, 2012.

GERGEN, P.J.; FOWLER, J.A.; MAURER, K.R. et al. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. **Pediatrics**, v. 101, n. 2, p. E8, 2008.

GERN, J.E.; BUSSE, W.W. Association of rhinovirus infections with asthma. **Clin Microbiol Rev**, v. 12, n. 1, p. 9-18, 1999.

Global Initiative for Asthma - GINA. Bethesda: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Disponível na internet via: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. **Pediatr Res**, v. 56, n. 3, p. 311-7, 2004.

GOULET, O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. **Nutr Rev**, v. 73, Suppl 1, p. 32-40, 2015.

GREENLAND, S.; PEARL, J.; ROBINS, J.M. Causal diagrams for epidemiologic research. **Epidemiology**, v. 10, n. 1, p. 37-48, 1999.

GRÖNHAGEN, C.; LIDÉN, C.; WAHLGREN, C.F. et al. Hand eczema and atopic dermatitis in adolescents: a prospective cohort study from the BAMSE project. **Br J Dermatol**, v. 173, n. 5, p. 117-582, 2015.

HAATAJA, P.; KORHONEN, P.; OJALA, R. et al. Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. **Eur J Pediatr**, v. 175, n. 6, p. 799-808, 2016.

HAIR, J.F.; ANDERSON, R.E.; TATHAM, R.L.; BLACK, W. **Análise Multivariada de dados**. 6ª Ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HÅKANSSON, S.; KÄLLÉN, K. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. **Clin Exp Allergy**, v.33, n.6, p. 757–764, 2003.

HANSON, L.A.; ADLERBERTH, I.; CARLSSON, B. et al. Antibody-mediated immunity in the neonate. **Pediatr Padol.**, v. 25, n. 5, p. 371–6, 1990.

HANSON, M. The birth and future health of DOHaD. **J Dev Orig Health Dis**, v. 6, n. 5, p. 434-7, 2015.

HARDER, T.; BERGMANN, R.; KALLISCHNIGG, G. et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight. A meta-analysis. **Am J Epidemiol**, v. 162, n. 5, p. 397-403, 2005.

HARPSØE, M.C.; BASIT, S.; BAGER, P. et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. **J Allergy Clin Immunol**, v. 131, n. 4, p. 1033-40, 2013.

HARSKAMP-VAN GINKEL, M.W.; LONDON, S.J.; MAGNUS, M.C. et al. A study on mediation by offspring BMI in the association between maternal obesity and child respiratory outcomes in the Amsterdam born and their development study cohort. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0140641, 2015.

HERR, M. et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. **Clin Exp Allergy**, v. 42, n. 2, p. 275-83, 2012.

HVIID, A.; SVANSTROM, H.; FRISCH, M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. **Gut**, v. 60, n. 1, p. 49-54, 2011.

HWANG, J.S.; IM, C.R.; IM, S.H. Immune disorders and its correlation with gut microbiome. **Immune Netw**, v. 12, p. 129-38, 2012.

HYDE, M.J.; MOSTYN, A.; MODI, N. et al. The health implications of birth by Caesarean section. **Biol Rev Camb Philos Soc**, v. 87, n. 1, p. 229-43, 2011.

ILLI, S.; DEPNER, M.; GENUNEIT, J. et al. GABRIELA Study Group. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. **J Allergy Clin Immunol**, v. 129, n. 6, p. 1470-7, 2012.

JACKSON, K.M.; NAZAR, A.M. Breastfeeding, the immune response, and long-term health. **J Am Osteopath Assoc**, v. 106, n. 4, p. 203-7, 2006.

JAKOBSSON, H.E.; ABRAHAMSSON, T.R.; JENMALM, M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. **Gut**, v.63, n. 4, p. 559-66, 2014.

JATZLAUK, G.; BARTEL, S.; HEINE, H. et al. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. **Allergy**, v. 72, n. 12, p.1859-1867, 2017.

JENKINS, M.A.; CLARKE, J.R.; CARLIN, J.B. et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. **Int J Epidemiol**, v. 25, n. 3, p. 609-16, 1996.

JOUBERT, B.R.; JOUBERT, B.R.; FELIX, J.F. et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. **Am J Hum Genet**, v. 98, n. 4, p. 680-96, 2016.

KALINER, M.; LEMANSKE, R. Rhinitis and asthma. **JAMA**, v. 268, p. 2808-2809, 1992.

KALLIOMÄKI, M.; LAIPPALA, P.; KORVENRANTA, H. et al. Extent of fussing and colic type crying preceding atopic disease. **Arch Dis Child**, v. 84, n. 4, p. 349-50, 2001.

- KALLIOMÄKI, M.; KIRJAVAINEN, P.; EEROLA, E. et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. **J Allergy Clin Immunol**, v. 107, n. 1, p. 129-34, 2001.
- KALLIOMÄKI, M.; ISOLAURI, E. Role of intestinal flora in the development of allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 3, n. 1, p. 15-20, 2003.
- KHAN, D.A. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. **Allergy Asthma Proc**, v. 35, n. 5, 357-61, 2014.
- KIM, H; LEVIN, L.; LEMASTERS, G.K. et al. Validating childhood symptoms with physician diagnosed allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 108, n.4, p. 22831, 2012.
- KIM, J. H.; URM, SH; KIM, W. K. Prevalence of Allergic Diseases and Risk Factors in Preschool Children, 2009. **Pediatr Allergy Respir Dis**, v.21, n.3, p.165-175, 2011.
- KLINE, R.B. **Principles and practice of structural equation modeling**. New York: The Guilford Press, 2016.
- KOLÅS, T.; SAUGSTAD, O.D.; DALTVEIT, A.K. et al. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 195, n. 6, p. 1538 -1543, 2006.
- KUIKKA, L.; REIJONEN, T.; REMES, K. et al. Bronchial asthma after early childhood wheezing: a follow-up until 4.5-6 years of age. **Acta Paediatr**; v. 83, p. 744-48, 1994.
- KULL, I.; MELEN, E.; ALM, J. et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. **J Allergy Clin Immunol**, v. 125, n. 5, p. 1013-9, 2010.
- LANGSETMO, L.; BARR, S.I.; DASGUPTA, K. et al. Dietary patterns in men and women are simultaneously determinants of altered glucose metabolism and bone metabolism. **Nutr Res**, v. 36, p. 328-36. 2016.
- LELIEFELD, P.H.; WESSELS, C.M.; LEENEN, L.P. et al. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. **Crit Care**, v. 23, n. 20, p. 73, 2016.
- LI, Y.F.; LANGHOLZ, B.; SALAM, M.T. et al. Maternal and grand maternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. **Chest**, v. 127, n. 4, p. 1232-41, 2005.
- LODGE, C.J.; LOWE, A.J.; GURRIN, L.C. et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. **Clin Exp Allergy**, v. 42, n. 9, p. 1377-85, 2012.
- LODGE, C.J.; TAN, D.J.; LAU, M.X. et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatr**, v. 104, n. 467, p. 38-53, 2015.
- LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F. & MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics Books, 177p, 1988.

- LUCAS, A.; BROOKE, O.G.; MORLEY, R. et al. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study. **BMJ**, v. 300, n. 6728, 837-40, 1990.
- LY, N.P.; LITONJUA, A.; GOLD, D.R. et al. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? **J Allergy Clin Immunol**, v. 127, n. 5, p. 1087–1094, 2011.
- LYNCH, J.P.; SIKDER, M.A.; CURREN, B.F. et al. Influence of the Microbiome on Early-Life Severe Viral Lower Respiratory Infections and Asthma-Food for Thought? **Front Immunol**, v. 16, n. 8, p. 156, 2017.
- MACCALLUM, R. C.; AUSTIN, J. T. Applications of structural equation modeling in psychological research. **Annu. Rev. Psychol**, v. 51, p. 201-226, 2000.
- MAGNUS, M.C.; HÅBERG, S.E.; STIGUM, H. et al. Delivery by Cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders: the Norwegian mother and child cohort study. **Am J Epidemiol**, v. 174, n. 11, p. 1275–85, 2011.
- MALLOL, J.; SOLÉ, D.; ASHER, I. et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Pediatr Pulmonol**, v. 30, n. 6, p. 439-44, 2000.
- MARRA, F.; LYND, L.; COOMBES, M. et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. **Chest**, v. 129, n. 3, p. 610–8, 2006.
- MARTEL, M.J., REY, E., MALO, J.L. et al. Determinants of the incidence of childhood asthma: a two-stage case-control study. **Am J Epidemiol**, v. 169, n. 2, p. 195-205, 2009.
- MASLOVA, E.; STRØM, M.; OLSEN, S.F. et al. Consumption of artificially sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis. **PLoSOne**, v. 8, p. e57261, 2013.
- MATA FERNÁNDEZ, C.; FERNÁNDEZ BENÍTEZ, M.; PÉREZ MIRANDA, M. et al. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 15, n. 3, p. 201-10, 2005.
- MATAMOROS, S.; GRAS-LEGUEN, C.; LE VACON, F. et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. **Trends Microbiol**, v. 21, n. 4, p. 167-73, 2013.
- MATHERS, J.C. Early nutrition: impact on epigenetics. **Forum Nutr**, v. 60, p. 42-8, 2007.
- MCMULLEN, S.; MOSTYN, A. Animal models for the study of the developmental origins of health and disease. **Proc Nutr Soc**, v. 68, n. 3, p. 306-20, 2009.
- MCRAE, W.M.; WONG, C.S. **Asthma, allergy and the hygiene hypothesis**. In., vol. 29. Continuing Medical Education, p. 31–7, 2002.

- MEBRAHTU, T.F.; FELTBOWER, R.G.; GREENWOOD, D.C. et al. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 26, n. 1, p. 62-72, 2015.
- MENEZES, A. M. B.; WEHRMEISTER, F. C.; HORTA, B. et al. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 18, suppl.2, p.204-213, 2015.
- MILLIGAN, K.L.; MATSUI, E.; SHARMA, H. Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain. **Curr Allergy Asthma Rep., Curr Allergy Asthma Rep**, v. 16, n. 4, p. 33, 2016.
- MOELLER, A.; CARLSEN, K.H.; SLY, P.D. et al. ERS Task Force Monitoring Asthma in Children. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. **Eur Respir Rev**, v. 24, n. 136, 204-15, 2015.
- MORILLO, S.G.; LUCHS, A.; CILLI, A. et al. Caracterização de genótipos de rotavírus em creches: era pré- e pós-vacinação contra o rotavírus. **J Pediatr**, v. 86, n. 2, 2010.
- MORRIS, S.S.; COGILL, B.; UAUY, R. MATERNAL AND CHILD UNDERNUTRITION STUDY. Effective international action against undernutrition: why has it proven so difficult and what can be done to accelerate progress? **Lancet**, v. 371, p. 608–21, 2008.
- MUNYAKA, P.M.; KHAFIPOUR, E.; GHIA, J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. **Front Pediatr**, v. 2, p. 109, 2014.
- MUTHÉN, L. K.; MUTHÉN, B. O. **Mplus**: statistical analysis with latent variables. User's guide. (1998-2010). 6. ed. Los Angeles: Muthén & Muthén, abr. 2010.
- NEU, J., RUSHING, J. Caesarean versus vaginal delivery: long term infant outcomes and the hygiene hypothesis. **Clin Perinatol.**, v. 38, p. 321–31, 2011.
- NOUSIOS, G.T.; FLOROS, J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. **Swiss Med Wkly**, v. 144, p.w14036, 2014.
- NWARU, B.I.; MIRKA, L.; MINNA, K. et al. Validation of the Finnish ISAAC questionnaire on asthma against antiasthmatic medication reimbursement data base in 5 year old children. **Clin Respir J**, v. 5, p. 211–218, 2011.
- OMLAND, Ø.; HJORT, C.; PEDERSEN, O.F. et al. New-onset asthma and the effect of environment and occupation among farming and nonfarming rural subjects. **J Allergy Clin Immunol**, v. 128, p.761-765, 2011.
- ONE THOUSAND DAYS, <http://www.thousanddays.org/>. Available: <http://thousanddays.org/the-issue/why-1000-days/>.
- PALMER, D.J.; HUANG, R.C.; CRAIG, J.M. et al. Nutritional influences on epigenetic programming: asthma, allergy, and obesity. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 34, n. 4, p. 825-37, 2014.

PAPADOPOULOS, N.G.; ARAKAWA, H.; CARLSEN, K.H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. **Allergy**, v. 67, p. 976-97, 2012.

PAPOUTSAKIS, C.; PRIFTIS, K.N.; DRAKOULI, M. et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. **J Acad Nutr Diet**, v. 113, n. 1, p. 77-105, 2013.

PARSONS, M.A.; BEACH, J.; SENTHILSELVAN A. Association of living in a farming environment with asthma incidence in Canadian children. **J Asthma**, v. 54, n. 3, p. 239-249, 2017.

PAUL, I.M.; CAMERA, L.; ZEIGER, R.S. et al. Relação entre o ganho de peso infantil e asma mais tarde. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 21, n. 1, p. 82-89, 2010.

PEARCE N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R. et al., and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 758-66, 2007.

PENDERS, J.; THIJIS, C.; VINK, C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 511-21, 2006.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE DO ESCOLAR: 2015 / IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. – Rio de Janeiro: IBGE, 132 p., 2016.

PIKE, K.C.; CROZIER, S.R.; LUCAS, J.S. et al Patterns of fetal and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years. **Thorax**, v. 65, n. 12, p. 1099-106, 2010.

RENZ-POLSTER, H.; DAVID, M.R.; BUIST, A.S. et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. **Clin Exp Allergy**, v. 35, n. 11, p. 1466-1472, 2005.

RIBEIRO, M.R.C.; SILVA, A.A.; ALVES, M.T. et al. Effects of Socioeconomic Status and Social Support on Violence against Pregnant Women: A Structural Equation Modeling Analysis. **PLoS One**, v. 12, n.1, p. e0170469, 2017.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, C.; SOSSA, M.P. Validation of an asthma knowledge questionnaire for use in parents or guardians of children with asthma. **Arch Bronconeumol**, v. 4, n. 8, p. 41924, 2005.

RONA, R.J.; SMEETON, N.C.; BUSTOS, P. et al. The early origins hypothesis with an emphasis on growth rate in the first year of life and asthma: a prospective study in Chile. **Thorax**, v. 60, n. 7, p. 549-54, 2005.

RZEHAK, P.; WIJGA, A.H.; KEIL, T. et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts--a Global Allergy and Asthma European Network initiative. **J Allergy Clin Immunol**, v. 131, n. 6, p. 1528-36, 2013.

SALMINEN, S.; GIBSON, G.R.; MCCARTNEY, A.L. et al. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. **Gut**, v. 53, n. 9, p. 1388-1389, 2004.

- SAMUELSSON, A.M.; MATTHEWS, P.A.; ARGENTON, M. et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. **Hypertension**, v. 51, n. 2, p. 383-92, 2008.
- SCHOENAKER, D.A.; SOEDAMAH-MUTHU, S.S.; MISHRA, G. D. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMC Med.**, v. 12, p. 157, 2014.
- SCHISTERMAN, E.F.; COLE, S.R.; PLATT, R. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. **Epidemiology**, v. 20, n. 4, p. 488, 2009.
- SEARS, M.R. Predicting asthma outcomes. **J Allergy Clin Immunol**, v. 136, n. 4, p. 829-36, 2015.
- SEVELSTED, A.; STOKHOLM, J.; BØNNELYKKE, K. et al. Cesarean section and chronic immune disorders. **Pediatrics**, v. 135, n. 1, p. e92-8, 2015.
- SHANKAR, V.; REO, N.V.; PALIY, O. Simultaneous fecal microbial and metabolite profiling enables accurate classification of pediatric irritable bowel syndrome. **Microbiome**, v. 9, n. 3, p. 73, 2015.
- SHEN, S.; WONG, C.H. Bugging inflammation: role of the gut microbiota. **Clin Transl Immunology**, v. 5, n. 4, p. e72, 2016.
- SHORE, S.A.; JOHNSTON, R.A. Obesity and asthma. **Pharmacol Ther.**, v. 110, n. 1, p. 83-102, 2006.
- SMITH, G.C.; WOOD, A.M.; WHITE, I.R. et al. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. **Arch Dis Child**, v. 89, n. 10, p. 956–60, 2011.
- SMITH, L.K.; DRAPER, E.S.; EVANS, T.A. et al., Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: a population-based case-cohort study. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 100, p. F486-91, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. **J Bras Pneumol.**, v. 38, (supl.1), p. S1-46, 2012.
- SOLÉ, D.; VANNA, A.T.; YAMANDA, E. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. **J Invest Allergol Clin Immunol.**, v. 8, n.6, p. 376-82, 1998.
- SOLÉ, D.; WANDALSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C. et al. ISAAC – Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. **J Pediatr (Rio J)**, v. 82, n. 5, p. 341-6, 2006.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F. et al. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Rev Paul Pediatr**, v. 32, n. 1, p. 114-25, 2014.

SOLÉ, D.; YAMADA, E.; VANNA, A.T. et al. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in São Paulo, Brazil--International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). **J Asthma**, v. 36, n. 2, p. 205-12, 1998.

SONNENSCHN-EIN-VAN DER VOORT, A.M.; ARENDS, L.R.; DE JONGSTE, J.C., et al., Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 133, n. 5, p. 1317-29, 2014.

SONG, D.J. Rhinovirus and childhood asthma: an update. **Korean J Pediatr**, v. 59, n. 11, p. 432-439, 2016.

SPONG, C.Y. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. **JAMA**, v. 309(23), p. 2445-6, 2013.

STEIN, M.M.; HRUSCH, C.L.; GOZDZ, J. et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. **N Engl J Med**, v. 375, n. 5, p. 411-421, 2016.

STENSBALLE, L.G.; SIMONSEN, J.; JENSEN, S.M. et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. **J Pediatr**, v. 162, n. 4, p. 832-838.e3, 2013.

STRACHAN, D.P. The role of environmental factors in asthma. **Br Med Bull.**, v. 56, n. 4, p. 865-82, 2000.

TANAKA, S.; KOBAYASHI, T.; SONGJINDA, P. et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 56, n. 1, p. 80-7, 2009.

TANTISIRA, K.G.; COLVIN, R.; TONASCIA, J. et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 178, n. 4, p. 325-31, 2008.

THEME-FILHA, M.M.; BALDISSEROTTO, M.L.; FRAGA, A.C. et al. Factors associated with unintended pregnancy in Brazil: cross-sectional results from the Birth in Brazil National Survey, 2011/2012. **Reprod Health**, v. 13 (Suppl 3), p. 118, 2016.

THOMPSON, A.L.; BENTLEY, M.E. The critical period of infant feeding for the development of early disparities in obesity. **Soc Sci Med.**, v. 97, p. 288-96, 2013.

THORBURN, A.N.; MACIA, L.; MACKAY, C. R. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases. **Immunity**, v. 19, n. 40(6), p. 833-42, 2014.

THORNLEY, S.; STEWART, A.; MARSHALL, R. et al. Per capita sugar consumption is associated with severe childhood asthma: an ecological study of 53 countries. **Prim Care Respir J**, v. 20, p. 75-8, 2011.

THVAGNANAM, S.; FLEMING, J.; BROMLEY, A. et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. **Clin Exp Allergy**, v. 38, n. 4, p. 629-33, 2008.

TOLLÁNES, M.C.; MOSTER, D.; DALTVEIT, A.K. et al. Cesarean Section and Risk of Severe Childhood Asthma: a Population-Based Cohort Study. **J Pediatr**, v. 153, n. 1, p. 112-116, 2008.

TONG, J.F.; YAN, X.; ZHU, M.J. et al. Maternal obesity downregulates myogenesis and beta-catenin signaling in fetal skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 296, n. 4, p. E917-24, 2009.

TRASANDE, L.; BLUSTEIN, J.; LIU, M. et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. **Int J Obes (Lond)**, v. 37, n. 1, p. 16–23, 2013.

TRØNNES, H.; WILCOX, A.J.; LIE, R.T. et al. The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 24, n. 8, p. 782-7, dec. 2013.

TURNER, S. Perinatal programming of childhood asthma: early size, growth trajectory during infancy, and childhood asthma. **Clin Dev Immunol**, v. 2012, p. 962923, 2012.

ULLMAN, J. B. **Structural Equation Modeling**. In: B. G. TABACHNICK; L. S. FIDELL (Orgs.), Using multivariate statistics. 5 ed. Boston: Pearson Education, 2007.

UMETSU, D.T.; MCINTIRE, J.J.; AKBARI, O. et al. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. **Nat Immunol**, v. 3, n. 8, p. 715–20, 2002.

VAN MEEL, E.R.; JADDOE, V.W.V.; BØNNELYKKE, K. et al. The role of respiratory tract infections and the microbiome in the development of asthma: A narrative review. **Pediatr Pulmonol**, v. 52, n. 10, p. 1363-1370, 2017.

VARDAVAS, C.I.; HOHMANN, C.; PATELAROU, E., et al., The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. **Eur Respir J**. v. pii, p. ERJ-01016-2015, 2016.

VELOSO, H.J.; DA SILVA, A.A.; BETTIOL, H. et al., Low birth weight in São Luís, northeastern Brazil: trends and associated factors. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 1, n. 14, p. 155, 2014.

VERBURG, B. O.; STEEGERS, E.A.; DE RIDDER, M. et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study Macrosomia: defining the problem worldwide. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 31, p. 388 – 396, 2008.

VICTORA, C.G.; ADAIR, L.; FALL, C. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. **Lancet**, v. 371, p. 340-57, 2008.

- VICTORA, C.G.; BAHL, R.; BARROS, A.J. **Lancet Breastfeeding Series Group.** Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **Lancet**, v. 30 n. 387(10017), p. 475-90, 2016.
- VILLAMOR, E.; ILIADOU, A.; CNATTINGIUS, S. Is the Association Between Low Birth Weight and Asthma Independent of Genetic and Shared Environmental Factors? **Am J Epidemiol**, v. 169, n.11, p. 1337-43, 2009.
- VISNESS, C.M.; LONDON, S.J.; DANIELS, J.L. et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. **J Asthma**, v. 47, n. 7, p. 822-9, 2010.
- VO, P.; BAIR-MERRITT, M.; CAMARGO, C.A. et al. Individual Factors, Neighborhood Social Context and Asthma at Age 5 Years. **J Asthma**, v, 54, n. 3, p. 265-272, 2017.
- VON EHRENSTEIN, O.S.; ARALIS, H.; FLORES, M.E. et al. Fast food consumption in pregnancy and subsequent asthma symptoms in young children. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 26, n. 6, p.571-7, 2015.
- VON MUTIUS, E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis – the epidemiological evidence. **Immunobiology**, v. 212, n. 6, p. 433–910, 2007.
- WANG J.; WANG X. **Structural equation modeling: applications using Mplus**. Noida: Thomson Digital, 2012.
- WARNER, J.A.; MARQUET, C., RAO, R. et al. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. **Clin Exp Allergy**, v. 28, p.71-5, 1998.
- WARNER, J.O.; BONER, A. **Paediatric allergy and asthma**, vol. Chapter 18: Elsevier Ltd; 2012.
- WEGIENKA G.; ZORATTI, E.; JOHNSON, C.C. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 35, n. 1, p. 1-17, 2015.
- WEHKAMP, J.; GÖTZ, M.; HERRLINGER, K. et al. Inflammatory Bowel Disease. **Dtsch Arztebl Int**, v. 5, n. 113(5), p. 72-82, 2016.
- WEINMANN, T.; GERLICH, J.; HEINRICH, S. et al. Establishing a birth cohort to investigate the course and etiology of asthma and allergies across three generations - rationale, design, and methods of the ACROSSOLAR study. **BMC Public Health**, v. 15, p. 1210, 2015.
- WEISSLER, J.C. Eosinophilic Lung Disease. **Am J Med Sci.**, v. 354, n. 4, p. 339-349, 2017.
- WENZEL, S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nat Med**, v.18, n. 5, p. 716-25, 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO (Technical Report Series n. 854), 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO, 2006. [<http://www.who.int/childgrowth/standards/en>]

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Child Growth Standards: WHO Anthro (versão 3.2.2) e macros, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Available: http://www.who.int/features/factfiles/asthma/asthma_facts/en/. Acessado: 25 Mar 2016.

XU, B.; PEKKANEN, J.; JÄRVELIN, M.R. Obstetric complications and asthma in childhood, **J Asthma**, v. 37, n.7, p. 589-594, 2000.

XU, X.F.; LI, Y.J.; SHENG, Y.J. et al. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 275, p.1-8. 2014.

YAJNIK, C.S.; DESHMUKH, U.S. Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 9, n. 3, p. 203-11. 2008 Sep

YAMADA, E.; VANNA, A.T.; NASPITZ, C.K; SOLÉ, D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 12, n.1, p. 34-41. 2002.

YAMAMOTO-HANADA, K.; YANG, L.; NARITA, M. et al. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 119, n. 1, p. 54-58, 2017.

YURDAKÖK, M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? **J Matern Fetal Neonatal Med**, n. 23, Suppl 3, p. 24-6, 2010.

ZAKERI, A.; YAZDI, F.G. Toll-like receptor-mediated involvement of innate immune cells in asthma disease. **Biochim Biophys Acta**, v. 1861, n. (1 Pt A), p. 3270-3277, 2017.

ZIVKOVIC, A.M.; GERMAN, J.B.; LEBRILLA, C.B. et al. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. **Proc Nat Acad Sci USA**, v. 108 Suppl 1, p. 4653-8, 2011.

APÊNDICES – OUTRAS PRODUÇÕES DURANTE O DOUTORADO

Artigo

**ADDED SUGAR CONSUMPTION AND CHRONIC ORAL DISEASE
BURDEN AMONG ADOLESCENTS IN BRAZIL**

(Journal of Dental Research. Fator de impacto: 4.755. Qualis: A1)



Research Reports: Clinical

Added Sugar Consumption and Chronic Oral Disease Burden among Adolescents in Brazil

C.D.S. Carmo¹, M.R.C. Ribeiro², J.X.P. Teixeira³, C.M.C. Alves¹,
M.M. Franco¹, A.K.T.C. França³, B.B. Benatti¹, J. Cunha-Cruz⁴,
and C.C.C. Ribeiro^{1,3}

Journal of Dental Research
1–7
© International & American Associations
for Dental Research 2018
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0022034517745326
journals.sagepub.com/home/jdr

Abstract

Chronic oral diseases are rarely studied together, especially with an emphasis on their common risk factors. This study examined the association of added sugar consumption on “chronic oral disease burden” among adolescents, with consideration of obesity and systemic inflammation pathways through structural equation modeling. A cross-sectional study was conducted of a complex random sample of adolescent students enrolled at public schools in São Luís, Brazil ($n = 405$). The outcome was chronic oral disease burden, a latent variable based on the presence of probing depth ≥ 4 mm, bleeding on probing, caries, and clinical consequences of untreated caries. The following hypotheses were tested: 1) caries and periodontal diseases among adolescents are correlated with each other; 2) added sugar consumption and obesity are associated with chronic oral disease burden; and 3) chronic oral disease burden is linked to systemic inflammation. Models were adjusted for socioeconomic status, added sugar consumption, oral hygiene behaviors, obesity, and serum levels of interleukin 6 (IL-6). All estimators of the latent variable chronic oral disease burden involved factor loadings ≥ 0.5 and P values < 0.001 , indicating good fit. Added sugar consumption (standardized coefficient [SC] = 0.212, $P = 0.005$), high IL-6 levels (SC = 0.130, $P = 0.036$), and low socioeconomic status (SC = -0.279 , $P = 0.001$) were associated with increased chronic oral disease burden values. Obesity was associated with high IL-6 levels (SC = 0.232, $P = 0.001$). Visible plaque index was correlated with chronic oral disease burden (SC = 0.381, $P < 0.001$). Our finding that caries and periodontal diseases are associated with each other and with added sugar consumption, obesity, and systemic inflammation reinforces the guidance of the World Health Organization that any approach intended to prevent noncommunicable diseases should be directed toward common risk factors.

Keywords: periodontal diseases, dental caries, Interleukin 6, obesity, dietary sugars, gingival bleeding on probing

Introduction

In the oral cavity, caries (World Health Organization [WHO] 2015) and periodontal diseases (World Dental Federation 2013) are examples of noncommunicable diseases (NCDs). A consistent relationship has shown between these oral diseases and other NCDs (Hujoel 2009; Joseph et al. 2016; Kesim et al. 2016). Obesity has been associated with caries (WHO 2015) and periodontal diseases (Keller et al. 2015).

WHO guidelines emphasize the importance of reducing the ingestion of added sugars as a strategy to prevent caries, obesity, and other NCDs (WHO 2015). Furthermore, there is a plausibility in the association of added sugar consumption with periodontal diseases (Hujoel 2009). For instance, the consumption of added sugars was related to an increase in the probing depth of American young adults (Lula et al. 2014). A restricted-sugar diet for 4 wk reduced the incidence of bleeding on probing and probing depth, even in the absence of oral hygiene (Baumgartner et al. 2009).

Therefore, caries and periodontal diseases are NCDs (World Dental Federation 2013; WHO 2015) that may share common risk factors stemming from the excessive consumption of

added sugars (Hujoel 2009) and the oral biofilm (Chapple et al. 2017). Bleeding on probing is a clinical parameter to estimate systemic inflammation (Beck and Offenbacher 2002), and gingival bleeding is related to caries (Ekstrand et al. 1998). However, chronic oral diseases have rarely been studied together, especially with an emphasis on common risk factors.

This study aimed to estimate the association between added sugar consumption and the latent variable “chronic oral disease burden”

¹Postgraduate Program of Dentistry, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil

²Department of Medicine III, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil

³Postgraduate Program of Public Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil

⁴Department of Oral Health Sciences, School of Dentistry, University of Washington, Seattle, WA, USA

Corresponding Author:

C.C.C. Ribeiro, Postgraduate Program of Dentistry, Federal University of Maranhão, Av. dos Portugueses 1966, Cidade Universitária Bacanga, São Luís (MA), CEP 65080-805, Brazil.
Email: cecilia_ribeiro@hotmail.com

among adolescents, with consideration of the pathways of obesity and systemic inflammation through structural equation modeling. Specifically, the following hypotheses were tested: 1) among adolescents, the severity of caries and the extent of periodontal diseases are correlated with each other and with gingival bleeding, composing the latent variable chronic oral disease burden; 2) added sugar consumption and obesity are linked to chronic oral disease burden; and 3) chronic oral disease burden is linked to systemic inflammation.

Methods

Study Design and Setting

This is an observational cross-sectional study that conforms with STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for reporting observational studies. We employed a 3-stage complex random sampling procedure that was carried out between January 2014 and July 2016.

Participant Selection and Recruitment

The population sample comprised students enrolled in public high schools in São Luís, Brazil. In the first stage, we identified all public high schools in the urban zone ($n = 52$) and randomized them to select a sample of 13 schools. In the second stage we isolated 3 class levels of students (10th, 11th, and 12th grade) at the previously selected schools, yielding 39 sampled classes. Students who were 17 or 18 y old in these classes ($N = 2,030$) were considered eligible for enrollment in this study. Finally, in the third stage, the eligible students were randomized from the class rosters. Subjects who used orthodontic appliances ($n = 52$) and patients who were pregnant ($n = 3$) were not included in the study, since these conditions may interfere in the oral health parameters here evaluated. Among the adolescents meeting the inclusion criteria, 13.2% did not agree to participate in the study ($n = 62$). Sample size was calculated in EpiInfo software (version 6.0). It was estimated that a sample of 400 adolescents would have 80% power to detect significant prevalence ratios for the outcomes of interest. Hence, the final study sample consisted of 405 adolescents.

Data Collection

Data collection included the application of a sociodemographic questionnaire through interview (mother's educational level, household income, and family economic status). Anthropometric measurements were performed by 2 nutritionists in accordance with standardized techniques (Ministry of Health 2008). To obtain body weight measurements, a Tanita portable scale was used with a precision of 100 g and capacity of 150 kg. To measure height, a portable stadiometer (Altuxata) was used with a precision of 1.0 cm. During the calibration process, differences up to 1 cm in height and 100 g in body weight were considered acceptable between the evaluators' measurements. The body mass index (BMI) was the ratio between body weight (kg) and height (m^2), and each student's BMI z score was

determined according to sex and age (WHO 2007) as follows: eutrophic (z score ≤ 1), overweight (>1 to <2), and obese (≥ 2).

Nutritionists evaluated food consumption, applying a food frequency questionnaire validated for adolescents (Fisberg and Marchioni 2012). Six nutritionists were trained by a senior research nutritionist to evaluate portion size, food type, and interview response time. Listed items that contain added sugars were identified from the food frequency questionnaire. Blood samples were collected from the adolescents after a fast of 10 to 12 h to determine interleukin 6 (IL-6) serum levels via the Milliplex MAP Human Cytokine Kit (HCYTOMAG-60K; Millipore Sigma). Serum IL-6 levels were treated as a continuous variable.

The following oral hygiene behaviors were evaluated: frequency of daily toothbrushing (1, 2, ≥ 3 times per day) and interdental cleaning (dental flossing: no/yes). Caries was evaluated according to the DMFT index (decay, missing, filled; WHO 2013). Oral biofilm was evaluated by visible plaque index (VPI; Ainamo and Bay 1975). Clinical consequences of untreated caries were evaluated through the PUFA index, which considers the presence of pulpal involvement, ulceration caused by dislocated tooth fragments, fistula, and dentoalveolar abscess (Monse et al. 2010). Periodontal status was evaluated relative to 2 clinical parameters: bleeding on probing (Ainamo and Bay 1975) and probing depth ≥ 4 mm. All teeth, except third molars, were examined on 6 surfaces with a Williams probe (Hu-Friedy). Two calibrated dentists evaluated caries and periodontal diseases in a pilot study ($n = 20$). The interexaminer reliability kappa to caries was 0.95; PUFA index, 1.00; probing depth, 0.79; bleeding on probing, 0.85; and VPI, 0.87.

Construction of Latent Variables

Latent variables are unobservable variables that reduce the measurement error of variables that are difficult to define or diagnose, thereby reducing the probability of type II errors (false negative). A latent variable is a construct deduced from the observed correlations among indicators. To be a good indicator, the variable must have a factorial load >0.5 (convergent validity) but <0.9 (discriminant validity; Kline 2011).

This study developed 3 latent variables: socioeconomic status, added sugar consumption, and chronic oral disease burden. For each latent variable, we performed confirmatory factor analysis to test whether the theoretical factor structure was appropriate for the observed data (Kline 2011).

Socioeconomic Status. The latent variable socioeconomic status was a composite of maternal education level, household income, and family economic status. Maternal educational was defined as 1 for ≤ 4 y of study, 2 for 5 to 8 y, 3 for 9 to 11 y, or 4 for ≥ 12 y. Household income categorized as <1 times the monthly minimal wage, 1 to <3 , 3 to <5 , or ≥ 5 . Monthly minimum wage was determined by considering a U.S. dollar exchange value of \$2.26 for the Brazilian real (August 2014), with the minimum monthly salary being equal to \$389.38. Family economic status was determined according to the Brazilian Economic Classification Criteria (ABEP 2012). Family

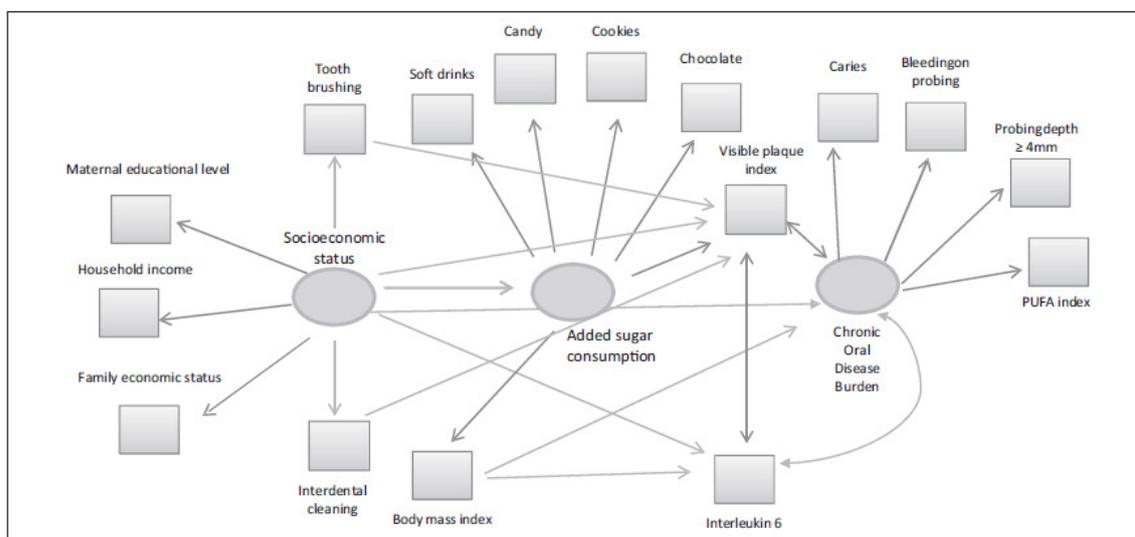


Figure. Theoretical model proposed for the latent variables among adolescents of São Luís, Brazil, 2014 to 2016: socioeconomic status, added sugar consumption, and chronic oral disease burden. PUFA, presence of pulpal involvement, ulceration caused by dislocated tooth fragments, fistula, and dentoalveolar abscess.

economic status was defined as upper class (classes A and B), middle class (C), or lower class (D and E).

Added Sugar Consumption. The latent variable, added sugar consumption, consisted of the following dietary items: candy, soft drinks, cookies, and chocolates. Consumption was obtained by multiplying the weekly (0 to 7 times per week) and daily (1 to 6 times per day) frequency of ingestion for each food. Based on the high-frequency intake of cookies and chocolates, the consumption of these items (weekly \times daily) was categorized in tertiles.

Chronic Oral Disease Burden. We hypothesized the existence of a chronic oral disease burden as a latent variable constructed by indicators from 2 distinct pathologies: caries in mineralized tissue and periodontal diseases in supporting tissues of the tooth. This construct was analyzed as a continuous variable, deduced from correlations between caries and periodontal disease indicators. The chronic oral disease burden would allow the study of common causes to oral diseases, which are frequently studied separately.

The latent variable chronic oral disease burden was composed of the following observable variables: bleeding on probing (number of sites with bleeding on probing), probing depth (number of sites with probing depth ≥ 4 mm), caries (number of decayed teeth), and PUFA index and VPI (number of sites with visible plaque). The presupposition of normality for the distribution of the continuous variables was also analyzed.

Proposed Theoretical Model

In the theoretical model (Fig.), socioeconomic status was considered a more distal determinant (exogenous variable) for

associations with chronic oral disease burden. Lower household income and maternal educational levels are associated with poor oral hygiene behaviors and with poorer oral health relating to caries (Paula et al. 2015) and periodontal diseases (Figueiredo et al. 2017). Socioeconomic status had a relationship with sugar consumption (Ma et al. 2016) and BMI (Bann et al. 2017). Oral hygiene behaviors may explain the higher VPI, whereas all these variables would be linked to chronic oral disease burden. The latent variable, added sugar consumption, exercised a more proximal relationship to chronic oral disease burden by involving periodontal diseases (Lula et al. 2014) and a higher number of teeth with decay (Peres et al. 2016). High sugar consumption (Johnson et al. 2007) and obesity (Todendi et al. 2016) might result in a rise in serum levels of IL-6, which in turn are related to the latent variable, chronic oral disease burden.

Structural Equation Modeling

Structural equation modeling is a statistical approach to test hypotheses about the relationship between latent (unobservable) variables and observable variables, allowing for the analysis of a set of structural equations and reducing measurement error in the estimation process. This technique is the combination of confirmatory factor analysis and multiple regression analysis. This analysis can estimate the direct and indirect associations of a set of variables dependent on the outcome, making it an appropriate tool for multiple-variable analyses associated with complex phenomena (Kline 2011). As another advantage, structural equation modeling may use maximum likelihood estimation for handling missing data (Allison 2003).

The application of structural equation modeling for clinical health outcomes has been well documented—for example, in

Table 1. Sociodemographic, Clinical, and Food Consumption Characteristics of the Study Population of Adolescents in Brazil, 2014 to 2016.

Variable	n	%
Maternal education level, years of study		
0 to 4	75	18.5
5 to 8	92	22.7
9 to 11	163	40.2
≥12	22	5.4
Missing	53	13.2
Household income, Brazilian minimum monthly wage		
<1	14	3.5
1 to <3	192	47.4
3 to <5	42	10.4
≥5	18	4.4
Missing	139	34.3
Sex		
Male	180	44.4
Female	225	55.6
Body mass index, kg/m²		
Eutrophic	350	86.4
Overweight	37	9.1
Obese	18	4.5
PUFA, no. of teeth		
0	331	81.7
1	54	13.3
≥2	18	4.4
Missing	2	0.6
Visible plaque index, no. of sites per tertile		
First (0 to 7)	140	34.6
Second (8 to 20)	139	34.3
Third (21 to 111)	126	31.1
Daily frequency of toothbrushing		
1	8	1.98
2	112	27.65
≥3	285	70.37
Interdental cleaning, dental flossing		
No	264	65.19
Yes	141	34.81
Frequency of soft drink consumption, weekly × daily		
0	32	7.9
1	129	31.8
2	97	23.9
3	66	16.3
4	43	10.6
5	17	4.2
≥6	8	1.9
Missing	13	3.4
Frequency of candy consumption, weekly × daily		
1	58	14.3
2	124	30.6
3	134	33.1
4	49	12.1
≥5	31	7.6
Missing	9	2.3
Cookie consumption, weekly × daily, per tertile		
First (0)	141	34.8
Second (1 to 17)	136	33.6
Third (≥18)	128	31.6
Chocolate consumption, weekly × daily, per tertile		
First (0 to <2)	143	35.3
Second (2 to 8)	128	31.6
Third (≥9)	134	33.1
Total	405	100.00

Continuous variables were as follows (mean ± SD): IL-6 level, 1.73 ± 1.52 pg/mL; dental caries, 1.96 ± 2.43 teeth; bleeding on probing, 2.51 ± 4.78 sites; and probing depth ≥4 mm, 2.29 ± 3.84 sites. PUFA, presence of pulpal involvement, ulceration caused by dislocated tooth fragments, fistula, and dentoalveolar abscess.

metabolic syndrome studies based on cross-sectional data (Shi et al. 2016). In analyses of estimates standardized for the construction of the latent variables, factor loadings >0.5 (with $P < 0.05$) suggest that the correlation between the observable variable and latent variables is moderately high in magnitude (Kline 2011).

Model fit was assessed according to the following fit indices: 1) a P value <0.05 in the chi-square test, 2) $P > 0.05$ and an upper 90% confidence interval limit <0.08 for the root mean square error of approximation, 3) comparative fit index and Tucker-Lewis index values >0.90, and 4) a weighted root mean square residual value <1 (Kline 2011). To obtain suggestions for changes to the proposed construct, the “modindices” command was used. The analysis was conducted in Mplus software, version 7.0.

For the structural equation modeling, the weighted least squares means and variance-adjusted estimation was used as a robust estimator to model-data fit, with theta parameterization to control residual variances (Muthén and Muthén 2010). The chi-square value, degrees of freedom, and P value were evaluated, although they were not adopted as parameters to adjust the model given their sensitivity to sample size. Total, direct, and indirect associations of the observable and latent variables were evaluated for the chronic oral disease burden outcome. The relationship was considered significant when the P value of standardized coefficient (SC) was <0.05.

Ethical Aspects

The Research Ethics Committee of the Federal University of Maranhão approved the study (number 441.226). All participants and their guardians signed an informed consent form.

Results

A total of 467 participants met the inclusion criteria, of whom 405 consented to participate, completed data collection, and were included in the analysis. The study sample had high percentages of mothers with 9 to 11 y of education ($n = 163$, 40.2%) and families with a household income in the range of 1 to <3 times the monthly minimum wage ($n = 192$, 47.4%). The majority of sample was women ($n = 225$, 55.6%), and most adolescents were classified as eutrophic ($n = 350$, 86.4%) based on their BMI, followed by overweight ($n = 37$, 9.1%) and obese ($n = 18$, 4.5%; Table 1).

Two variables had extreme cutoffs that interfered with the normality of their data distributions: probing depth ≥4 mm and IL-6 level. For this reason, a limit designating the maximum value was adopted for these variables: the variable probing depth ≥4 mm had a cutoff point at 15 sites per adolescent and the variable IL-6, a cutoff point at 7 pg/mL (range, 0.19 to 7 pg/mL; mean, 1.73 pg/mL; SD, 1.52); then both variables had a normal distribution and could be treated as continuous. The PUFA index and VPI were not normally distributed. For that reason PUFA was categorized as no teeth, 1 tooth, or ≥2 teeth, and VPI was categorized in tertiles, with the last tertile consisting of >20 sites with visible plaque.

The proposed model had good adjustment for all estimators adopted (degrees of freedom, 66; chi-square $P = 0.0046$; root

mean square error of approximation, 0.036; comparative fit index, 0.966; 90% confidence interval, 0.020 to 0.049; Tucker-Lewis index, 0.934; weighted root mean square residual, 0.818; Table 2). Table 3 summarizes the factor loadings for estimators of the latent variables. The factorial loadings for estimators of chronic oral disease burden were 0.603 for bleeding on probing, 0.576 for probing depth, 0.501 for caries, and 0.570 for PUFA index (all $P < 0.001$). After the confirmatory factor analysis, the VPI was removed from the latent variable chronic oral disease burden because its factorial load was less than acceptable (<0.5).

Therefore, in structural equation modeling analysis, the VPI was analyzed as a variable more proximally correlated with chronic oral disease burden ($SC = 0.381$, $P < 0.001$). Neither the daily frequency of toothbrushing ($SC = 0.070$, $P = 0.336$) nor the interdental cleaning ($SC = 0.22$, $P = 0.813$) was correlated with chronic oral disease burden. Interdental cleaning was marginally related to the VPI ($SC = -0.137$, $P = 0.051$), while the daily frequency of toothbrushing was not associated with VPI ($SC = 0.046$, $P = 0.411$). The VPI ($SC = 0.056$, $P = 0.384$), the daily frequency of toothbrushing ($SC = -0.010$, $P = 0.162$), and the interdental cleaning ($SC = -0.107$, $P = 0.140$) were not correlated with the IL-6 serum levels of adolescents (data not shown in table).

Higher added sugar consumption ($SC = 0.212$, $P = 0.005$), higher IL-6 levels ($SC = 0.130$, $P = 0.036$), and lower socioeconomic status ($SC = -0.279$, $P = 0.001$) were related to higher chronic oral disease burden values (Table 4). Obesity was not directly associated with chronic oral disease burden ($SC = 0.099$, $P = 0.300$). However, an excess of weight did signal a borderline indirect association to chronic oral disease burden through higher IL-6 levels ($SC = 0.030$, $P = 0.070$; data not shown in table). Relative to eutrophic adolescents, obese adolescents had higher serum levels of IL-6 ($SC = 0.232$, $P = 0.001$; data not shown in table).

Discussion

The confirmatory factor analysis model that tested the chronic oral disease burden construct validity showed a good fit, with 4 indicators having convergent factor loadings (≥ 0.5), including indicators of periodontal diseases and caries. Our findings support our first hypothesis that chronic oral diseases correlate with one another.

Previous studies of adolescents showed that caries severity was related to higher levels of gingival bleeding (Ekstrand et al. 1998), more extensive periodontal diseases (Kesim et al. 2016), and higher PUFA index values (Dziwak et al. 2017). Higher values for the latent variable added sugar consumption resulted in higher chronic oral disease burden values. This finding supports our second hypothesis that added sugar consumption is a common factor associated with chronic oral diseases. A study that evaluated caries and periodontal diseases separately among children and adolescents concluded that these oral conditions are correlated with unhealthy nutrition patterns and obesity (Kesim et al. 2016).

Table 2. Adjustment Indices for Modeling of Structural Equations for the Association between Added Sugar Consumption and Chronic Oral Disease Burden among Adolescents in São Luís, Brazil, 2014 to 2016.

Index	Theoretical Model ^a
Chi-square	99.749
Degrees of freedom	66
Chi-square <i>P</i> value	0.0046
RMSEA	0.036
90% CI	0.020 to 0.049
<i>P</i> value	0.960
Comparative fit index	0.952
Tucker-Lewis index	0.934
WRMR	0.818

RMSEA, root mean square error of approximation; WRMR, weighted root mean square residual.

^aWithout modification index.

The mechanism linking sugar to caries involves a local effect in dental biofilm, decreasing the pH and causing mineral loss in teeth (Marsh 2003; Chapple et al. 2017). With respect to sugar consumption and periodontal diseases, the mechanisms of association appear to involve hyperglycemia drivers and oxidative stress triggering a hyperinflammatory state (Chapple et al. 2017). Although the relationships of added sugars on caries and periodontal diseases involve distinct mechanisms, the construction of the latent variable chronic oral disease burden suggests that caries severity and extent of periodontal diseases have convergent factor loadings between them and are related to bleeding on probing, with a higher consumption of added sugars being a common factor.

Higher IL-6 serum levels were related to higher values for chronic oral disease burden, suggesting that a systemic inflammation is present in the context of chronic oral diseases among adolescents, thus supporting our third hypothesis. This finding is unprecedented and may help to understand why chronic oral diseases, here analyzed as a chronic oral disease burden, may predict future risk of other NCDs. The VPI and the oral hygiene behaviors had no correlation to the IL-6 serum levels of adolescents, suggesting that the relationship between IL-6 and chronic oral disease burden seems occur by different pathways than oral biofilm.

Obesity has a marginal indirect association to chronic oral disease burden through a higher IL-6 level. This indirect association is plausible because obesity had a direct association to IL-6 levels. These results are consistent with evidence regarding the potential secretion of cytokines by adipose tissue (Antuna-Puente et al. 2008).

Finally, we found that adolescents living in poorer socioeconomic conditions had higher values for chronic oral disease burden, consistent with previous studies showing that indicators of low socioeconomic status are associated with caries (Paula et al. 2015) and periodontal diseases (Figueiredo et al. 2017).

One limitation of this study is its cross-sectional design, which did not allow us to be sure about the temporality in the relationships between explanatory variables and the outcome.

Table 3. Factor Loadings, Standard Errors, and P Values for Indicators of the Latent Variables.

Latent Variable ^a	Factor Loading	Standard Error	P Value
Socioeconomic status			
Maternal educational level	0.634	0.083	<0.001
Household income	0.460	0.107	<0.001
Family economic status ^b	0.583	0.077	<0.001
Added sugar consumption			
Soft drinks	0.633	0.051	<0.001
Candy	0.723	0.045	<0.001
Cookies	0.633	0.051	<0.001
Chocolate	0.638	0.050	<0.001
Chronic oral disease burden			
Bleeding on probing	0.603	0.043	<0.001
Probing depth ≥ 4 mm	0.576	0.037	<0.001
Dental caries	0.501	0.039	<0.001
PUFA	0.570	0.066	<0.001

PUFA, presence of pulpal involvement, ulceration caused by dislocated tooth fragments, fistula, and dentoalveolar abscess.

^aLatent variables are based on the indicators listed under each one.

^bFamily economic status was determined according to the Brazilian Economic Classification Criteria.

Table 4. Total and Direct Associations between Chronic Oral Disease Burden and Socioeconomic Status, Added Sugar Consumption, Obesity, and IL-6 Levels.

Variable	Total Association with Chronic Oral Disease Burden			Direct Association with Chronic Oral Disease Burden		
	Standardized Coefficient	Standard Error	P Value	Standardized Coefficient	Standard Error	P Value
Socioeconomic status	-0.279	0.087	0.001	-0.328	0.090	<0.001
Added sugar consumption	0.212	0.075	0.005	0.210	0.075	0.005
IL-6 levels ^a	0.130	0.062	0.036	0.130	0.062	0.036
Obesity	0.099	0.095	0.300	0.069	0.098	0.481

^aSerum levels of interleukin 6 (IL-6).

However, it is possible to presume some temporal relations among variables—for example, the food frequency questionnaire reflects a habitual dietary intake in the previous year (Kobayashi et al. 2011), while a high sugar intake may result in the increase on markers of inflammation in a short period (Aeberli et al. 2011). Moreover, we are aware of the limitations of assessing the outcome using the caries and PUFA indexes, as well as probing depth, because all these indicators may not represent disease activity. To work around this limitation, gingival bleeding was included as an indicator in the latent variable chronic oral disease burden. Gingival bleeding reflects periodontal (Lang et al. 1990) and caries (Ekstrand et al. 1998) activity; thus, it was included in the outcome chronic oral disease burden to indicate disease activity at the time of clinical examination.

The refusals to participate in the present study may represent a source of selection bias. However, the frequency of obesity in our study (4.5%) was close to a population-based study conducted with adolescents in the same city, which showed a frequency of 5% (Bloch et al. 2016). Moreover, the DMFT data in our study (1.96) were also similar to those of a Brazilian national survey in São Luís (2.01; Ministry of Health 2010), reinforcing the external validity of our data.

This study highlights a statistical analysis based on a theoretical model. The analysis was conducted through structural equation modeling, with the development of latent variables. This study involved a complex probabilistic sample. In

addition, the clinical periodontal parameters were evaluated at 6 sites on every tooth.

In this study, chronic oral disease burden was a latent variable with convergent validity for indicators of caries and periodontal diseases. Higher IL-6 levels were associated with obesity and with higher levels of chronic oral disease burden, suggesting the presence of systemic inflammation. Excessive consumption of added sugars, systemic inflammation, and obesity were related to the epidemiologic phenomenon of chronic oral disease burden here proposed, reinforcing the guidance of the WHO's Oral Health Committee that any approach intended to prevent NCDs should be directed toward common risk factors (WHO 2012).

Author Contributions

C.D.S. Carmo, C.C.C. Ribeiro, contributed to conception, design, data acquisition, analysis, and interpretation, drafted and critically revised the manuscript; M.R.C. Ribeiro, contributed to conception and data interpretation, drafted and critically revised the manuscript; J.X.P. Teixeira, contributed to design and data interpretation, critically revised the manuscript; C.M.C. Alves, contributed to conception and data acquisition, critically revised the manuscript; M.M. Franco, A.K.T.C. França, contributed to design and data acquisition, critically revised the manuscript; B.B. Benatti, contributed to conception and data interpretation, critically revised the manuscript; J. Cunha-Cruz, contributed to design and data analysis,

critically revised the manuscript. All authors gave final approval and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments

We thank FAPEMA (Maranhão State Research and Scientific and Technological Development Foundation) and CNPq (National Council for Scientific and Technological Development) for financial support. The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

References

- ABEP. 2012. Criterion of economic classification Brazil. São Paulo (Brazil): ABEP; [accessed 2014 May 2]. <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
- Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Spinass GA, Berneis K. 2011. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 94(2):479–485.
- Ainamo J, Bay I. 1975. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 25(4):229–235.
- Allison PD. 2003. Missing data techniques for structural equation modeling. *J Abnorm Psychol*. 112(4):545–557.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. 2008. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 34(1):2–11.
- Bann D, Johnson W, Li L, Kuh D, Hardy R. 2017. Socioeconomic inequalities in body mass index across adulthood: coordinated analyses of individual participant data from three British birth cohort studies initiated in 1946, 1958 and 1970. *PLoS Med*. 14(1):e1002214.
- Baumgartner S, Imfeld T, Schicht O, Rath C, Persson RE, Persson GR. 2009. The impact of the stone age diet on gingival conditions in the absence of oral hygiene. *J Periodontol*. 80(5):759–768.
- Beck JD, Offenbacher S. 2002. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann Periodontol*. 7(1):79–89.
- Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschner MC, Abreu GA, Barufaldi LA, da Veiga GV, Schaan B, da Silva TL, Moraes AJ, et al. 2016. ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. *Rev Saude Publica*. 50 Suppl 1:9S.
- Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, Camps G, Carra M-C, Cocco F, Nibali L, Hujuel P, Laine ML, Lingstrom P, et al. 2017. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 44 Suppl 18:S39–S51.
- Dziwak M, Heinrich-Weltzien R, Limberger K, Ifland S, Gottstein I, Lehmann T, Schüler IM. 2017. Dental health and odontogenic infections among 6- to 16-year-old German students with special health care needs (SHCN). *Clin Oral Investig*. 21(6):1997–2006.
- Ekstrand KR, Bruun G, Bruun M. 1998. Plaque and gingival status as indicators for caries progression on approximal surfaces. *Caries Res*. 32(1):41–45.
- FDI World Dental Federation. 2013. FDI policy statement on non-communicable diseases. Adopted by the FDI General Assembly: 30 August 2013— Istanbul, Turkey. *Int Dent J*. 63(6):285–286.
- Figueiredo DR, Bastos JL, Peres KG. 2017. Association of adverse oral health outcomes with socioeconomic inequalities and dental needs in Brazilian adolescents. *Cad Saude Publica*. 33(5):e00165415.
- Fisberg RM, Marchioni DML. 2012. Manual of evaluation of food consumption in population studies: the experience of the health survey in São Paulo (ISA). São Paulo (Brazil): Faculdade de Saúde Pública da USP; [accessed 2017 November 8]. <http://www.gac-usp.com.br/resources/manual%20isa%20biblioteca%20usp.pdf>.
- Hujuel PP. 2009. Dietary carbohydrates and dental-systemic diseases. *J Dent Res*. 88(6):490–502.
- Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, Gersch MS, Benner S, Sánchez-Lozada LG. 2007. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 86(4):899–906.
- Joseph BK, Kullman L, Sharma PN. 2016. The oral-systemic disease connection: a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 20(8):2267–2273.
- Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. 2015. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol*. 86(6):766–776.
- Kesim S, Cicek B, Aral CA, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S. 2016. Oral health, obesity status and nutritional habits in Turkish children and adolescents: an epidemiological study. *Balkan Med J*. 33(2):164–172.
- Kline RB. 2011. Principles and practice of structural equation modeling. 3rd ed. New York (NY): The Guilford Press.
- Kobayashi T, Kamimura M, Imai S, Toji C, Okamoto N, Fukui M, Date C. 2011. Reproducibility and validity of the food frequency questionnaire for estimating habitual dietary intake in children and adolescents. *Nutr J*. 10:27.
- Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. 1990. Absence of bleeding on probing: an indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*. 17(10):714–721.
- Lula EC, Ribeiro CC, Hugo FN, Alves CM, Silva AA. 2014. Added sugars and periodontal disease in young adults: an analysis of NHANES III data. *Am J Clin Nutr*. 100(4):1182–1187.
- Ma Y, He FJ, Yin Y, Hashem KM, MacGregor GA. 2016. Gradual reduction of sugar in soft drinks without substitution as a strategy to reduce overweight, obesity, and type 2 diabetes: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 4(2):105–114.
- Marsh PD. 2003. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*. 149(Pt 2):279–294.
- Ministry of Health. 2008. Protocols of the food and nutrition surveillance system—in health care. Brasília (Brazil): Ministry of Health. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_sistema_vigilancia_alimnetar.pdf
- Ministry of Health. 2012. SB Brazil 2010: National research on oral health: main results. Brasília (Brazil): Ministry of Health. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf
- Monse B, Heinrich-Weltzien R, Benizian H, Holmgren C, Van Palenstein Helderman W. 2010. PUFA—an index of clinical consequences of untreated dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol*. 38(1):77–82.
- Muthén LK, Muthén BO. 2010. Mplus: statistical analysis with latent variables: user's guide (1998–2010), 6th ed. Los Angeles (CA): Muthén & Muthén.
- Paula JS, Ambrosano GM, Mialhe FL. 2015. The impact of social determinants on schoolchildren's oral health in Brazil. *Braz Oral Res*. 29:1–9.
- Peres MA, Sheiham A, Liu P, Demarco FF, Silva AE, Assunção MC, Menezes AM, Barros FC, Peres KG. 2016. Sugar consumption and changes in dental caries from childhood to adolescence. *J Dent Res*. 95(4):388–394.
- Shi FY, Gao WF, Tao EX, Liu HQ, Wang SZ. 2016. Metabolic syndrome is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease: evidence from a confirmatory factor analysis and structural equation modeling. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 20(20):4313–4321.
- Todendi PF, Possuelo LG, Klinger EI, Reuter SL, Burgos MS, Moura DJ, Fiengenbaum M, Valim AR. 2016. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. *Cytokine*. 88:177–183.
- World Health Organization. 2012. Oral health. Fact sheet No. 318. Geneva (Switzerland): World Health Organization; [accessed 2017 November 8]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/index.html>
- World Health Organization. 2013. Oral health surveys: basic methods. 5th ed. Geneva (Switzerland): WHO Library Cataloguing; [accessed 2017 November 8]. http://www.who.int/oral_health/publications/9789241548649/en/.
- World Health Organization. 2015. Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing; [accessed 2017 November 8]. http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/.
- World Health Organization; de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. 2007. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 85(9):660–667.

Artigo

**IMPORTANCE OF LIPID ACCUMULATION PRODUCT INDEX AS A
MARKER OF CVD RISK IN PCOS WOMEN**

(Lipids in Health and Disease. Fator de impacto: 1.934. Qualis: B1)

RESEARCH

Open Access



Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women

Joelma Ximenes Prado Teixeira Nascimento^{1,3*}, Maria Bethânia da Costa Chein^{1,3}, Rosângela Maria Lopes de Sousa¹, Alexandro dos Santos Ferreira¹, Paula Andrea Navarro² and Luciane Maria Oliveira Brito¹

Abstract

Background: The polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered the most common endocrine disease during the woman's reproductive life, with prevalence ranging from 5 to 10 % of women of reproductive age. There is a paucity of studies regarding the use of the lipid accumulation product (LAP) as a risk marker for the development of cardiovascular disease (CVD).

Methods: A cross-sectional study was conducted on 78 women aged 18 to 42 years seen at University Hospital of Maranhão, with a diagnosis of polycystic ovary syndrome according to the Rotterdam criteria. The following variables of interest were recorded on a protocol form: sociodemographic and behavioral data, body mass index, waist circumference, fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and systolic and diastolic blood pressure.

Results: Logistic regression showed that, except for HDL, all cardiovascular risk markers presented a higher chance of being altered when the lipid accumulation product was above the cut off value of 37.9 cm.mmol/L.

Conclusion: The lipid accumulation product seems to be sufficient to indicate a risk of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Cardiovascular diseases, Lipid accumulation product

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder which is characterized mainly by anovulation and hyperandrogenism. Clinical manifestations range from irregular menstrual cycles to the absence of menstruation associated with variable degrees of overweight and an increased risk of developing cardiovascular diseases, among others [1, 2]. PCOS is the most frequent gynecological endocrinopathy, affecting 5 to 10 % of premenopausal women [3]. In Brazil, Melo et al. [4] reported a prevalence of PCOS of 13.9 % in AGA women at birth and prevalence in SGA women at birth (30.2 %).

The criteria currently used for the diagnosis of PCOS are those established by the Rotterdam consensus [5], which defines the disease as the presence of two of the three following criteria: oligomenorrhea and/or

anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and polycystic ovaries on ultrasound (presence of 12 or more follicles measuring 2 to 9 mm in diameter or with a total volume > 10 cm³ in at least one ovary). The diagnosis is confirmed after the exclusion of other conditions that can cause chronic anovulation and androgen excess.

Cardiovascular disease (CVD) is one of the main public health problems, accounting for almost half of deaths in Europe and North America [6] and for 32 % of deaths in Brazil [7]. Obesity is a condition seen in 40 to 50 % of women with PCOS and the intensity of its symptoms is related to the degree of obesity [8]. Obesity alone contributes to the physiopathology of PCOS and is frequently associated with hyperinsulinemia [9], hypertriglyceridemia and reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) [10], arterial hypertension, and type 2 diabetes mellitus [11]. These conditions are characterized by the redistribution of body fat mass, i.e., excess fat deposition in the abdominal region (androgenic obesity), which is associated

* Correspondence: joelmaximenes@yahoo.com.br

¹Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

³Rua Boa Esperança, Cond. Bosque dos Pinheiros Qd. 03, C. 02 - Bairro: Turú, São Luís, Maranhão, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

with a higher CVD risk, particularly arterial hypertension and diabetes mellitus [12, 13].

The body mass index (BMI) is the most commonly used indicator to assess obesity. This indicator evaluates generalized obesity, but does not measure body fat distribution [12, 14]. In addition, BMI is a limited tool for the differentiation between body fat and lean mass and for the identification of their anatomical location or function of different fat deposits [15]. In this respect, a new index, called the lipid accumulation product (LAP), has been proposed.

Women with PCOS have been shown to be at an increased risk of developing CVD. This risk is even higher in the presence of obesity when the chances of an altered LAP are high [16]. Thus, the use of this index may render the evaluation of CVD risk more feasible, practical and less costly, especially at primary healthcare services in Brazil. However, few studies have investigated the application of this index to the population attending the Brazilian primary healthcare service the single health system (SUS). Other risk markers such as the Framingham Score [17] and the Reynold Risk Score [18] require a larger number of variables to assess cardiovascular risk, with a consequent increase in costs and the need for additional technologies.

The use of more objective diagnostic procedures at SUS is of particular importance when considering the increase in the incidence of CVD related morbidity and mortality observed during the nutrition transition, especially in women with PCOS. In view of the importance of the LAP index, the objective of the present study was to evaluate the association between this indicator and cardiovascular risk factors in women with PCOS, identify a cutoff point and compare it with changes in other cardiovascular markers. Our hypothesis is that LAP may be uncertain in this syndrome.

Subjects and methods

An analytic cross-sectional study was conducted on 78 women aged 18 to 42 years with a diagnosis of PCOS according to the Rotterdam criteria [5]. The patients were seen at University Hospital (HU) of Maranhão (UFMA), between September 2010 and February 2012. Patients who do not contemplate such criteria were not sampled.

The non-probabilistic sampling was employed. All women were submitted to clinical examination, including the measurement of body weight, height, and WC. For WC, the lowest circumference between the last rib and iliac crest [19] was considered. The reference standards of the World Health Organization (1997) were used for the classification of nutritional status based on BMI: grade III thinness ≤ 16.0 kg/m²; grade II thinness: 16.0 – 16.9 kg/m²; grade I thinness: 17.0 – 18.4 kg/m²; eutrophy: 18.5 – 24.9 kg/m²; overweight: 25.0 – 29.9 kg/m²; grade I

obesity: 30.0 – 34.5 kg/m²; grade II obesity: 35.0 – 39.9 kg/m², and grade III obesity ≥ 40.0 kg/m²[19].

The LAP index was determined using the following equation: (WC [cm] - 58) x (TG [mmol/L]). The concentration of triglycerides in mmol/L used in the equation was obtained by multiplying their concentration in mg/dL by 0.0113 [15]. The following variables of interest were recorded on a protocol form: sociodemographic and behavioral data, BMI, WC, fasting glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).

The more rigorous guidelines of the International Diabetes Federation (IDF) were used to establish cut off values of CVD risk, which is defined by the presence of three or more of the following variables: WC ≥ 80 cm considering ethnic background (since no specific data for South American women are available, cutoff values for European women were used); fasting glucose ≥ 5.6 mmol/L or a previous diagnosis of diabetes; TG ≥ 1.6 mmol/L or treatment of dyslipidemia; HDL-c < 1.2 mmol/L or treatment of dyslipidemia; SBP ≥ 130 mmHg or treatment, or DBP ≥ 85 mmHg. In addition, the Fourth Brazilian Guidelines for Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis, which consider total cholesterol ≥ 5.1 mmol/L and LDL-c ≥ 4.1 mmol/L, were used [20, 21]. As for physical activity, inactivity was considered for those who did not perform any type of physical exercise on a regular basis for at least 3 times per week with at least 30 min. Smoking was confirmed when the habit was present - regardless of amount [21].

The patients were submitted to blood collection for biochemical determination of diagnosis of PCOS at the Centre for Clinical Research (CEPEC), University Hospital, UFMA, in the morning between 7 to 9 h, after fasting for 12 h, in the follicular phase (third the seventh day of the cycle) in those with regular menstrual cycles and any day in those without regularity.

For each patient, 20 ml was collected whole blood and stored under sterile vacuum tubes containing EDTA (for blood count) and serology (separating gel) without anticoagulant for biochemical and hormonal evaluation, using sterile equipment for such and disposable as the biosecurity standards for biological material.

The processing of blood samples was begun at most 1 h after collection. The serum samples were stored in a freezer at -80 °C.

Fasting glucose and lipid profile were analyzed by enzymatic colorimetric method. LDL-c was calculated from the Friedewald formula: LDL-c = total cholesterol (HDL-c - TG / 5), as there was in the samples, we measured the upper TG 4.5 mmol/L. The biochemical measurements were performed with the Cobas 6000

equipment, Hitachi High-Technologies Corporation 24–14.Nish-shimbashi.1-chome.Minato-ku, Tokyo, Japan.

The Shapiro-Wilk test was used to determine whether the quantitative variables showed a normal distribution. The frequency distribution (absolute and relative) was performed for categorical variables. Quantitative CVD risk variables are expressed as the mean and standard deviation. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to identify the LAP index as a predictor of CVD risk as well as the cutoff point, estimating the highest sensitivity and specificity of this index. Logistic regression analysis was used to evaluate the association between cardiovascular risk markers (BMI, fasting glucose, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, SBP, DBP, physical activity, and smoking habits) and the LAP index. The adjusted logistic regression was used to further control potential bias. It is noteworthy that there were no losses in the sample. The Stata[®] 12.0 program was used for statistical analysis and the Microsoft Office 2010[®] software for data tabulation. A level of significance of 5 % was adopted for all tests.

The study was approved by the Ethics Committee of HU-UFMA (Permit No. 349/11) and all participants signed a free informed consent form.

Results

The sociodemographic and behavioral characteristics of the sample (n = 78). It is noteworthy that there was no loss in the sample (all participants contemplated the inclusion criteria). Noted a high frequency of age group 18–26 years (50.0 %), unmarried (65.4 %), unpaid (51.3 %), non-smokers (93.6 %) and physically active (79.5 %) (Table 1).

Considering the trade-off between specificity and sensitivity, the cut off point for the LAP index was ≥ 37.9 cm.mmol/L (sensitivity: 85.19 %, specificity: 81.35 %), corresponding to the value closer to 1.0 (best cutoff point), Fig. 1.

All cardiovascular risk parameters were associated with statistically the LAP index ($p < 0.05$). Among women, 41 % had changes in LAP. Among obese 17.7 % had changes in the parameter, among those with high CC, 78.9 % among those with hyperglycemia, 83.3 %. Regarding women with lipid abnormalities, there was an association with changes in LAP index by more than 60 % in all analyzed fractions, Table 2.

Among the normotensive, SBP and DBP as, 82.9 % was demonstrated-associated adjustments when the product of lipid accumulation, Table 2.

All women with an LAP index above the defined cut off point presented significantly more frequent altered mean values of the cardiovascular risk markers analyzed. The prevalence of women with an LAP index ≥ 37.9 cm.mmol/L was 41 % (Table 3).

Table 1 Sociodemographic and behavioral characteristics of the sample

Variable	n (%)
Age (years)	
18 to 26	39 (50.0)
27 to 34	31 (39.7)
35 to 42	8 (10.3)
Marital status	
Single	51 (65.4)
Married	27 (34.6)
Occupation	
Paid	35 (48.7)
Unpaid	43 (51.3)
Smoking	
Yes	5 (6.4)
No	73 (93.6)
Physical inactivity ^a	
Yes	62 (79.5)
No	16 (20.5)

^aAs for physical activity, inactivity was considered for those who did not perform any type of physical exercise on a regular basis for at least 3 times per week with at least 30 min

The adjusted logistic regression was used to further control potential bias. The test showed that, except for HDL-c, all cardiovascular risk markers presented a higher chance of being altered when the LAP was above the cutoff value of 37.9 cm.mmol/L. The other variables significantly increased ($p < 0.05$) the LAP at least 8.4 times (CI > 1.0), except for HDL-c that was associated with a reduction in LAP (IC: 0.008 to 0.56), according to Table 4.

Were not included in the logistic regression model the variables waist circumference and triglycerides by these directly influence the value of the LAP.

The variables: BMI, fasting glucose, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, SBP, DBP, physical activity and smoking habits were analyzed both in logistic regression models unadjusted, as in adjusted.

Before of adjust, only BMI and HDL-C showed statistically significant association with the LAP index, after adjustment, BMI and DBP were associated with a higher risk of changes in LAP and HDL-C to a reduction of changes in marker.

Discussion

Cardiovascular risk parameters, were associated in women with abnormal LAP index. By comparison, women with such showed parameter higher measurements of BMI, CC, fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL-c, SBP and DBP, as well as lower HDL-c.

Obesity marked by BMI and increased of DBP were associated with an increased risk of changes in LAP (above

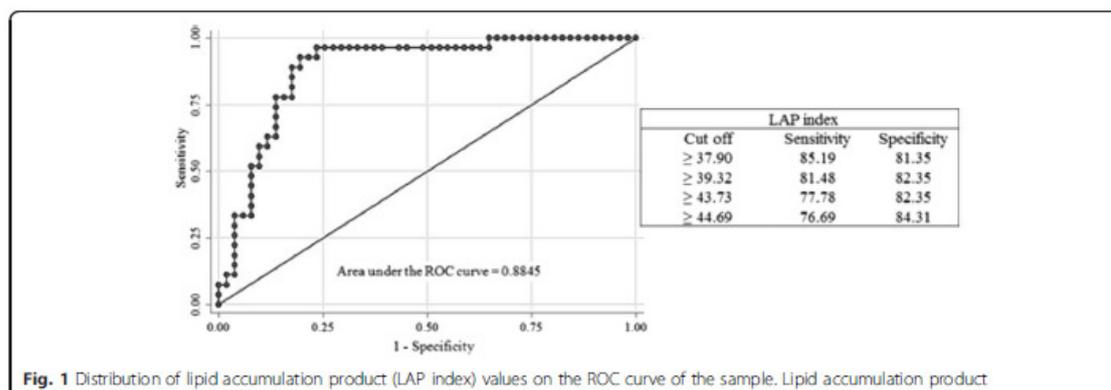


Fig. 1 Distribution of lipid accumulation product (LAP index) values on the ROC curve of the sample. Lipid accumulation product

Table 2 Cardiovascular risk factors associated with changes in LAP Index

Variable	LAP ^a		p-value*
	≥37.9 cm.mmol/L (n = 32)	<37.9 cm.mmol/L (n = 46)	
BMI ^b , n (%)			<0.001
Not obese	23 (85.2)	4 (14.8)	
Obese	9 (17.7)	42 (82.3)	
WC ^c , n (%)			<0.001
High	30 (78.9)	8 (21.1)	
Normal	2 (5.0)	38 (95.0)	
Fasting glucose, n (%)			0.028
High	5 (83.3)	1 (16.7)	
Normal	27 (37.5)	45 (62.5)	
Total cholesterol, n (%)			0.005
High	14 (66.7)	7 (33.3)	
Normal	18 (31.6)	39 (68.4)	
Triglycerides, n (%)			<0.001
High	16 (94.1)	1 (5.9)	
Normal	16 (26.2)	45 (73.8)	
LDL-c ^d , n (%)			0.005
High	11 (73.3)	4 (26.7)	
Normal	21 (33.3)	42 (66.7)	
HDL-c ^e , n (%)			<0.001
Normal	20 (31.3)	44 (68.8)	
Low	12 (85.7)	2 (14.3)	
SBP ^f (mmHg)			<0.001
Normotensive	6 (17.1)	29 (82.9)	
Not normotensive	26 (60.5)	17 (39.5)	
DBP ^g (mmHg)			<0.001
Normotensive	7 (17.1)	34 (82.9)	
Not normotensive	25 (67.6)	12 (32.4)	

*Chi-square test; ^aLipid accumulation product (LAP index); ^bBody mass index; ^cwaist circumference; ^dlow density lipoprotein; ^ehigh density lipoprotein; ^fsystolic blood pressure; ^gdiastolic blood pressure

8 times). The increase in HDL-c was associated with prevention for such change.

The aim of this study was to evaluate the association between LAP index and cardiovascular risk factors in women with PCOS. The results support the idea that women with PCOS who have the LAP index above the cut off suggested in this work showed the largest changes in mean CVD risk markers analyzed.

Even with a small sample in a cross-sectional study, considered a limitation in our study, the statistical analysis allowed away the null hypothesis. Still, some of the highlights in the study are the making of laboratory tests and the use of both anthropometric and blood pressure direct measurement which shall not be obtained through self-reference.

The adoption of low cost risk determining factors and also with fast responses are of great help towards treatment, tracking and early intervention which explains the reason why such marker contributes to the early diagnosis of the main cause for women's mortality in the world.

In this study, women with PCOS, concentrated in the age group between 18 and 26 years, showing precociousness in the accumulation of risk factors for CVD. Revealing that this age group, an appropriate time for intervention in the development of CVD. Physical inactivity is an important cardiovascular risk factor [22, 23]. The highest percentage of physical inactivity in this study may favour the development of CVD especially when associated with smoking [21]. However, this habit often in the sample was low compared to the study of Junior Gil et al. [24].

The average age in our study was 26.3 years and the BMI was 27.01 kg/m² with LAP index cutoff rate at ≥ 39.32 cm.mmol/L (81 % sensitivity and 82 % specificity) on CVD risk with a prevalence of 38.5 %; yet Wiltgen et al. [25] who evaluated LAP index in women with PCOS with an age average of 20.6 years and BMI average of 29.5 kg/m² have come to a cut off rate of 37.87 cm.mmol/L (84 % sensitivity and 79 % specificity) thus, higher rates than

Table 3 Distribution of cardiovascular risk markers according to cut off value of the lipid accumulation product (LAP index)

Variable	LAP ^a		p
	<37.9 cm.mmol/L	≥37.9 cm.mmol/L	
BMI ^b (kg/m ²)	23.1 ± 0.6	32.6 ± 0.9	<0.001
WC ^c (cm)	74.6 ± 1.3	98.9 ± 1.7	<0.001
Fasting glucose (mmol/L)	4.7 ± 0.1	5.4 ± 0.3	0.006
Total cholesterol (mmol/L)	4.4 ± 0.1	5.2 ± 0.2	<0.001
Triglycerides (mmol/L)	0.9 ± 0.0	2.0 ± 0.1	<0.001
LDL-c ^d (mmol/L)	2.6 ± 0.0	3.2 ± 0.1	<0.001
HDL-c ^e (mmol/L)	1.3 ± 0.0	1.0 ± 0.0	<0.001
SBP ^f (mmHg)	109.5 ± 1.7	122.8 ± 2.0	<0.001
DBP ^g (mmHg)	70.0 ± 1.2	80.0 ± 1.4	<0.001
Total, n (%)	46 (59)	32 (41)	

Values are the mean ± standard deviation

^aLipid accumulation product (LAP index); ^bbody mass index; ^cwaist circumference; ^dlow density lipoprotein; ^ehigh density lipoprotein; ^fsystolic blood pressure; ^gdiastolic blood pressure

ours. That may be explained due to the fact that a control case was carried out where the whole PCOS group had hyperandrogenism with high levels of testosterone. Nonetheless, it is controversial that hyperandrogenism by itself be considered a higher risk factor of CVD.

The combination of anovulation and hyperandrogenism translates PCOS in its classical form which shows the adverse metabolic phenotype of the syndrome. Such phenotype includes visceral obesity and resistance to insulin as well as a manifold of other traditional cardiovascular risk factors especially inflammation, glucose and dyslipidemia metabolism disorders [26].

The resulting risk increase of CVD may affect both lean women and obese ones. The subjacent mechanisms to the increase in cardiovascular risk within the PCOS context may include not only metabolic alterations, but also hormonal factors, hyperandrogenism in particular. Nevertheless, the consequences in terms of cardiovascular morbidity remain questionable due to the drawbacks in carrying out long term prospective studies aiming at identifying potential factors from those clinical results [26].

Table 4 Association between biases concerning cardiovascular system risk indicators and biases in the lipid accumulation product (LAP index) through adjusted logistic regression from the female population with polycystic ovary syndrome

Altered Variables	LAP ¹			
	Odds	Confidence Interval	Z	P value
BMI ² ≥ 30 kg / m ²	32.6	6.4 – 163.8	4.23	<0.0001
HDL-c ³ 1.2 mmol/L	0.06	0.008 – 0.56	-2.50	0.012
DBP ⁴ ≥ 80 mmHg	8.4	1.86 – 37.9	2.77	0.006

¹Lipid accumulation product (LAP index); ²body mass index; ³low density lipoprotein; ⁴diastolic blood pressure.

In this line of avaluation, 167 PCOS patients compared to 102 controls were evaluated and such study aimed at identifying coronary instability and diabetes mellitus type 2 through the frequency of CD4 (+) CD28 (null) lymphocytes that express the level of involvement by these morbidities. It has been concluded that there is a positive association between the frequency of CD4 (+) CD28 (null) lymphocytes in PCOS patients when they are compared to the control [27] showing that PCOS is a risk factor in the development of CVD.

For example it has been a study conducted with 139 women with PCOS aiming at evaluating both clinical and endocrine pictures as well as cardiovascular disease risk among the different PCOS phenotypes evaluated BMI values, series levels of follicle-stimulating hormones (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone, estradiol, testosterone, dehydroepiandrosteronesulphate (S-DHEA), fasting glucose, low density lipoprotein (LDL-C), total cholesterol, high density lipoprotein (HDL-C), C-reactive protein, insulin, sensitivity to insulin and thickness of the carotid inner layer has found that the hyperandrogenic phenotype has lower risk of cardiovascular disease in comparison to other phenotypes [28].

Taking into account that the risk of cardiometabolic disorders may be partly determined by the employed definition of PCOS, clinical and epidemiological studies support the need to identify women with PCOS to determine the risk of cardiometabolic diseases and thus prevent and/or treat its serious consequences [29].

Women with PCOS associated with the presence of obesity, smoking habits, dyslipidemia, high blood pressure, intolerance to glucose and subclinical vascular disease are at risk whereas those with metabolic syndrome and/or diabetes mellitus type 2 pose high risk of CVD. It is therefore recommended that those women manage their lifestyles in order to seek the primary prevention of CVD [30].

Following the above findings with different design, prospective study, conducted at the Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases Clinic at the University Center of Sarajevo, 50 patients diagnosed with PCOS in accordance with the Rotterdam criteria – ESHRE [5] were divided into two groups according to their BMI and had the following parameters evaluated: anthropometric indices (WC, height and weight), BMI, TG, resistance to insulin and the LAP index. Results showed that women with PCOS and BMI ≤ 24.9 kg/m² were significantly different from those with BMI > 25 kg/m² in body weight, WC and TG. Besides the LAP index having been a marker to differentiate women who were resistant to insulin from those who were not with a cut off value of 17.91 cm.mmol/L, the women group with BMI > 25 kg/m² showed higher values of the LAP index. We may conclude that the LAP index is a marker to differentiate resistance to insulin in women with PCOS [31].

It was observed that prevalence of obesity and resistance to insulin in women with PCOS is significantly higher when compared to the population in general making the LAP index a new, cheap and accessible predictor of the metabolic syndrome both to the general population and women with PCOS [31].

In relation the area found under curve ROC (0.8845) shows that the LAP index presents satisfactory performance in those circumstances as its area above 0.70 translates a test with adequate diagnosis [32].

When screening patients under risk to develop CVD it is important that diagnostic tests present optimum sensitivity to detect disease or alterations in apparently healthy people (asymptomatic patients) [33]. Different studies indicated that the LAP index may be used as a screening marker when identifying patients who are likely to be characterized with the atherogenic metabolic triad: fasting hyperinsulinemia, hyperapolipo protein B and high proportion of small LDL-c particles [15, 16, 25, 34]. Notwithstanding, the LAP index discriminatory reach to identify patients with cardiometabolic risk profile may be compared to those of IDF and National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [20, 35] as it shows sensitivity, specificity [25] and low cost to identify people under higher cardiovascular risk.

Indeed, it is important to determine such index to evaluate women with PCOS once BMI alone is not capable of marking the fat deposition characteristic in the body [15]. It is doubtless that women with PCOS show high prevalence of central obesity [36, 37]. Studies demonstrate that 50 to 60 % of those patients present abdominal obesity regardless of their BMI [36–39].

Clinical practice and literature data have shown a high prevalence of cardiovascular risk indicators in women with PCOS [36, 37]. Since obesity is an independent risk factor of CVD [39], in our study the prevalence of obesity was 34.6 % with PCOS and its control is fundamental to improve clinical and biochemical alterations [13, 38]. Another variable used was WC, which is an indicator of abdominal adiposity and is widely used as a predictor of cardiovascular risk [39]. The frequency of increased WC was 41 %, a finding indicating its association with this syndrome [37].

Another risk factor for CVD already established is HDL-c levels below the recommended limit, irrespective of LDL-c values [10]. The percentage of women with reduced HDL-c observed in the present study was higher than that reported by Apridonidze et al. [40] who detected low HDL-c levels in 49 % of women with PCOS. A recent study including 406 patients with PCOS and 342 control women aged between 17 and 40 within a certain population in Southeast Asia between 2006 and 2011, a prevalence of 52.96 % of PCOS patients with dyslipidemia was found, which was around twice as much

as in the controls, 28.95 %. The most common dyslipidemia components in PCOS patients were lowered levels of HDL-c (41.13 %) and an increase in TG (24.14 %). The frequency of metabolic syndrome in PCOS patients was 25.62 % which is more than five times higher when compared to the controls. The two main risk factors were the increase in waist circumference and low levels of HDL-c [41].

Obese women with PCOS present high SBP and DBP, suggesting that arterial hypertension is a late sequel of the stimulatory effects of hyperinsulinemia on the sympathetic nervous system and vascular smooth muscle [42]. In our study, the frequency of women with altered SBP and DBP was 14.1 %. In a case–control results with 60 women aged between 18 and 45 where 42 women with PCOS and 18 controls, observed no differences between the metabolic parameters and resistance to insulin in both groups. Comparing those parameters (metabolic and resistance to insulin) with 24-h blood pressure monitoring in the ambulatory (MAPA) it was shown that the only correlating parameter was the BMI, regardless of PCOS diagnosis. Such study observed that PCOS women did not show higher levels of blood pressure, glycemia, HDL-c, TG, resistance to insulin and BMI in comparison to the control group. However, women presented correlation among PCOS, blood pressure and BMI, suggesting that obesity is a main factor involved in blood pressure changes in those women [43].

Therefore, the use of anthropometric indices for the diagnostic evaluation of central obesity seems to be more adequate in this subgroup of women [13]. Using the cut off identified here, the LAP index may be a more accessible and more accurate tool to identify cardiovascular risk in women with PCOS and can be adopted and included in clinical practice by SUS on a regular basis since it is easy to be obtained and represents lower screening costs concerning those women under metabolic risk.

Competing interest

The authors declare no competing interest.

Authors' contribution

JXPTN: Collection, analysis and interpretation of the data. MBCC: Coordination of the research; conception and design of the study, and collection, analysis and interpretation of the data. RMLS: Data collection. AFS: Interpretation of the data and statistical analysis. PAN: Coordination of the research; conception and design of the study, and collection, analysis and interpretation of the data. LMOB: Coordination of the research; conception and design of the study, and collection, analysis and interpretation of the data. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study was supported by the state funding agencies FAPEMA (Fundo de Amparo à Pesquisa do Maranhão) and Centro de Pesquisas Clínicas (CEPEC) da Universidade Federal do Maranhão, and the government funding agency CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Source of funding

FAPEMA (Fundo de Amparo à Pesquisa do Maranhão) by edict 004/2010 and request APP - 01006/10.

Author details

¹Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil. ²USP/Ribeirão Preto, São Paulo, São Paulo, Brazil. ³Rua Boa Esperança, Cond. Bosque dos Pinheiros Qd. 03, C. 02 - Bairro: Turú, São Luís, Maranhão, Brazil.

Received: 11 December 2014 Accepted: 15 June 2015

Published online: 24 June 2015

References

- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1357–63. doi:10.1210/jc.2005-2430.
- Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem*. 2003;36:413–20.
- Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685–97.
- Melo AS et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2124–31.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25. PubMed.
- Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Pieniazek P, et al. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;209:125–30.
- Ministério da Saúde. Datasus [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais – Mortalidade e nascidos vivos. [2007]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
- Barcellos CR, Lage SH, Rocha MP, Hayashida AS, Baracat EC, Romano A, et al. Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid profile. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):370–4. doi:10.3109/09513590.2012.743009.
- Martins WP, Soares GM, Vieira CS, Reis RM, Sá MFS, Ferriani RA. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(8):111–6. doi:10.1590/S0100-72032009000300002.
- Rajkhowa M, Neary RH, Kumplata FL, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, et al. Altered composition of the high density lipoproteins in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3389–94. doi:10.1210/jc.82.10.3389.
- Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Talarico FS. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *An Bras Dermatol* [serial on the Internet]. 2005; 80(4): 395–410. doi:10.1590/S0365-05962005000400011.
- Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(7):646–53. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.08.012.
- Costa EC, Soares EMM, Lemos TMAM, Maranhão TMO, Azevedo GD. Índices de Obesidade Central e Fatores de Risco Cardiovascular na Síndrome dos Ovários Policísticos. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):633–8. doi:10.1590/S0066-782X2010005000029.
- Pitanga FJG, Lessa I. Associação entre indicadores antropométricos de obesidade e risco coronariano em adultos na cidade de Salvador. *Rev Bras Epidemiol*. 2007; 10 (2): doi:10.1590/S1415-790X2007000200011.
- Kahn SH. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005; 26 (5). doi:10.1186/1471-2261-5-26.
- Costa EC. Avaliação do risco cardiovascular por meio do índice LAP em pacientes não obesas com síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54 (7). doi:10.1590/S0004-27302010000700007.
- Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611–9.
- World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO consultation on obesity; 1997.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (supl 1): 2–19. Disponível: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf>.
- Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Nery M, Marcondes JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51:601–5. doi:10.1590/S0004-27302007000400015.
- Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1470–4. doi:10.1210/jc.84.4.1470.
- Gil Junior AB, Rezende APR, Carmo AV, Duarte EI, Medeiros MMWY, Medeiros SF. Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(11):541–8. doi:10.1590/S0100-72032010001100005.
- Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1726–31. doi:10.1093/humrep/dep072.
- Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. *Curr Pharm Des: PCOS and cardiovascular risk factors*; 2013.
- Moro F, Morciano A, Tropea A, Sagnella F, Pala C, Scarinci E, Cosentino N, Nicolli G, Grea F, Lanzone A, Apa R. CD4 (+) CD 28 (null) T lymphocyte frequency, a new marker of cardiovascular risk: relationship with polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2012. 98 (6): 1609–15. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.015.
- Dilbaz B, Ozkaya E, Cinar M, Cakir E, Dilbaz S. Cardiovascular disease risk characteristic of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Endocrine*. 2011;39(3):272–7. doi:10.1007/s12020-011-9437-6.
- Cobin RH. Cardiovascular and metabolic risks associated with PCOS. *Intern Emerg Med*. 2013;8 Suppl 1:61–4. doi:10.1007/s11739-013-0924-z.
- Morgan CL, Jenkins Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3251–60. doi:10.1210/jc.2012-1690.
- Godinjak A, Godinjak Z, Burekovic A, Surkovic I, Dizdarevic-Bostandzic A, Veljic-Asimi Z. Insulin resistance and lipid accumulation product in correlation to body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Med Arh*. 2012;66(6):409–11.
- Metz CE. Receiver Operating Characteristic Analysis: A Tool for the Quantitative Evaluation of Observer Performance and Imaging Systems. *J Am Col Rad*. 2006;3(6):413–22. doi:10.1016/j.jacr.2006.02.021.
- Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med*. 1981;94:555–600.
- Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ. The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1836–44. PubMed.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
- Atkin S. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013. doi:10.1111/cen.12151.
- Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(1):153–9. doi:10.1093/humrep/dem356.
- Kandarakis E, Charikleia C, Evanthia D-K. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):227–37.
- Cabrera MA. Relationship between body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio and mortality in elderly women: a 5-year follow-up study. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(3):71–3. doi:10.1590/S0102-311X2005000300010.
- Apridonidze T, Essah PA, Luomo MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1929–35. doi:10.1210/jc.2004-1045.
- Zhang J, Fan P, Liu H, Bai H, Wang Y, Zhang F. Apolipoprotein A-I and B levels, dyslipidemia and metabolic syndrome in south-west Chinese women with PCOS. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2484–93. doi:10.1093/humrep/des191.

42. Stevens J, Keil JE, Rust PF, Verdugo RR, Davis CE, Tyroler HA, et al. Body mass index and body girths as predictors of mortality in black and white men. *Am J Epidemiol.* 1992;135:1137–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1632424>.
43. Oliveira RS, Redoat RG, Ziehe GH, Mansur VA, Conceição FL. Arterial hypertension and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(1):21–6.

ANEXOS

ANEXO A – QUESTIONÁRIO DO PRÉ-NATAL

QUESTIONÁRIO DO PRÉ-NATAL
ENTREVISTA
BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1A. Número de identificação: _____

1ª casela: 1 Ribeirão Preto
2 São Luís2ª casela: 1 Pré-natal
2 Nascimento
3 1º ano3ª 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 44ª 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

CIDADEP

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

DATAENTP

Entrevistador (a) : _____

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

NOMEG

5A. Data de nascimento da gestante (DD/MM/AAAA):

__/__/____

DNGEST

6A. Idade da gestante __

99. Não sabeIDADEG

7A. Data da ultrassonografia do recrutamento

(DD/MM/AAAA): __/__/____

DATUSR 99999999. Não sabe8A. Idade gestacional pela ultrassonografia do
recrutamento: __ semanasIDGESTUSR 99. Não sabe

9A. Idade gestacional atual (pela USG):

__ semanas

IDGESTAT 99. Não sabe

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

LERG

2C.A sra. frequenta ou frequentou escola?

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

ESCOLG

3C.Qual 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 **Passe para a questão 5C**
 5. Superior graduação completo **Passe para a questão 5C**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CURSOG

4C.Qual a série que a sra. frequenta ou até que série a sra. estudou?

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

SERIEG

5C.A sra estava estudando quando ficou grávida?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 7C**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

ESTUDGRAV

6C. A sra. parou de estudar porque ficou grávida?

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

PAROUEST

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

SITCONG

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

PESSOASP

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 **Passe para a questão 12C**
9. Não sabe

MORAFILHOP

11C. Caso sim, com quantos filhos? __

88. Não se aplica
99. Não sabe

QTFILHOSP

12C. De onde vem a água da casa usada para beber?

1. Rede pública/água encanada
2. Poço artesiano
3. Poço/cacimba
5. Outro _____
4. Rio/riacho/lagoa
9. Não sabe

AGUABEBER

13C. Quantos cômodos têm na sua casa? _____ cômodos

99. Não sabe

COMODOS

14C. Quantos cômodos servem como dormitório?
_____ cômodos

9. Não sabe

DORMITOR

15C. A sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 19C**
9. Não sabe

ATIVREMP

16C. Qual a sua ocupação (o que faz atualmente no trabalho)?

88. Não se aplica

99. Não sabe

OCUPG

17C. 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

RELACAOP

18C. A sra. parou de trabalhar porque ficou grávida?

1. Sim

2. Não

8. Não se aplica

9. Não sabe

PAROUTRAB

19C. Quem é a pessoa da família com maior renda atualmente?
(considerar chefe da família aquele de maior renda)

1. A entrevistada **Passar para a questão 28C**

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

CHEFEP

20C. Qual o sexo da pessoa da família com maior renda?

1. Masculino

2. Feminino

8. Não se aplica

9. Não sabe

SEXOCHEFEP

21C. Qual a idade da pessoa da família com maior renda (anos completos)? __

88. Não se aplica

99. Não sabe

IDCHEFEP

22C. Essa pessoa sabe ler e escrever?

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

LERCHEFEP

23C. Essa pessoa frequenta ou frequentou escola?

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

ESCCHEFEP

24C. 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 26C**
5. Superior graduação completo **Passe para a questão 26C**
8. Não se aplica
9. Não sabe

CURSOCHFEP

25C. 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

SERIECHFEP

26C. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) a pessoa com a maior renda da família? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

OCUPCHFEP

27C. Qual a relação de trabalho do chefe da família?

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

RELCHFEP

28C. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

1ª pessoa R\$ __. ____, __

2ª pessoa R\$ __. ____, __

3ª pessoa R\$ __. ____, __

4ª pessoa R\$ __. ____, __

5ª pessoa R\$ __. ____, __

A família tem outra renda? __. ____, __

Renda total R\$ __. ____, __

99999. Não sabe

RENDAFP

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

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou mais

29C. Televisão em cores	0	1	2	3	4
-------------------------	---	---	---	---	---

TELEVISAOP

30C. Rádio	0	1	2	3	4
------------	---	---	---	---	---

RADIOP

31C. Banheiro	0	4	5	6	7
---------------	---	---	---	---	---

BANHEIROP

32C. Automóvel	0	4	7	9	9
----------------	---	---	---	---	---

AUTOMOVELP

33C. Empregada mensalista	0	3	4	4	4
---------------------------	---	---	---	---	---

EMPREGADAP

34C. Máquina de lavar	0	2	2	2	2
-----------------------	---	---	---	---	---

MAQLAVARP

35C. Videocassete ou DVD	0	2	2	2	2
--------------------------	---	---	---	---	---

DVDP

36C. Geladeira	0	4	4	4	4
----------------	---	---	---	---	---

GELADEIRAP

37C. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2
---	---	---	---	---	---

FREEZERP

38C. 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

INSTRUCAOP

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. Sim2. Não **Passe para a questão 5D**9. Não sabe

CERVEJAG

2D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica9. Não sabe

DIACERVG

3D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. Não se aplica99. Não sabe

QTCERVG

4D. Qual o tipo de vasilha?

1. Copo comum (200ml)2. Lata (350ml)3. Garrafa pequena (300ml) – long neck4. Garrafa (600-720ml)5. Outro8. Não se aplica9. Não sabe

TIPOCERVG

5D. Durante a gravidez a sra tomou vinho?

1. Sim2. Não **Passe para a questão 9D**9. Não sabe

VINHOG

6D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica9. Não sabe

DIAVINHOG

7D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. Não se aplica99. Não sabe

QTVINHOG

8D. 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

TIPOVINHOG

9D. Durante a gravidez a sra. tomou algum outro tipo de bebida como uísque, vodka, gim, rum, cachaça, caipirinha, batida?

1. Sim
2. Não **Passa para a questão 13D**
9. Não sabe

DESTG

10D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica
9. Não sabe

DIADDESTG

11D. Quanto tomava por dia (número de vasilhas) _ _

88. Não se aplica
99. Não sabe

QTDESTG

12D. 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

TIPODESTG

13D. Durante a gravidez com que frequência a sra. consumiu cinco ou mais unidades de bebida alcoólica em uma única ocasião?

1. Todos os dias
2. Quase todos os dias
3. 1 a 4 vezes na semana
4. 1 a 3 vezes por mês
5. Raramente
6. Nunca
8. Não se aplica
9. Não sabe

FREQBEB

Agora vamos conversar um pouco sobre o hábito de fumar.

14D. A sra. fumou ou fuma durante esta gravidez?

1. Sim
 2. Não **Passe para questão 16D**
 9. Não sabe

FUMOGRAVP

15D. Quantos cigarros a sra. fuma ou fumou por dia durante a gravidez? ___

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTFUMOP

Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de bebidas com cafeína

16D. Desde que ficou grávida a sra. tem tomado café (café preto, café instantâneo tipo nescafé ou capuccino)?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 20D**
 9. Não sabe

CAFE

17D. Quantos dias por semana a sra. toma café? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIASCAFE

18D. Quantas vezes por dia a sra. toma café? _ _

88. Não se aplica
 99. Não sabe

VEZESCAFE

19D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma tomar café?

1. xícara de chá
 2. xícara de cafezinho
 3. meia taça
 4. copo comum – 200 ml
 5. outro _____
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

TIPOCAFE

20D. Desde que ficou grávida a sra. tem tomado chá (chá mate, chá preto, chá verde, chá amarelo, chá branco ou outro)?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 24D**
 9. Não sabe

CHA

21D. Quantos dias por semana a sra. toma chá? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIASCHA

22D. Quantas vezes por dia a sra. toma chá? _ _

88. Não se aplica
 99. Não sabe

VEZESCHA

23D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma tomar chá?

1. xícara de chá
 2. xícara de cafezinho
 3. meia taça
 4. copo comum – 200 ml
 5. outro _____
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

TIPOCHA

24D. Desde que ficou grávida a sra. tem tomado refrigerantes (coca-cola ou Pepsi-cola)?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 28D**
 9. Não sabe

REFRI

25D. Quantos dias por semana a sra. toma refrigerante? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIASREFRI

26D. Quantas vezes por dia a sra. toma refrigerante? __

88. Não se aplica
 99. Não sabe

VEZESREFRI

27D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma tomar refrigerante?

1. xícara de chá
 2. xícara de cafezinho
 3. meia taça
 4. copo comum – 200 ml
 5. outro _____
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

TIPOREFRI

28D. Desde que ficou grávida a sra. tem tomado bebidas com chocolate?

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

CHOCOLATE

29D. Quantos dias por semana a sra. toma bebidas com chocolate? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIASCHOCO

30D. Quantas vezes por dia a sra. toma bebidas com chocolate? __

88. Não se aplica
 99. Não sabe

VEZESCHOCO

31D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costuma tomar bebidas com chocolate?

1. xícara de chá
2. xícara de cafezinho
3. meia taça
4. copo comum – 200 ml
5. outro _____
8. Não se aplica
9. Não sabe

TIPOCHOCO

32D. Desde que ficou grávida a sra. tem comido alimentos com chocolate?

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

ALCHOCO

33D. Quantos dias por semana a sra. come chocolate? _

8. Não se aplica
9. Não sabe

DIASALCHO

34D. Quantas vezes por dia a sra. come chocolate? ___

88. Não se aplica
99. Não sabe

VEZESALCHO

BLOCO E – DADOS DO COMPANHEIRO

Caso o companheiro seja a pessoa com maior renda ou não more junto com a gestante, passe para a questão 1F.

1E. Qual a idade do companheiro atual? __

88. Não se aplica – não tem companheiro atual
99. Não sabe

IDCOMPP

2E. O seu companheiro sabe ler e escrever?

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

LERCOMPP

3E. O seu companheiro frequenta ou frequentou escola?

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

ESCCOMPP

4E. 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 6E**
5. Superior graduação completo **Passe para a questão 6E**
8. Não se aplica
9. Não sabe

CURSOCOMPP

5E. Qual a série que seu companheiro frequenta ou até que série estudou?

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

SERIECOMPP

6E. O seu companheiro está trabalhando no momento?

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

TRABCOMPP

7E. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) o seu companheiro atual? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

-
88. Não se aplica
 99. Não sabe

OCUPCOMPP

8E. Qual a relação de trabalho do seu companheiro?

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

RELCOMPP

BLOCO F – DADOS DA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

1F. Com quantos parceiros do sexo masculino a sra. já teve relação sexual? __

99. Não sabe

NPARCEIROS

2F. Algum parceiro sexual masculino já disse à sra. que teve doença sexualmente transmissível (doença venérea)?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 4F**

9. Não sabe

DST

3F. Caso o parceiro já tenha lhe dito, qual o nome da (s) doença(s)?

88. Não se aplica

99. Não sabe

NOMEDST

4F. Algum dos parceiros sexuais masculinos já lhe disse ser HIV positivo ou ter AIDS?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

HIV

5F. A sra. já foi chamada por algum serviço de saúde por ter tido relação sexual com alguma pessoa com doença sexualmente transmissível?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 7F**

9. Não sabe

SSDST

6F. Caso tenha sido chamada, qual o nome da (s) doença(s)?

88. Não se aplica

99. Não sabe

NOMESSDST

7F. No ano anterior a essa gravidez, a sra. estava usando algum método contraceptivo?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 1G**

9. Não sabe

METODO

8F. Caso sim, qual o método contraceptivo que a sra. estava usando? (pode marcar mais de uma opção)?

1. Camisinha somente

2. Camisinha/ espermicida

3. Diafragma somente

4. Diafragma/ Espermicida

5. Espermicida somente

6. Esponja

- 7. DIU
 - 8. Pílulas orais
 - 9. Tabelinha/ritmo (calendário, temperatura)
 - 10. Coito interrompido
 - 11. Ducha vaginal
 - 12. Injetáveis
 - 13. Outros
 - 88. Não se aplica
 - 99. Não sabe
- QUALMETODO

BLOCO G – CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO ATUAL, DO PRÉ-NATAL E HIPERTENSÃO

Pergunte se a gestante dispõe do cartão da gestante e se está de posse do mesmo. Confirme as respostas no cartão

- 1G. A sra tem cartão da gestante?
- 1. Sim
 - 2. Não
 - 8. Não se aplica – não fez pré-natal
 - 9. Não sabe
- CARTAOP
- 2G. Qual a data da sua última menstruação (DD/MM/AAAA)?
 ___/___/____
99999999. Não sabe
- DUMP
- 3G. Caso não saiba o dia, informar o mês e o ano (MM/AAAA)?
- 888888. Não se aplica
 - 999999. Não sabe
- MESANOUMP
- 4G. Qual o seu peso antes de engravidar? ___ , ___ kg
- 9999. Não sabe
- PESOANTESP
- 5G. Qual a sua altura antes de engravidar? ___ , ___ cm
- 9999. Não sabe
- ALTURAANTP
- 6G. A sra está fazendo pré-natal?
- 1. Sim
 - 2. Não **Passa para a questão 11G**
 - 9. Não sabe
- PNP
- 7G. Qual a data da primeira consulta pré-natal
 (DD/MM/AAAA)? ___/___/____
- 88888888. Não se aplica
 - 99999999. Não sabe
- DT1CPNP
- 8G. Em que mês de gravidez a sra. iniciou as consultas de pré-natal? __
- 88. Não se aplica
 - 99. Não sabe
- MES1CPNP

9G. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 1º trimestre de gestação? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTCPN1TP	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10G. Onde a sra. está realizando o pré-natal nesta gestação?		
1. <input type="checkbox"/> SUS (posto de saúde, hospital universitário)		
2. <input type="checkbox"/> Plano de Saúde		
3. <input type="checkbox"/> Particular		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	LOCALPN	<input type="checkbox"/>
11G. A sra. tem hipertensão (pressão alta) fora da gestação diagnosticada por médico ou enfermeiro?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTF	<input type="checkbox"/>
12G. A sra. tem hipertensão (pressão alta) na gestação atual?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTG	<input type="checkbox"/>
13G. A mãe da sra. tem hipertensão crônica (pressão alta)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTM	<input type="checkbox"/>
14G. A mãe da sra. teve hipertensão (pressão alta) na gestação?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTMG	<input type="checkbox"/>
15G. O pai da sra. tem hipertensão crônica (pressão alta)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTP	<input type="checkbox"/>
16G. O(s) irmão(s) ou irmã(s) da sra. têm hipertensão crônica (pressão alta)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passa para a questão 18G		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTH	<input type="checkbox"/>
17G. Caso sim, quantos irmãos ou irmãs têm hipertensão crônica (pressão alta)? _____ irmãos ou irmãs		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	HIPERTHQ	<input type="checkbox"/>

18G. A(s) sua(s) irmãs tiveram hipertensão (pressão alta) na gestação?

1. Sim
 2. Não **Passe para o bloco H**
 9. Não sabe

HIPERTIG

19G. Caso sim, quantas irmãs tiveram hipertensão (pressão alta) na gestação? _____ irmãs

8. Não se aplica
 9. Não sabe

HIPERTIGQ

BLOCO H – EXPOSIÇÃO A METAIS

1H. Alguém que vive na sua casa trabalha em fábrica de tintas, adubos, vidros, cerâmica, plástico, conserto de baterias ou galvanoplastia (revestimento de metais)?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

FABTINTA

2H. Tem alguma fábrica ou indústria perto da casa da sra.?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 4H**
 9. Não sabe

FABRICA

3H. Caso sim, qual é a distância da fábrica para a casa da sra.?
 (estimativa por quarteirões) __

00. No mesmo quarteirão
 88. Não se aplica
 99. Não sabe

DISTFABRICA

4H.A sra. reformou ou pintou a sua casa recentemente ?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

PINTOUCASA

5H.A sra. tem alguma atividade de lazer/hobby como pintura, cerâmica, pesca ou tiro com arma de fogo?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

LAZER

6H.A sra. come peixe, marisco ou camarão?

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

PEIXE

7H.Caso sim, qual é a freqüência?

1. Uma vez na semana
2. Mais de uma vez na semana
3. Uma vez ao mês
4. 2 a 3 vezes ao mês
5. Diariamente
8. Não se aplica
9. Não sabe

FREQPEIXE

8H.A sra. consumiu peixe, camarão ou marisco nos últimos 2 dias?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

PEIXE2D

9H.A sra. toma remédios, chás, energéticos, vitaminas?

1. Sim
2. Não **Passe para a questão 25H**
9. Não sabe

REM

Caso tome, qual o nome do remédio e qual o mês de início e de término? Se continua usando, anotar que está em uso?

10H.Remédio

88. Não se aplica

99. Não sabe

REM1

11H. Mês da gestação de início_

00. Usa desde antes da gravidez

88. Não se aplica

99. Não sabe

IREM1

12H. Mês da gestação de término _

10. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

TREM1

13H.Remédio

88. Não se aplica

99. Não sabe

REM2

14H. Mês da gestação de Início _

00. Usa desde antes da gravidez

88. Não se aplica

99. Não sabe

IREM2

15H. Mês da gestação de término _

10. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

TREM2

16H. Remédio

88. Não se aplica

99. Não sabe

REM3

17H. Mês da gestação de Início _

00. Usa desde antes da gravidez

88. Não se aplica

99. Não sabe

IREM3

18H. Mês da gestação de término _

10. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

TREM3

19H. Remédio

88. Não se aplica

99. Não sabe

REM4

20H. Mês da gestação de Início _

00. Usa desde antes da gravidez

88. Não se aplica

99. Não sabe

IREM4

21H. Mês da gestação de término _

10. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

TREM4

22H. Remédio

88. Não se aplica

99. Não sabe

REM5

23H. Mês da gestação de Início _

00. Usa desde antes da gravidez

88. Não se aplica

99. Não sabe

IREM5

24H. Mês da gestação de término _		
10. <input type="checkbox"/> Ainda usa		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
25H. A sra. masca chicletes?	TREM5	
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 27H		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
26H. Caso sim, com que frequencia?	CHICLETE	
1. <input type="checkbox"/> Diariamente		
2. <input type="checkbox"/> Ocasionalmente		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
27H. A sra. tem dentes com restaurações (obturações) de metal (amálgama)?	FREQCHIC	
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 29H		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
28H. Caso sim, há quanto tempo? __ anos	RESTAURA	
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
29H. A sra. usa tintura, tonalizante ou descolorante de cabelo?	TRESTAURA	
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 31H		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
30H. Caso sim, com que frequencia?	TINTURA	
1. <input type="checkbox"/> Diariamente		
2. <input type="checkbox"/> Ocasionalmente		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
31H. A sra. tem horta em casa?	FREQTINT	
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para o BLOCO I		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe		<input type="checkbox"/>
32H. Caso sim, a sra. come as verduras da sua horta?	HORTA	
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"/>
	COMEVERD	

33H. Qual a água que a sra. usa para irrigar a sua horta?

1. Água da torneira
2. Água do poço
3. Outra: _____
8. Não se aplica
9. Não sabe

AGUAHORTA

BLOCO I – SAÚDE BUCAL

Agora vamos fazer algumas perguntas sobre sua saúde bucal (condições de seus dentes e gengivas) e sobre a utilização de serviços de odontologia.

11. Tente se lembrar como era a sua saúde bucal antes da gravidez. Antes desta gravidez, como a sra. considerava a sua saúde bucal?

1. Excelente
2. Muito boa
3. Boa
4. Razoável
5. Ruim
9. Não sabe

SBUCAL

21. Desde que começou esta gravidez, a sra. percebeu alguma mudança na condição de suas gengivas (ficaram inflamadas (inchadas) ou passaram a sangrar durante a escovação ou mesmo sem tocar nelas)?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

GENGIVA

31. Desde que começou esta gravidez a sra. percebeu alguma mudança na condição de seus dentes (apareceram novas cáries nos dentes ou as cáries antigas ficaram piores)?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

DENTE

41. Antes dessa gestação, algum dentista alguma vez disse que a sra. precisaria fazer tratamento para a gengiva?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

DENTISTA

ANEXO B – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE



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 Preto

2. São Luís

CIDADE

3A. Coorte

1. Iniciada no Pré-natal

2. Iniciada no Nascimento

COORTE

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

DATAENT

Entrevistador (a) : _____

5A. Hospital de Nascimento:

SÃO LUÍS	RIBEIRÃO PRETO
1. <input type="checkbox"/> HU Materno- Infantil	12. <input type="checkbox"/> Hospital das Clínicas
2. <input type="checkbox"/> Benedito Leite	13. <input type="checkbox"/> Hospital Ribeirânia
3. <input type="checkbox"/> Marly Sarney	14. <input type="checkbox"/> Hospital São Lucas
4. <input type="checkbox"/> Santa Casa	15. <input type="checkbox"/> Hospital Santa Lydia
5. <input type="checkbox"/> Maria do Amparo	16. <input type="checkbox"/> Hospital Santa Casa
6. <input type="checkbox"/> N Sra. da Penha	17. <input type="checkbox"/> Mater
7. <input type="checkbox"/> Clínica São Marcos	18. <input type="checkbox"/> H. Sinhá Junqueira
8. <input type="checkbox"/> Clínica Luiza Coelho	19. <input type="checkbox"/> Hospital São Paulo
9. <input type="checkbox"/> Hospital S Domingos	
10. <input type="checkbox"/> Hospital Aliança	
11. <input type="checkbox"/> Clínica São José	

HOSPITAL

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 **Passe 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 **Passe para a questão 6C**
 5. Superior graduação completo **Passe 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 **Passe 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 **Passe 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 **Passe 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 **Passa 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

34C. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) a pessoa com a maior renda da família? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

88. Não se aplica

99. Não sabe

OCUPCHEFE

35C. Qual a relação de trabalho do chefe da família?

1. Trabalha por conta própria

2. Assalariado ou empregado

3. Dono de empresa-empregador

4. Faz bico

8. Não se aplica

9. Não sabe

RELCHefe

36C. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

1ª pessoa R\$ __. __. __. __.

2ª pessoa R\$ __. __. __. __.

3ª pessoa R\$ __. __. __. __.

4ª pessoa R\$ __. __. __. __.

5ª pessoa R\$ __. __. __. __.

A família tem outra renda? __. __. __. __.

Renda total R\$ __. __. __. __.

99999. Não sabe

RENDAF

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

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou mais

37C. Televisão em cores	0	1	2	3	4
-------------------------	---	---	---	---	---

TELEVISAO

38C. Rádio	0	1	2	3	4
------------	---	---	---	---	---

RADIO

39C. Banheiro	0	4	5	6	7
---------------	---	---	---	---	---

BANHEIRO

40C. Automóvel	0	4	7	9	9
----------------	---	---	---	---	---

AUTOMOVEL

41C. Empregada mensalista	0	3	4	4	4
---------------------------	---	---	---	---	---

EMPREGADA

42C. Máquina de lavar	0	2	2	2	2
-----------------------	---	---	---	---	---

MAQLAVAR

43C. Videocassete ou DVD	0	2	2	2	2
--------------------------	---	---	---	---	---

DVD

44C. Geladeira	0	4	4	4	4
----------------	---	---	---	---	---

GELADEIRA

45C. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2
---	---	---	---	---	---

FREEZER

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

LOCO 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 **Passe 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 **Passe 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 **Passe 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 uísque, 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 uísque, 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 **Passe 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 **Passe para a questão 40D**

8. Não se aplica

9. Não sabe

DEST3T

37D. Quantos dias por semana? _

8. Não se aplica

9. Não sabe

DIATEST3T

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

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTDEST3T

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

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

HABITOFUMO

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

88. Não se aplica

99. Não sabe

IDADEFUMO

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

88. Não se aplica ou ainda fuma

99. Não sabe

IDAEPAROU

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

NCIGPAROU

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

1. Sim

2. Não

8. Não se aplica

9. Não sabe

FUMOANTES

45D. A sra. fumou durante esta gravidez?

1. Sim

2. Não **Passe para questão 51D**

8. Não se aplica

9. Não sabe

FUMOGRAV

46D. A sra. fumou do 1º ao 3º mês de gestação?

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

FUMO1T

47D. A sra. fumou do 4º ao 6º mês de gestação?

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

FUMO2T

48D. A sra. fumou do 7º mês de gestação até o final?

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

FUMO3T

49D. Durante a gravidez a sra. fumava todos os dias?

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

FUMODIA

50D. Quantos cigarros a sra. fumava por dia? ___

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTFUMO

51D. A sra. convive em casa com outras pessoas que fumam?

1. Sim
 2. Não **Passa para a questão 54D**
 9. Não sabe

FUMOCASA

52D. Quantas pessoas que residem com a sra. fumam? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

QTFUMCASA

53D. Estas pessoas fumam perto da sra. em sua casa?

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

FUMOPERTO

54D. E no trabalho, as pessoas fumam perto da sra.?

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

FUMOTRAB

55D. Caso a sra. tenha ficado próxima a pessoas que fumam, quantas horas por dia fica perto de fumantes?

1. Menos de 1 hora por dia

HORASFUMO

2. Mais de 1 hora por dia
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de café.

56D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana durante a gravidez?

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

CAFE1T

57D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana nos 3 primeiros meses da gravidez?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 61D**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CAFE1T

58D. Quantos dias por semana a sra. tomava café? _ _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIASCAFE1T

59D. Quantas vezes por dia a sra. tomava café? _ _

88. Não se aplica
 99. Não sabe

VEZESCAFE1T

60D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costumava tomar café?

1. xícara de chá
 2. xícara de cafezinho
 3. meia taça
 4. copo comum – 200 ml
 5. outro _____
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

QTCAFE1T

61D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana dos 4 aos 6 meses da gravidez?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 65D**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

CAFE2T

62D. Quantos dias por semana a sra. tomava café? _ _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

DIASCAFE2T

63D. Quantas vezes por dia a sra. tomava café? _ _

88. Não se aplica
 99. Não sabe

VEZESCAFE2T

64D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costumava tomar café?

1. xícara de chá
2. xícara de cafezinho
3. meia taça
4. copo comum - 200 ml
5. outro _____
8. Não se aplica
9. Não sabe

QTCAFE2T

65D. A sra. costumava tomar café uma vez ou mais por semana dos 7 meses ao final da gravidez?

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

CAFE3T

66D. Quantos dias por semana a sra. tomava café? _

8. Não se aplica
9. Não sabe

DIASCAFE3T

67D. Quantas vezes por dia a sra. tomava café? __

88. Não se aplica
99. Não sabe

VEZESCAFE3T

68D. Qual o tipo de vasilha em que a sra. costumava tomar café?

1. xícara de chá
2. xícara de cafezinho
3. meia taça
4. copo comum - 200 ml
5. outro
8. Não se aplica
9. Não sabe

QTCAFE3T

BLOCO E – DADOS DO COMPANHEIRO

Caso o companheiro seja a pessoa com maior renda ou não more junto com a mãe do RN, passe para a questão 1F.

1E. Qual a idade do companheiro atual? __

88. Não se aplica – não tem companheiro atual
99. Não sabe

IDCOMP

2E. O seu companheiro sabe ler e escrever?

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

LERCOMP

3E. O seu companheiro frequenta ou frequentou escola?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 6E**

8. Não se aplica

9. Não sabe

ESSCOMP

4E. 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 6E**
 5. Superior graduação completo **Passe para a questão 6E**

8. Não se aplica

9. Não sabe

CURSOCOMP

5E. Qual a série que seu companheiro frequenta ou até que série estudou?

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

99. Não sabe

SERIECOMP

6E. O seu companheiro está trabalhando no momento?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 1F**

8. Não se aplica

9. Não sabe

TRABCOMP

7E. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) o seu companheiro atual? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

88. Não se aplica

99. Não sabe

OCUPCOMP

8E. Qual a relação de trabalho do seu companheiro?

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

9. Não sabe

RELCOMP

BLOCO F – DADOS DA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

1F. Em que mês de gestação a sra. soube que estava grávida?

__

9. Não sabe

MESGRAV

2F. Que idade a sra. tinha quando menstruou pela primeira vez? __

99. Não sabe

IDMENARCA

3F. Qual era sua idade quando a sra. teve sua primeira relação sexual? __

99. Não sabe

IDRELSEX

4F. Que idade a sra. tinha quando engravidou pela primeira vez? __

99. Não sabe

IDGRAV

5F. Quantas vezes a sra. engravidou? (incluindo a gravidez atual) Contar todas as gestações até as que não chegaram no final, inclusive abortos. __

99. Não sabe

GESTA

6F. A gravidez atual foi planejada?

1. Sim2. Não9. Não sabe

PLANGEST

7F. Quantos filhos nasceram vivos (incluindo o atual)? __

99. Não sabe

NASCVIVO

8F. Qual a idade da sra. no início da gestação anterior? __

88. Não se aplica99. Não sabe

IDULTGEST

9F. Quantos partos a sra. teve (incluindo o atual)? __

99. Não sabe

PARTOS

10F. Quantos partos foram cesáreas (incluindo o atual, caso tenha sido cesárea)? _

9. Não sabe

PARTOCESA

11F. O parto anterior da sra. foi:

1. Vaginal/Vaginal com fórceps2. Cesárea8. Não se aplica9. Não sabe

TIPARTOANT

12F. Quantos partos anteriores da sra. foram antes do tempo (prematurados) incluindo o atual? _

9. não sabe

PARTOANTPT

13F. A sra. teve algum aborto?

1. Sim2. Não **Passe para questão 15F**9. Não sabe

ABORTO

14F. Caso sim, quantos abortos foram? _

8. Não se aplica9. Não sabe

QTABORTO

15F. A sra teve algum filho que nasceu morto (incluir atual)?

1. Sim

2. Não **Passar para a questão 17F**

9. Não sabe

NASCMORTO

16F. Caso sim, quantos foram (incluir atual)? _

8. Não se aplica

9. Não sabe

QTMORTO

17F. Quantos filhos vivos a sra. tem atualmente? _ _

99. Não sabe

NFILHOS

BLOCO G - MORBIDADES

Agora vamos conversar com a sra. sobre os problemas que teve durante a gravidez.

1G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) fora da gestação diagnosticada por médico ou enfermeiro?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

HIPERT

2G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) na gestação atual?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

HIPERTGEST

3G. A sra. teve antes da gestação nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

DIABETES

4G. A sra. teve nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

DIABGEST

5G. A sra. teve herpes durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

HERPESGEST

6G. A sra. teve sarampo durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. Sim

2. Não

9. Não sabe

SARAMPGEST

7G. A sra. teve catapora durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

CATAPGEST

8G. A sra. teve rubéola durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

RUBGEST

9G. A sra. teve algum episódio de febre alta (temperatura acima de 38º) que durou mais de 24 horas durante esta gestação diagnosticada por médico, enfermeiro ou dentista?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 11G**

FEBREGEST

9. Não sabe

10G. Caso sim, quantas vezes? __

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTFEBRE

11G. A sra. teve anemia antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

ANEMIA

12G. A sra. teve anemia diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

ANEMIAGEST

13G. A sra. teve toxoplasmose antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

TOXO

14G. A sra. teve toxoplasmose diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

TOXOGEST

15G. A sra. teve sífilis antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

SIFILIS

16G. A sra. teve sífilis durante a gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

SIFILISGEST

17G. A sra. teve alguma infecção urinária/ durante a gestação atual diagnosticada por médico ou enfermeiro?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

INFECURI

18G. A sra. teve algum corrimento vaginal durante a gestação atual?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

CORRIMENTO

19G. A sra. sofreu alguma queda ou acidente durante a gestação?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

QUEDA

20G. A sra. teve algum sangramento vaginal nos últimos 3 meses da gestação atual?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

SANGVAGINA

21G. A sra. foi internada alguma vez durante a gestação atual seja por qualquer motivo?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 23G**
 9. Não sabe

HOSP

22G. Qual foi o motivo da internação?

88. Não se aplica

98. Não sabe

CAUSAHOSP

23G. A sra. teve ameaça de aborto na gestação atual?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

AMABORTO

24G. A sra. teve ameaça de parto prematuro (antes do tempo) na gestação atual?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe

AMPT

25G. A sra. teve outra doença durante a gestação atual?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 27G**

9. Não sabe

OUTRAD

26G. Qual doença? _____

88. Não se aplica

99. Não sabe

DOENCAGEST

27G. A sra. usou algum remédio durante a gravidez?

1. Sim
 2. Não **Passe para o bloco H**
 9. Não sabe

REMGEST

Caso tenha utilizando, qual o nome do remédio e qual o mês da gestação a sra. Estava quando começou e quando parou (mês da gestação)? Se continua usando, anotar que está em uso?

28G. Remédio

88. Não se aplica

99. Não sabe

NOMEREM1

29G. Mês de início _

0. Usa desde antes da gravidez

88. Não se aplica

99. Não sabe

MESIREM1

30G. Mês de término _

10. Ainda usa

88. Não se aplica

99. Não sabe

MESTREM1

31G. Remédio

88. Não se aplica

99. Não sabe

NOMEREM2

32G. Mês de Início _

0. Usa desde antes da gravidez

88. Não se aplica

99. Não sabe

MESIREM2

33G. Mês de término _

10. Ainda usa

88. Não se aplica

9.9 Não sabe

MESTREM2

34G. Remédio

88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	NOMEREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35G. Mês de início _		
0. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESIREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
36G. Mês de término _		
10. <input type="checkbox"/> Ainda usa		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESTREM3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

37G. Remédio

88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	NOMEREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
38G. Mês de início _		
0. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESIREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
39G. Mês de término _		
10. <input type="checkbox"/> Ainda usa		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESTREM4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

40G. Remédio

88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	NOMEREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
41G. Mês de início _		
0. <input type="checkbox"/> Usa desde antes da gravidez		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESIREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
42G. Mês de término _		
10. <input type="checkbox"/> Ainda usa		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	MESTREM5	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

BLOCO H – CARACTERÍSTICAS DA GESTAÇÃO ATUAL E DO PRÉ-NATAL

Pergunte se a puerpera dispõe do cartão da gestante e se está de posse do mesmo. Confirme as respostas no cartão

1H. A sra tem cartão da gestante?

1. Sim
 2. Não
 8. Não se aplica – não fez pré-natal
 9. Não sabe

CARTAO

2H. Qual a data da sua última menstruação (DD/MM/AA)?

___/___/____

99999999. Não sabe

DUM

3H. Caso não saiba a data, informar o mês/ano: ___/____

888888. Não se aplica

999999. Não sabe

MESANOUM

4H. Qual o seu peso antes de engravidar? _____, _ kg

9999. Não sabe

PESOANTES

5H. Qual a sua altura antes de engravidar? _____, _ cm

9999. Não sabe

ALTURAANT

6H. A sra fez pré-natal?

1. Sim
 2. Não **Passa para questão 39H**
 9. Não sabe

PN

7H. Qual a data da primeira consulta pré-natal (DD/MM/AA)?

___/___/____

88888888. Não se aplica

99999999. Não sabe

DT1CPN

8H. Em que mês de gravidez a sra. iniciou as consultas de pré-natal? ___

88. Não se aplica

99. Não sabe

MES1CPN

9H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 1º trimestre de a gestação? ___

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTCPN1T

10H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 2º trimestre de a gestação? ___

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTCPN2T

11H. Quantas consultas de pré-natal a sra. fez no 3º trimestre de a gestação? ___

88. Não se aplica

99. Não sabe

QTCPN3T

12H. O médico ou enfermeiro encaminhou a senhora para fazer tratamento com o dentista durante esta gravidez?

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

TRATDEN

13H. Quantas consultas médicas a sra. fez no pré-natal? __

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTCPNMED

14H. Quantas consultas com enfermeira(o) a sra. fez no pré-natal? __

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTCPNENF

15H. Quantos exames de radiografia (incluindo radiografias dos dentes) foram feitos durante a gestação atual? __

88. Não se aplica
 99. Não sabe

QTEXRADI

16H. Em que local a sra. fez o pré-natal?

1. SUS
 3. Plano de saúde/ seguro saúde
 4. Particular
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

LOCALNP

17H. Qual a data da última consulta pré-natal (DD/MM/AA)?

__/__/____

88888888. Não se aplica
 99999999. Não sabe

DTUCPN

18H. Caso não saiba a data, informar o mês de gravidez aproximado: _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

MESUCPN

19H. Quantos exames de ultrassonografia foram feitos durante a gestação atual? _

8. Não se aplica
 9. Não sabe

NUSPN

Durante as consultas de pré-natal o médico ou enfermeira alguma vez:

20H. Solicitou exame de sangue?

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

EXSANGUE

21H. Solicitou exame de urina?

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

EXURINA

22H. Perguntou a data da última menstruação?

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

PDUM

23H. Verificou o seu peso?

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

EXPESO

24H. Mediu a sua barriga?

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

EXBARRIGA

25H. Receitou Cálcio?

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

RECCALCIO

26H. Mediu a sua pressão?

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

EXPA

27H. Fez exame ginecológico?

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

EXGINEC

28H. Receitou remédio para anemia?

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

RECANEMIA

29H. Receitou vitamina?

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

RECVIT

30H. Orientou sobre amamentação?

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

OAMAMENT

31H. O médico perguntou se a sra. estava usando algum medicamento?

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

OMEDIC

32H. Orientou sobre o risco do uso de remédios sem orientação médica durante a gravidez?

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

OREM

33H. Orientou sobre como evitar toxoplasmose durante a gravidez? (lavar muito bem frutas e verduras, não comer carne mal passada, evitar contato com gatos, não manipular terra, lavar muito bem as mãos antes das refeições).

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

OTOXO

34H. Examinou o seu seio?

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

EXSEIO

35H. Fez exame de prevenção de câncer de colo de útero?

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

EXCOLOUT

36H. Fez exame de sangue para sífilis no pré-natal?

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

EXSIFILIS

37H. Fez exame de sangue para saber o tipo de sangue?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	EXTIPOSANG	<input type="checkbox"/>
38H. Ofereceu exame de sangue para HIV no pré-natal?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	EXHIV	<input type="checkbox"/>
39H. Você tomou vacina contra o tétano?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 41H		
3. <input type="checkbox"/> Já estava vacinada antes da gravidez. Passe para a questão 41H		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	VACTET	<input type="checkbox"/>
40H. Quantas doses de antitetânica a sra. recebeu? _		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	QTDOSETET	<input type="checkbox"/>
41H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento de auxiliar de enfermagem?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	AUXENFPN	<input type="checkbox"/>
42H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu visita do agente de saúde?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	AGSAUDEPN	<input type="checkbox"/>
43H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento de parteira leiga?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	PARTPN	<input type="checkbox"/>
44H. Durante a gestação atual, a sra. recebeu atendimento do programa de Saúde da Família (PSF)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	PSFPN	<input type="checkbox"/>
45H. Qual o seu peso ao final da gravidez? _ _ _ , _ kg		
9999. <input type="checkbox"/> Não sabe	PESOFINAL	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
46H. A sra. fez algum tratamento para engravidar?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não Passe para a questão 1I		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	TRATGRAV	<input type="checkbox"/>

47H. Tomou algum medicamento para induzir a ovulação?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	OVULA	<input type="checkbox"/>
48H. Fez inseminação artificial?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	INSEMINA	<input type="checkbox"/>
49H. Fez fertilização in vitro (bebê de proveta)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	FERTILIZA	<input type="checkbox"/>
50H. Fez injeção de espermatozoides?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	INJECAO	<input type="checkbox"/>

BLOCO I - CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO NASCIMENTO

11. Qual foi o tipo de parto?		
1. <input type="checkbox"/> Normal		
2. <input type="checkbox"/> Cesárea Passa para a questão 4!		
3. <input type="checkbox"/> Fórceps Passa para a questão 4!		
4. <input type="checkbox"/> Vácuo extração Passa para a questão 4!		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	TIPARTO	<input type="checkbox"/>
21. Se normal, a sra. fez episiotomia (corte, pique)?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
8. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	EPISIO	<input type="checkbox"/>
31. Quantas horas decorreram entre a internação e o parto normal? __		
88. <input type="checkbox"/> Não se aplica		
99. <input type="checkbox"/> Não sabe	HORASPARTO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
41. Foi feita anestesia nas costas?		
1. <input type="checkbox"/> Sim		
2. <input type="checkbox"/> Não		
9. <input type="checkbox"/> Não sabe	ANESTESIA	<input type="checkbox"/>

51. Caso cesárea, qual foi o motivo para fazer a cesárea?

1. sofrimento fetal (batidas do coração do bebê diminuiu / ou o bebê fez cocô dentro da barriga da mãe)
2. desproporção feto-pélvica (bacia pequena/bebê grande)
3. distócia de apresentação (bebê sentado/ posição errada)
4. hemorragia materna (teve sangramento)
5. parada de progressão (parou trabalho de parto/ pararam as dores)
6. eclâmpsia, pré-eclâmpsia (pressão alta)
7. pós-maturidade (passou do tempo)
8. morte fetal (o bebê morreu)
9. diabetes materna (açúcar no sangue)
10. cesáreas anteriores (já fez outra cesárea antes)
11. laqueadura (para ligar trompas)
12. mãe pediu (cesárea porque a mãe queria)
13. médico quis (na hora o médico resolveu fazer cesárea)
14. cesárea programada (médico marcou durante gravidez)
15. cirurgias ginecológicas anteriores (Miomectomia, plástica perineal)
16. outro _____

88. não se aplica

99. não sabe

MOTCESA

61. Quantas horas decorreram entre a internação e a cesárea?

--

88. Não se aplica

99. Não sabe

HORASCESA

71. A sra. ligou as trompas?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 91**

9. Não sabe

LAQUEADURA

81. Qual o motivo pelo qual a sra. ligou as trompas?

1. Já fez muita cesárea

2. Por problemas de saúde. Qual? _____

3. Questões financeiras

4. Já tinha o número de filhos que desejava

5. Outros _____

88. Não se aplica

99. Não sabe

MOTLAQ

9l. O que a sra. sentiu que a fez vir para o hospital?

1. Sangramento vaginal
2. Perdeu líquido (água) vaginal
3. Sentiu contração ou dor ou cólica/ barriga endurecida
4. Febre/ infecção/infecção urinária
5. O bebê parou de mexer/ diminuíram movimentos
6. A vinda foi agendada para esta data
7. O médico encaminhou
8. Outro _____

99. Não sabe

MOTHOSP

10l. Caso tenha feito cesárea, quando a sra. internou já sabia que iria fazer cesárea?

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

SABIACESA

11l. A sra. passou por outros serviços (maternidades) antes de vir para esse hospital?

1. Sim
2. Não **Passa para a questão 13l**
9. Não sabe

PEREGRINOU

12l. Caso sim, por quantos serviços passou? _

8. Não se aplica
9. Não sabe

QTPEREG

13l. Quando a sra. foi hospitalizada estava sentindo as dores do trabalho de parto?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

DORPARTO

14l. O médico precisou romper a bolsa?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

ROMPBOLSA

15l. Foi preciso colocar soro ou outro remédio para começar o trabalho de parto ou para ajudar o bebê a nascer?

1. Sim
2. Não **Passa para a questão 18l**
9. Não sabe

SORONASC

16l. Qual a medicação utilizada?

1. Vaginal
2. Soro (endovenosa)
8. Não se aplica
9. Não sabe

TIPOMED

17l. Por que foi necessário ajudar o bebê a nascer?

1. Passou do tempo de nascer
2. Pressão alta
3. Rompeu a bolsa
4. Incompatibilidade sanguínea (sangue não combina)
5. O bebê estava morto
6. O médico indicou
7. O trabalho de parto parou
8. Outra razão. Qual? _____
88. Não se aplica
99. Não sabe

MOTAJUDA

18l. Quem atendeu ao parto?

1. Médico
2. Enfermeira
3. Auxiliar de enfermagem
4. Parteira leiga
5. Outro
9. Não sabe

QUEMPARTO

19l. O parto foi realizado pelo mesmo médico que fez o pré-natal?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

MEDICO

20l. Qual a categoria de atendimento ao parto?

1. SUS
2. Plano de saúde/ seguro saúde
3. Particular
9. Não sabe

CATP

21I. Na hora do nascimento, quem atendeu o RN na sala de parto?

1. Médico obstetra
2. Médico pediatra/neonatologista
3. Anestesista
2. Enfermeira
3. Auxiliar de enfermagem
4. Parteira leiga
5. Outro _____
99. Não sabe

ATENDRN

22I. O pediatra falou com a sra na sala de parto antes ou depois que o bebê nasceu?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

PEDIATRA

23I. Número de filhos nascidos no parto: _

9. Não sabe

FETOS

BLOCO J – EXPOSIÇÃO AO CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

1J. Na sua casa morou ou está morando alguma criança?

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

MORACRI

2J. Caso sim, ela tem até três anos de idade?

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

CRIMATE3

3J. Caso tenha até 3 anos de idade, ela morou com a sra. durante a gestação?

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

MOROUGEST

4J. Caso a criança não tenha morado com a sra. durante sua gestação, a criança morou com a sra. nos 12 meses anteriores?

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

MOROU12M

5J. Essa(s) criança(s) frequentam creches ou escolas?

1. Sim

2. Não **Passe para a questão 8J**

8. Não se aplica

9. Não sabe

6J. Quantos dias da semana a(s) criança(s) frequenta(m) a creche ou escola? _

8. Não se aplica

9. Não sabe

7J. Quantas horas por dia da semana a(s) criança(s) frequenta(m) a creche ou escola? __

88. Não se aplica

99. Não sabe

8J. A sra. realizou algum cuidado direto com crianças de 3 anos ou menores (como trocar as fraldas, dar banhos, alimentar o bebê, etc.)? Incluindo crianças de sua família ou para amigos de seus filhos, ou no seu trabalho durante o ano que antecedeu ou atualmente na sua gravidez?

1. Sim

2. Não

8. Não se aplica

9. Não sabe

9J. Caso a sra. tenha realizado algum cuidado direto com crianças de 3 anos ou menores, qual a frequência de cuidados com essa criança?

1. Menos de 12 vezes no ano

2. Uma vez por mês

3. Duas ou mais vezes no mês

4. Uma vez por semana

5. Mais de uma vez por semana

8. Não se aplica

9. Não sabe

BLOCO K – DADOS DO PRONTUÁRIO

1K. Há registro de administração de ocitocina durante o trabalho de parto?

1. Sim

2. Não

2K. Horário de início do medicamento (indução): __: __

8888. Não se aplica 9999. Não informado

3K. Horário do término do medicamento (indução): __: __

8888. Não se aplica 9999. Não informado

4K. Caso o parto tenha sido cesárea, anotar a indicação da cesárea do prontuário _____

88. Não se aplica 99. Não informado

5K. Registro da idade gestacional avaliada pela Ultrassonografia (anotar o primeiro ultrassom) __ semanas

99. Não informado

6K. Data da Ultrassonografia __/__/____

99999999. Não informado

CRECHE

DIASCRECHE

HORACRECHE

CUIDACRI

QTCUIDA

OCITOCINA

HORAIMED

HORATMED

INDICACESA

IDGESTUS

DATAUS

ANEXO C – QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO – RECÉM-NASCIDO



QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - RN

Generated by Foxit Reader. For evaluation only.
<http://www.foxitsoftware.com>

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

TIPONASCM

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. Sim2. Não

CORDAO

12B. Foi feita coleta de saliva?

1. Sim2. Não

SALIVA

ANEXO D – QUESTIONÁRIO DO SEGUNDO ANO – CRIANÇA



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 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: _____ - _____ Outro telefone: _____ - _____ Celular: _____ - _____

Nome da pessoa: _____

Parentesco/Amizade: _____

Endereço: _____

 Telefone residencial: _____ - _____ Outro telefone: _____ - _____ 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: _____ - _____ Outro telefone: _____ - _____ Celular: _____ - _____

BLOCO C – IDENTIFICAÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA

1C. Qual a cor de <CRIANÇA>?

1. Branca2. Preta/negra3. Parda/mulata/cabocla/morena4. Amarelo/oriental5. Indígena9. Não sabe

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

1. Sim2. Não9. Não sabe

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

88. Não se aplica98. Não sabe

4C. A criança ONTEM recebeu leite do peito?

1. Sim2. Não9. Não sabe**Passa para a questão 6C**5C. 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 aplica9999. 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. Sim2. Não8. Não se aplica9. 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. Sim2. Não8. Não se aplica9. Não sabe

13C. Considerando apenas os últimos três meses, <CRIANÇA> costuma usar mamadeira durante a noite, após já ter adormecido?

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

()

14C. Atualmente <CRIANÇA> usa chupeta?

1. Sim, usa atualmente
2. Não, parou de usar
3. Nunca usou
9. Não sabe

Passa para a questão 18C

()

15C. Qual era a idade da <CRIANÇA>, quando começou a usar chupeta?

___ meses ___ dias

8888. Não se aplica
9999. Não sabe

()

16C. Qual o tipo de chupeta <CRIANÇA> usava?

1. Ortodôntica
2. Convencional
8. Não se aplica
9. Não sabe

()

17C. Quando parou de usar chupeta?

___ meses ___ dias

8888. Não se aplica
9999. Não sabe

() () () ()

18C. <CRIANÇA> chupa dedo?

1. Sim, chupa atualmente
2. Não, parou de chupar
3. Nunca chupou
9. Não sabe

Passa para a questão 1D

()

19C. Qual a era a idade de <CRIANÇA>, quando começou a chupar dedos?

___ meses ___ dias

8888. Não se aplica
9999. Não sabe

()

20C. Quando parou de chupar dedo?

___ meses ___ dias

8888. Não se aplica
9999. Não sabe

()

BLOCO D – SAÚDE DA CRIANÇA

Agora vou fazer algumas perguntas sobre como está a saúde de <CRIANÇA>

1D. Em geral, a Sra. considera a saúde de <CRIANÇA>:

1. Excelente
2. Muito boa
3. Boa
4. Regular
5. Ruim
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. sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Não sabe ()
 11D. Soro caseiro 1. sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Não sabe ()
 12D. Soro farmácia 1. sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Não sabe ()
 13D. Outra solução _____ 1. sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Não sabe ()
 14D. Água 1. sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Não sabe ()
 15D. Chá 1. sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Não sabe ()
 16D. Remédio 1. sim 2. Não 8. Não se aplica 9. 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

2. Não **Passe para a questão 32D** ()
 9. Não sabe

31D. Quantos episódios de chiado no peito (bronquite ou sibilância) ele já teve?

1. Menos de 3 episódios
 2. De 3 a 6 episódios
 3. Mais de 6 episódios
 8. Não se aplica ()
 9. Não sabe

32D. <Criança > recebeu remédio por nebulização ou inalação tipo "bombinha" ?

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

33D. Se sim, qual _____

88. Não se aplica () ()
 99. Não sabe

34D. <Criança > recebeu remédio na boca?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 36D**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe ()

35D. Se sim, qual _____

88. Não se aplica () ()
 99. Não sabe

36D. Desde que <Criança > nasceu o chiado no peito (bronquite ou sibilância) do seu bebê foi tão intenso a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência (Hospital, Clínica ou Posto de Saúde)?

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

37D. Algum médico já lhe disse alguma vez que seu bebê tem asma?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()

38D. Seu bebê tem pai, mãe ou irmão/irmã com asma?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()

39D. Seu bebê tem pai, mãe ou irmão/irmã com alergia no nariz ou rinite alérgica?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()

40D. Seu bebê tem pai, mãe ou irmão/irmã com dermatite atópica ou eczema (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)?

1. Sim ()

2. Não
9. Não sabe

41D. Desde que <Criança > 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)

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

()

42D. O seu bebe teve episódios breves de resfriado, com nariz escorrendo, espirros, obstrução nasal, tosse leve, com ou sem febre baixa, nos primeiros 3 meses de vida?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

()

43D. Algum médico já lhe disse alguma vez que seu bebê tem rinite alérgica?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

()

44D. A Sra. tem ar condicionado em casa?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

()

45D. Desde que seu filho nasceu a Sra. teve ou tem algum animal de estimação (cachorro, gato, passarinho, coelho) em sua casa?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

()

46D. A Sra. tem carpete em sua casa?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

()

47D. Existe mofo (bolor) ou manchas de umidade em sua casa?

1. Sim
2. Não
9. Não sabe

()

Seu bebê tem ou teve alergia/reação/problema quando comeu ou bebeu algum desses alimentos?

48D. Leite de vaca 1. sim 2. Não 9. Não sabe

()

49D. Trigo 1. sim 2. Não 9. Não sabe

()

50D. Soja 1. sim 2. Não 9. Não sabe

()

51D. Amendoim 1. sim 2. Não 9. Não sabe

()

52D. Peixe 1. sim 2. Não 9. Não sabe

()

53D. Ovo 1. sim 2. Não 9. Não sabe

()

54D. Outro _____ 1. sim 2. Não 9. Não sabe

()

55D. Algum médico já lhe disse que o seu bebê tem alergia a algum alimento?

1. Sim
2. Não **Passa para a questão 57D**
9. Não sabe

()

56D. Se sim, qual alimento? _____

88. Não se aplica

() ()

99. Não sabe

- 57D.<CRIANÇA> já teve pneumonia alguma vez? ()
1. () Sim
2. () Não
9. () Não sabe

- 58D.Desde que nasceu, <CRIANÇA> teve infecção urinária? ()
1. () Sim
2. () Não
9. () Não sabe

- 59D.<CRIANÇA> foi internada alguma vez desde o nascimento até agora? ()
1. () Sim
2. () Não
9. () Não sabe
- Passa para a questão 64D**
- Passa para a questão 64D**

Quantas vezes <CRIANÇA> foi internada desde o nascimento até agora? (colocar as 2 últimas internações)

- 60D. Idade1 da internação (meses)___ __ 88. () Não se aplica 99. () Não sabe ()()

- 61D. Causa da internação1 _____ ()()

- Idade2 da internação (meses)___ __ 88. () Não se aplica 99. () ()()
- 62D. Causa da internação2 _____ ()()

- 63D.Nos primeiros três meses de vida, <CRIANÇA> foi entubada por mais de 24 horas?
1. () Sim
2. () Não
9. () Não sabe ()

- 64D.<CRIANÇA> tem cartão de vacinas?
1. () Sim, visto
2. () Sim, não visto
3. () Tinha, mas perdeu
4. () Nunca teve
5. () Outro _____
9. () Não sabe ()

Quantas doses de vacina já recebeu? (verificar o cartão da criança e anotar com X as doses aplicadas)

		1ª dose	2ª dose	3ª dose	R reforço	
65D.BCG	9. Não sabe					()
66D.VHB (hepatite B)	999. Não sabe					()()()
67D.VORH (rotavírus)	99. Não sabe					()()
68D.VOP (oral contra pólio)	9999. Não sabe					()()()()
69D.Tetralente (DTP +Hib)	999. Não sabe					()()()
70D.SRC (tríplice viral)	9. Não sabe					()
71D.Febre amarela	9. Não sabe					()
72D.DTP (tríplice bacteriana)	9999. Não sabe					()()()()
73D.Hemófilo sabe	9999. Não					()()()()

74D. Antipneumocócica	9999. Não sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(<input type="checkbox"/>)(<input type="checkbox"/>)(<input type="checkbox"/>)(<input type="checkbox"/>)
75D. Antimeningocócica	999. Não sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(<input type="checkbox"/>)(<input type="checkbox"/>)(<input type="checkbox"/>)
76D. Influenza (gripe)	999. Não sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(<input type="checkbox"/>)(<input type="checkbox"/>)(<input type="checkbox"/>)
77D. Hepatite A	9. Não sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(<input type="checkbox"/>)
78D. Varicela (catapora)	9. Não sabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(<input type="checkbox"/>)

79D. Onde <CRIANÇA> foi vacinada na maioria das vezes?

1. () Posto de saúde

2. () Consultório ou clínica particular

8. () Não se aplica

9. () Não sabe ()

80D. <CRIANÇA> já foi ao médico ou posto de saúde ou hospital para consultar por doença?

1. () Sim

2. () Não

9. () Não sabe ()

81D. <CRIANÇA> já foi ao médico ou posto de saúde ou hospital só para vacinar, pesar ou acompanhar o crescimento e desenvolvimento?

1. () Sim

2. () Não

9. () Não sabe ()

82D. Alguma vez a Sra. já levou <CRIANÇA> para consultar no Pronto Socorro municipal ou em algum Pronto Atendimento?

1. () Sim

2. () Não **Passe para a questão 85D**

9. () Não sabe **Passe para a questão 85D** ()

83D. Por quê? (*última consulta*) _____

88. () Não se aplica

99. Não sabe ()()

84D. Alguma vez a Sra. tentou levar <CRIANÇA> para consultar, hospitalizar ou vacinar e não conseguiu?

1. () Sim

2. () Não **Passe para a questão 87D**

9. () Não sabe **Passe para a questão 87D** ()

85D. Por quê? (*última consulta*) _____

88. () Não se aplica

99. () Não sabe ()()

86D. <CRIANÇA> teve algum tipo de acidente nos últimos 15 dias?

1. () Sim

2. () Não **Passe para a questão 89D**

9. () Não sabe **Passe para a questão 89D** ()

87D. Qual (is)? _____

88. () Não se aplica

99. () Não sabe ()()()

88D. <CRIANÇA> tem alguma doença, problema físico ou retardo?

1. () Sim

2. () Não **Passe para a questão 91D**

9. () Não sabe **Passe para a questão 91D** ()

89D. Qual? _____

88. Não se aplica

99. Não sabe

Em relação ao desenvolvimento de <CRIANÇA>, o que ela já está sendo capaz de fazer?

90D. Apresenta sorriso social 1. sim 2. Não 9. Não sabe

91D. Firma pescoço 1. sim 2. Não 9. Não sabe

92D. Iniciou lalação 1. sim 2. Não 9. Não sabe

93D. Consegue sentar com apoio 1. sim 2. Não 9. Não sabe

94D. Senta sem apoio 1. sim 2. Não 9. Não sabe

95D. Já fala algumas palavras 1. sim 2. Não 9. Não sabe

96D. Consegue dar passos com auxílio 1. sim 2. Não 9. Não sabe

97D. Anda sem auxílio 1. sim 2. Não 9. Não sabe

98D. É capaz de correr e pular com facilidade 1. sim 2. Não 9. Não sabe

Fala sem dificuldade ou gagueira 1. sim 2. Não 9. Não sabe

99D. <CRIANÇA> Apresentou crise convulsiva ou quadro sugestivo de perda de consciência súbita (desmaio) sem causa aparente?

1. Sim, e associada a quadro febril

2. Sim, e não associada a quadro febril

3. Não

9. Não sabe

100D. Existe história de epilepsia na família (irmãos, pais, tios, avós)?

1. Sim, e não associada a quadro febril

2. Não

9. Não sabe

101D. Existe parentesco (consangüinidade) entre o casal (pais da criança)?

1. Sim

2. Não

Passe para a questão 105D

9. Não sabe

102D. Se sim, em que grau?

1. Primeiro (pai, mãe e filho)

2. Segundo (irmão e irmã, neto/neta, avô/avó)

3. Terceiro (primo e prima, tio e tia)

8. Outros

9. Não sabe

103D. Existe história de câncer na família (irmãos, pais, tios, avós)?

1. Sim

2. Não

Passe para a questão 108D

9. Não sabe **Passe para a questão 108D**

104D. Se sim, quem?

1. Irmãos

2. Pais

3. Tios/tias / primos/primas

4. Avós/avós

5. Outros _____

8. Não se aplica

9. Não sabe

105D. Se sim, qual o tipo de câncer existente na família?

1. Glândulas adrenais (suprarenais)

2. Mama
 3. Ossos
 4. Músculo
 5. Sistema nervoso central (cérebro)
 6. Outros: _____
 8. Não se aplica ()
 9. Não sabe

106D. Existe história na família de desenvolvimento de mamas antes dos 8 anos de idade?

1. Sim
 2. Não ()
 9. Não sabe

107D. Existe história na família de menstruação antes dos 9 anos?

1. Sim
 2. Não ()
 9. Não sabe

BLOCO E – GASTOS COM SAÚDE

1E. <CRIANÇA> tem plano de saúde?

1. Sim
 2. Não **Passa para a questão 8E**
 9. Não sabe ()

2E. Se sim, qual o Plano? _____

88. Não se aplica
 99. Não sabe ()()

3E. O plano de saúde cobre consultas médicas?

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

4E. O plano de saúde cobre exames (laboratório, RX)?

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

5E. O plano de saúde cobre internações em hospital?

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

6E. Seu plano cobre tratamento odontológico?

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

7E. Além da mensalidade, este plano cobra algum valor pelas consultas ou exames?

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

- 8E. A Sra. gastou algum dinheiro com remédios para <CRIANÇA>?
 1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()
- 9E. A Sra. gastou algum dinheiro com consultas médicas para <CRIANÇA>?
 1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()
- 10E. A Sra. gastou algum dinheiro com exames complementares ou raio X para <CRIANÇA>?
 1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()
- 11E. A Sra. gastou algum dinheiro com outras coisas relacionadas à saúde de <CRIANÇA>? (*enfermeira, óculos, fisioterapia, dentista*)
 1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 1G**
 9. Não sabe ()
- 12E. Se sim, qual (is) _____
 88. Não se aplica
 99. Não sabe ()

BLOCO F - DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

- 1F. A família recebe bolsa família ou algum outro benefício de transferência de renda do governo?
 1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 3F**
 9. Não sabe ()
- 2F. Há quanto tempo recebe o benefício do governo? ____ meses
 88. Não se aplica
 99. Não sabe ()()
- 3F. Sua família é cadastrada no Programa de Saúde da Família (PSF)?
 1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 9F**
 9. Não sabe ()
- A Sra. recebeu visita do PSF no último mês pelo:
- | | | |
|--------------------------------------|--|---|
| 4F. Agente comunitario | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica () |
| 5F. Medico | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica () |
| 6F. Enfermeiro | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica () |
| 7F. Auxiliar | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica () |
| 8F. Dentista ou Auxiliar de dentista | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica () |
- 9F. 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 ()

10F. 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 () ()

11F. A Sra. mora atualmente com o marido ou companheiro?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()

12F. Sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 15F**
 9. Não sabe ()

13F. Qual a sua ocupação (o que faz atualmente no trabalho)?

-
88. Não se aplica (não trabalha fora de casa)
 99. Não sabe () ()

14F. 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 ()

15F. Quem é a pessoa da família com maior renda atualmente? (considerar chefe da família aquele de maior renda). Considerar o parentesco em relação à criança (mãe DA CRIANÇA, pai DA CRIANÇA, etc.)

01. Mãe
 02. Pai
 03. Avó
 04. Avô
 05. Madrasta
 06. Padrasto
 07. Tia
 08. Tio
 09. Irmã
 10. Irmão
 11. Outro _____
 99. Não sabe () ()

16F. Qual a idade da pessoa da família com maior renda (anos completos)? ___ ___

99. Não sabe () ()

17F. Essa pessoa sabe ler e escrever?

1. Sim
 2. Não
 9. Não sabe ()

18F. Essa pessoa frequenta ou frequentou escola?

1. Sim
 2. Não **Passe para a questão 21F**
 9. Não sabe ()

19F. 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
5. Superior graduação completo
8. Não se aplica
9. Não sabe

Passe para a questão 21F

Passe para a questão 21F

()

20F. Qual a série que essa pessoa frequenta ou até que série frequentou?

01. Primeira
02. Segunda
03. Terceira
04. Quarta
05. Quinta
06. Sexta
07. Sétima
08. Oitava
88. Não se aplica
99. Não sabe

() ()

Passe par a questão 23F - quando a própria mãe da criança for a pessoa de maior renda

21F. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) a pessoa com a maior renda da família? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

88. () () Não se aplica

99. () () Não sabe

() ()

22F. Qual a relação de trabalho do chefe da família?

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

()

23F. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

1ª pessoa R\$ _____, _____

2ª pessoa R\$ _____, _____

3ª pessoa R\$ _____, _____

4ª pessoa R\$ _____, _____

5ª pessoa R\$ _____, _____

A família tem outra renda? _____, _____

Renda total R\$ _____, _____

88888. Não quis informar

99999. Não sabe

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

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/Ginásial incompleto	1
Ginásial 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

5G. Qual a série que seu companheiro frequenta ou até que série estudou?

01. Primeira
 02. Segunda
 03. Terceira
 04. Quarta
 05. Quinta
 06. Sexta
 07. Sétima
 08. Oitava
 88. Não se aplica
 99. Não sabe

() ()

6G. O seu companheiro está trabalhando no momento?

1. Sim
 2. Não **Passa para bloco H**
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

()

7G. Qual a ocupação atual (ou no que trabalha) do seu companheiro atual? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

88. Não se aplica
 99. Não sabe

() ()

8G. Qual a relação de trabalho do seu companheiro?

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

()

BLOCO H – ODONTOLOGIA

1H. <CRIANÇA> recebe algum tipo de limpeza (higiene) da gengiva, língua ou dentes ?

1. Sim
 2. Não **Passa para a questão 15H**
 9. Não sabe

()

2H. Quando a Sra. começou a limpar a boca ou dentes de <CRIANÇA>?

1. Desde antes de nascerem os dentes com fralda ou gaze
 2. Apenas quando nasceu nasceu o primeiro dente
 3. Algum tempo depois de nascerem os dentes quando <CRIANÇA> deixou escovar
 3. Outras: _____
 8. Não se aplica
 9. Não sabe

()

Quem cuida da higiene da boca e dentes de <CRIANÇA>?

()

- | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|
| 3H. A mãe | 1. <input type="checkbox"/> Sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| 4H. O pai | 1. <input type="checkbox"/> Sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| 5H. Um irmão menor de idade | 1. <input type="checkbox"/> Sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| 6H. A empregada | 1. <input type="checkbox"/> Sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| 7H. A professora da creche | 1. <input type="checkbox"/> Sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| 8H. Outros _____ | 1. <input type="checkbox"/> Sim | 2. <input type="checkbox"/> Não | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe | 8. <input type="checkbox"/> Não se aplica |

()

9H. O que a Sra. utiliza atualmente para limpar os dentes ou genviva de <CRIANÇA>?

1. Gase ou fralda apenas
2. Escova de dentes
3. Gase ou fralda e escova de dentes
8. Não se aplica
9. Não sabe

()

10H. CRIANÇA> tinha que idade quando começou a usar pasta de dente? ___ meses ___ dias

7777. Ainda não usa **Passe para a questão 13H**

8888. Não se aplica **Passe para a questão 13H**

9999. Não sabe **Passe para a questão 13H**

() () () ()

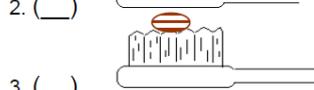
11H. Qual a pasta de dente que <CRIANÇA> mais usa? _____

88. Não se aplica

() ()

99. Não sabe

12H. Escolha o desenho que mais se aproxima da quantidade de pasta de dente que é utilizada na escovação dos dentes de <CRIANÇA>:



8. Não se aplica

9. Não sabe

()

13H. Considerando apenas o último mês, com que frequência os dentes de <CRIANÇA> são limpos ou escovados?

1. Mais de uma vez por dia
2. Pelo menos uma vez por dia
3. Duas a tres vezes por semana
8. Não se aplica
9. Não sabe

()

14H. Os dentes de <CRIANÇA> são escovados ou limpos à noite depois do último alimento (ou amamentação no peito ou mamadeira) antes de colocá-lo(a) para dormir?

1. Sim, sempre
2. As vezes
3. Não
8. Não se aplica
9. Não sabe

()

15H. <CRIANÇA> já foi levada para consultar com dentista?

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

()

16H. Qual o motivo principal de <CRIANÇA> ter sido levado ao dentista?

1. para aplicação de Flúor e orientação sobre prevenção
2. devido a presença de cárie dentária
3. para verificar porque os dentes não estavam nascendo
4. porque bateu a boca e machucou/quebrou dente
5. outro motivo _____
8. Não se aplica
9. Não sabe

()

17H. Como você classificaria hoje a saúde dos dentes de <CRIANÇA>?

1. Excelente
2. Boa
3. Razoavel
4. Ruim
5. Pessima
8. Não se aplica (não tem dentes)
9. Não sabe

()

BLOCO I – EXAME CLÍNICO DA CRIANÇA

1I. Peso _____ g

() () () () ()

2I. Comprimento _____ cm

() () ()

3I. Perímetro cefálico _____ cm

() () ()

4I. Circunferência da abdominal _____ cm

() () ()

5I. Coleta de sangue da criança?

1. Sim
2. Não

()

ANEXO E - Termo de Consentimento Livre Esclarecido – BRISA São Luís



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ENTREVISTA NO 5º. MÊS DE GRAVIDEZ

NOME DA PESQUISA: FATORES ETIOLÓGICOS DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO E CONSEQUÊNCIAS DOS FATORES PERINATAIS NA SAÚDE DA CRIANÇA: COORTES DE NASCIMENTO EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva
TELEFONES PARA CONTATO: (98) 3301-9681

PATROCINADORES FINANCEIROS DA PESQUISA: FAPESP, CNPQ e FAPEMA.

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos realizando uma pesquisa para entender o que faz os bebês nascerem antes do tempo (prematurados). Essa pesquisa está sendo realizada em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, e em São Luís, 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.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar você deverá assinar este formulário.

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

- Você está 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 durante o pré-natal que estejam grávidas de apenas um bebê, com menos de cinco meses de gestação e que tiverem feito ultrassonografia com até 20 semanas de gestação.

O QUE DEVO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você responderá a questionários sobre suas condições de vida, de saúde e doenças, se você conta com o apoio e afeto de parentes e amigos, se viveu momentos de estresse, depressão, ansiedade, se passou por experiências de discriminação e violência durante sua gestação. Faremos também perguntas a respeito de sua atividade física e consumo de gorduras. Você será convidada a realizar exames clínicos (medidas de peso e altura, pressão arterial, exame odontológico e coleta de secreção vaginal) e laboratoriais (coleta de sangue e de urina) para nos fornecer informações mais completas sobre a sua saúde e de seu bebê.

Questionário:

- A. Você vai responder a um questionário contendo diversas perguntas. Perguntaremos sobre seus partos anteriores, características da gravidez atual e do pré-natal, hábitos de vida e dados referentes ao pai do bebê. Você nos fornecerá informações sobre seus dados pessoais e sociais e, por fim, nos informará dados para contato.
- B. Você vai responder a um questionário sobre experiências de discriminação com perguntas sobre onde e quantas vezes sofreu discriminação racial em qualquer fase da sua vida. Por fim, se sofreu discriminação social, intelectual e pessoal, assim como quantas vezes, e como você reagiu a essas situações.
- C. Você vai responder a um questionário que busca identificar estresse, ansiedade e depressão durante o período gestacional.
- D. Você vai responder a um questionário sobre violência doméstica. Gostaríamos de saber se você sofreu algum tipo de violência, do tipo psicológica, física e sexual, durante e antes da gestação.
- E. Você vai nos dizer se existe alguém que lhe ajude ao ficar doente, se existe alguém que lhe demonstre afeto, que lhe abrace, que lhe ouça quando precisa falar, em quem confie para compartilhar preocupações, para dar conselhos em situações de crise, que lhe distraia e divirta, entre outras.

Exames clínicos:

- A. Mediremos seu peso, altura e pressão arterial, utilizando aparelhos próprios para essa finalidade.
- B. Você passará por um exame com dentista que identificará infecções na boca e nos dentes. Os instrumentos serão esterilizados e o material utilizado é descartável.

Exames laboratoriais:

- A. Será realizado exame de urina para investigar infecções urinárias.
- B. Será realizada coleta de secreção vaginal utilizando espéculo e material descartável. Esse exame detectará infecções bacterianas. Será medido o pH vaginal e realizados exames para detecção de vaginose bacteriana, infecção por clamídia, micoplasma e ureaplasma. Serão também dosadas metaloproteinases.
- C. Você fará exame de sangue. O sangue será colhido utilizando material descartável e por pessoas experientes. Esse exame medirá a quantidade de hormônio liberado no seu sangue em momentos de estresse. Alguns problemas genéticos e nas formas de proteção do seu organismo (imunidade) que podem causar parto prematuro também serão estudados. Os seguintes exames serão realizados: dosagem de CRH (Hormônio Liberador de Corticotropina), detecção de anticorpos contra citomegalovírus, dosagem de citocinas no soro, detecção de polimorfismos na codificação de TNF e CRH, dosagem de metaloproteinases no plasma e metais.
- D. Como a quantidade de indivíduos que serão examinados neste estudo é muito grande, não será possível realizar todos os exames laboratoriais ao mesmo tempo. Para isso os materiais biológicos (sangue, urina e secreção vaginal) serão estocados por algum tempo até a realização dos exames. Pedimos a você permissão para que esse material 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 material guardado. No entanto, novos testes somente serão realizados após aprovação de 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 apresentem alguma alteração.

E. Será realizada ultrassonografia obstétrica para verificar o colo uterino e detectar possíveis problemas no seu bebê.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas, portanto praticamente não há riscos.

HÁ VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Conhecer os fatores que podem favorecer o nascimento antes do tempo poderá ajudar você, em futuras gestações, ou outras pessoas que possam vir a ter risco de parto prematuro.

Além disso, a sua participação vai nos ajudar a entender alguns problemas de saúde que poderão ser prevenidos no futuro. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento.

E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes a você permanecerão confidenciais. Você será identificada por um código e suas informações pessoais não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem.

As pessoas que podem examinar seus registros são: o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo, entre em contato com: Dr. Antônio Augusto Moura da Silva ou Dr. Raimundo Antonio da Silva nos telefones (98) 3301-9681 ou no endereço Rua Barão de Itapary, 155 Centro – São Luís (MA).

Para obter informações sobre seus direitos e os direitos de seu bebê como objeto de pesquisa, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão pelo telefone 2109-1250 ou no Hospital Universitário (HUUFMA) Rua Barão de Itapary, 227 - 4º andar, Centro – São Luís (MA).

Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo. Uma via ficará com você e a outra com o pesquisador responsável. Agradecemos muito a sua colaboração.

PÁGINA DE ASSINATURAS

Nome do voluntário: _____
Assinatura do voluntário: _____

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador: _____
Assinatura do pesquisador: _____

Data: ____/____/____

Nome da Testemunha: _____

Assinatura da Testemunha: _____

Data: ____/____/____

ANEXO F - Termo de Consentimento Livre Esclarecido – BRISA Ribeirão Preto**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
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 NASCIMENTO EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Marco Antonio Barbieri

TELEFONES PARA CONTATO:

PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA: FAPESP, CNPQ e FAPEMA.

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) e estamos realizando uma pesquisa para entender o que faz os bebês nascerem antes do tempo (prematuros). Essa pesquisa está sendo realizada em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, e em São Luís, 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.

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 derem à luz nos hospitais das duas cidades, Ribeirão Preto e São Luís, para avaliar como o seu modo de vida e sua saúde durante a gravidez e as condições durante o parto influenciam as condições do nascimento.

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

Após o parto, quando você estiver se sentindo disposta, você responderá a um questionário sobre as condições do parto, além de perguntas sobre hábitos e condições de vida. Também coletaremos uma amostra da saliva do seu bebê para realizar exame para detecção de citomegalovírus com um cotonete que será colocado durante alguns segundos embaixo da língua da criança até esse ficar molhado. O exame informará se o seu bebê foi contaminado e desenvolveu proteção contra esse vírus. A infecção por esse vírus, na maior parte das vezes, não causa sintomas no bebê, mas em algumas situações pode afetar a audição.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas.

HÁ VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Conhecer os fatores que podem favorecer o nascimento antes do tempo poderá ajudar você, em futuras gestações, ou outras pessoas que possam vir a ter risco de parto prematuro.

Também será possível detectar se seu bebê foi infectado pelo citomegalovírus na gestação e o acompanhamento ao longo da vida poderá detectar precocemente problemas relacionados com essa infecção. Outros problemas que forem eventualmente detectados ao nascimento serão encaminhados para tratamento.

Além disso, a sua participação vai nos ajudar a entender alguns problemas de saúde que poderão ser prevenidos no futuro. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento.

E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes a você e ao bebê permanecerão confidenciais. Você e o bebê serão identificados por um código e suas informações pessoais não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem.

As pessoas que podem examinar seus registros são: o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo, entre em contato com: Dr. Marco Antonio Barbieri e Dra. Heloisa Bettiol nos telefones () ou no endereço - Ribeirão Preto (SP).

Para obter informações sobre seus direitos e os direitos de seu bebê como objeto de pesquisa, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e pelo telefone _____ ou no Hospital Universitário (HUUFMA) Rua Barão de Itapary, 227 - 4º andar, Centro – São Luís (MA).

Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo. Uma via ficará com você e a outra com o pesquisador responsável. Agradecemos muito a sua colaboração.

PÁGINA DE ASSINATURAS

Nome do voluntário: _____

Assinatura do voluntário: _____

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: ____/____/____

ANEXO G - Parecer Consubstanciado - BRISA São Luís



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 conseqüências 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 Luis, 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 H - Parecer Consubstanciado - BRISA Ribeirão Preto



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br



Ribeirão Preto, 13 de novembro de 2008

Ofício nº 4116/2008
CEP/RCC

Prezados Professores,

O trabalho intitulado **“FATORES ETIOLÓGICOS DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO E CONSEQUÊNCIAS DOS FATORES PERINATAIS NA SAÚDE DA CRIANÇA: COORTES DE NASCIMENTOS EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 276ª Reunião Ordinária realizada em 10/11/2008, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

PROF. DR. MARCO ANTONIO BARBIERI

PROF^a. DR^a. HELOISA BETTIOL

Depto. de Puericultura e Pediatria

ANEXO I – Journal of Developmental Origins of Health and Disease

JOURNAL OF DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Mission Statement

Journal of Developmental Origins of Health and Disease (J DOHaD) is the official scientific journal of the International Society for Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD).

JDOHaD publishes leading research in the field of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). The Journal focuses on the environment during early pre-natal and post-natal animal and human development, interactions between environmental and genetic factors, including environmental toxicants, and their influence on health and disease risk throughout the lifespan. *JDOHaD* publishes work on developmental programming, fetal and neonatal biology and physiology, early life nutrition, especially during the first 1,000 days of life, human ecology and evolution and Gene-Environment Interactions. *JDOHaD* also accepts manuscripts that address the social determinants or education of health and disease risk as they relate to the early life period, as well as the economic and health care costs of a poor start to life. Accordingly, *JDOHaD* is multi-disciplinary, with contributions from basic scientists working in the fields of physiology, biochemistry and nutrition, endocrinology and metabolism, developmental biology, molecular biology/ epigenetics, human biology/ anthropology, and evolutionary developmental biology. Moreover clinicians, nutritionists, epidemiologists, social scientists, economists, public health specialists and policy makers are very welcome to submit manuscripts.

The journal includes original research articles, short communications and reviews, and has regular themed issues, with guest editors; it is also a platform for conference/workshop reports, and for opinion, comment and interaction.

Categories of papers

Original research articles - This category is intended for full-scale basic, clinical or epidemiological studies including large controlled trials. Articles may contain up to 5,000 words (not including references, figures and tables) and should include an abstract of up to 250 words and 3–5 key words. (Exceptions to the length limitation will be considered for unusually large or complex studies.)

Brief reports - This category is for smaller, self-contained laboratory or clinical studies or analyses. Papers in this category may contain up to 2,500 words (not including references, figures and tables) and should include a maximum of 25 references, up to 2 illustrations (figures or tables), an abstract of up to 150 words and 3–5 key words.

Rapid communications - This category is for 'fast-breaking' new work, which is of great potential interest and can be succinctly presented.

Authors who wish to submit a rapid communication must first send an abstract to the Editor in Chief, Michael Ross (DOHaDeditor@cambridge.org) for approval of submission in this category. Submissions that do not have prior approval will be reviewed on the regular track.

Papers in this category may contain up to 2,500 words (not including references, figures and tables) and should include a maximum of 25 references, up to 2 illustrations (figures or tables), an abstract of up to 150 words and 3–5 key words. Rapid communications will be reviewed and published on a "fast track" basis.

Reviews – *J DOHaD* will publish scholarly, comprehensive reviews that summarize and critically evaluate research in the field addressed and identify future implications. Reviews will be invited by the Editors but may also be submitted. Authors wishing to submit papers in this category are advised to contact either the Editor-in-Chief or appropriate Associate Editor before doing so. Reviews may contain up to 5,000 words (not including references, figures and tables) and should include an abstract of up to 250 words and 3–5 key words. (Exceptions to the length limitation will be considered if justified by the scope of the Review).

Focus Papers – These papers focus attention on a research paper published in the same issue in the journal. Focus Papers should highlight, discuss and amplify the issues addressed in the research paper adding perspectives derived from the author's own work and the literature and should consider the implications of the findings. Focus papers need not necessarily agree with the paper they address. Focus Papers may contain up to 1500 words (not including references, figures and tables) and 3–5 key words. No abstract is needed. Focus Papers are invited by the Editor-in-Chief.

Letters to the Editor - Letters are invited that discuss or comment on papers published in J DOHaD. They should not, however, be used as a means of publishing new work. Letters should have no more than 10 references and should not contain figures or tables. Acceptance will be at the discretion of the Editorial Board, and editorial changes may be required. Wherever possible, letters from responding authors will be included in the same issue.

Papers in all categories, whether invited or submitted, will be peer reviewed.

Clinical Trials

As a condition of consideration for publication, registration of clinical trials in a public trials registry is required. A clinical trial is defined by the International Committee of Medical Journal Editors (in accordance with the definition of the World Health Organisation) as any research project that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Trials must be registered before the start of patient enrollment. The registry must be accessible to the public at no charge. It must be open to all prospective registrants and managed by a not-for-profit organization. There must be a mechanism to ensure the validity of the registration data, and the registry should be electronically searchable. An acceptable registry must include at minimum a unique trial number, trial registration date, secondary identification information if assigned by sponsors or others, funding source(s), primary and secondary sponsor(s), responsible contact person, research contact person, official scientific title of the study, research ethics review, the medical condition being studied, intervention(s), key inclusion and exclusion criteria, study type, anticipated trial start date, target sample size, recruitment status, primary outcome, and key secondary outcomes. Registration information must be provided at the time of submission. Trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry should be included at the end of the abstract.

Originality and copyright

To be considered for publication in *J DOHaD*, a manuscript cannot have been published previously, nor can it be under review for publication elsewhere. (Previously published figures may be sparingly used in Reviews, with appropriate permission.) The posting of a brief summary of clinical trial outcomes on a pharmaceutical website (such as the PhRMA-sponsored database www.clinicalstudyresults.org) will not necessarily count as prior publication nor impede full consideration of a manuscript: *J DOHaD* will look at this on a case-by-case basis to determine the extent of overlap between the trial data posted and the manuscript as submitted, and will decide whether the manuscript contains a sufficiently new perspectives or sufficient additional data for it to count as original. Authors should declare when submitting manuscripts that such data have already been posted and *J DOHaD* will review this sympathetically.

Papers with multiple authors are reviewed with the assumption that all authors have contributed materially to the research reported, have approved the submitted manuscript and concur with its submission to *J DOHaD*. A Copyright Transfer Agreement, with certain specified rights reserved by the author, must be signed and returned to the Editor by the senior author of accepted manuscripts (Signing on behalf of all the other authors), prior to publication. This is necessary for the wide distribution of research findings, and the protection of both author and the International Society for Developmental Origins of Health and Disease under copyright law.

Authorship

All individuals included as authors of papers must have contributed substantially to the scientific process leading up to the writing of the paper. Such contribution includes the conception and design of the project, the performance of experiments and the analysis and interpretation of data. In addition the author should have made a substantial contribution to drafting or critical revision of the manuscript for important intellectual content.

We are aware that authors sometimes receive assistance from technical writers, language editors and/or writing agencies in preparing manuscripts for publication. Such assistance must be noted in the cover letter and in the Acknowledgements section along with a declaration that the author(s) are entirely responsible for the scientific content of the paper.

Failure to acknowledge assistance from technical writers, language editors and/or writing agencies in preparing manuscripts for publication in the Acknowledgements section may lead to disqualification of the paper.

Under no circumstances will J DOHaD accept submissions by writing or editorial agencies on behalf of authors and there will be no correspondence with writing or editorial agencies regarding submitted or revised manuscripts.

Manuscript submission

All manuscripts must be submitted online via the website:

<http://mc.manuscriptcentral.com/dohad>

Detailed instructions for submitting your manuscript online can be found at the submission website by clicking on the 'Instructions and Forms' link in the top right of the screen; and then clicking on the 'Author Submission Instructions' icon on the following page.

The Editor-in-Chief will acknowledge receipt of the manuscript, provide it with a manuscript reference number and assign it to an Associate Editor and to reviewers. The reference number of the manuscript should be quoted in all correspondence with the *J DOHaD* Office and Publisher.

Initial Submission

The following instructions must be followed carefully:

- The preferred file format for submission is Microsoft Word; however you can also submit Adobe Acrobat (.pdf) files readable with Acrobat Reader. The tables and figures should be included in the same file.
- Word Perfect or other word-processor files or Macintosh-based files are not acceptable.
- Tables should be placed at the end of the document and not within the text.
- Do not use “enter” in order to start a new page. “Hard” page or section breaks must be used.
- A cover letter should be attached as a separate file. In the cover letter, the category under which the manuscript is submitted should be indicated and the corresponding author identified, including phone number, fax number and electronic mail address. The cover letter must include a statement regarding authorship (see Authorship section above).
- File-names should indicate the name of the first author of the paper or an abbreviated version thereof and the content of the file (text, tables, figures).
- Printed copies of the manuscript, tables and figures are not required and should not be sent.

Please note that correspondence regarding submitted and revised manuscripts will be with the Corresponding Author only.

Revised\Final Submission

- The uploaded manuscript must be in the form of a Word for Windows file with figures (prepared as instructed below) in separate files. Word Perfect or other word-processor files or Macintosh-based files are not acceptable.
- Do not use “enter” in order to start a new page. “Hard” page or section breaks must be used.
- Figures should be prepared using appropriate formats and saved as TIFF or JPEG files. It is essential that JPEGs are greater than 320dpi. PowerPoint files or figures “pasted” into Word files are not acceptable for revised or final submissions.
- File names should indicate the manuscript number assigned by the journal and the content of the file (text, figures).

Review process

Manuscripts submitted to *J DOHaD* including those for supplements will be reviewed by at least two external reviewers and evaluated by an Associate Editor. Authors are requested to suggest up to 4 reviewers who are especially qualified to referee the work and would not have a conflict of interest. Please provide the names, email addresses, fax numbers and mailing addresses of the suggested reviewers. If authors would prefer that a particular reviewer(s) not evaluate the paper, they may indicate this request with appropriate justification, which will be treated confidentially. Suggestions and requests regarding reviewers will be considered by the Editor without obligation to accept them.

Authors should note that manuscripts may be returned after initial review by the Editors if the paper is deemed unlikely to be reviewed favorably. This rapid rejection process enables the author to submit promptly for publication elsewhere.

Every effort will be made to provide the author with a review within 6 weeks of receipt of the manuscript. If the Editor requests that revisions be made to a manuscript before publication, maximum of 3 months shall be allowed for preparation of the revision, except in unusual circumstances.

Manuscript preparation and style

The manuscript should be typed double-spaced throughout on 'Letter' or A4 paper. Page numbers should be numbered sequentially beginning with the Title Page. Margins should not be less than 2.5cm on all sides and the font should be clearly legible and uniform throughout.

A **Short Title** of up to forty-five characters should be provided on the title page and should be repeated at the top right of every following page. The names of the authors (e.g. Smith et al. or Smith and Jones) should be given at the top left of every page besides the title page.

The **Abstract** should be unstructured (i.e., no sub-headings) but must provide the reader with a self-contained summary of the paper. It should include a brief introduction to the paper, the method, the key findings, and the conclusions. A list of 3–5 key words or terms for indexing should follow the abstract.

The **Body of the Manuscript** should begin on page 3. For Regular Original Articles, Brief Reports, the format should include: Introduction, Method, Results, Discussion and Acknowledgements. These should be followed on a new page by the References.

Tables should be consecutively numbered as they appear in the text (Table 1, etc.). Each Table should be typed on a separate sheet with the Table number and heading above and any notes below.

Figures should be consecutively numbered as they appear in the text (Figure 1, 2 etc). Use italic letters for parts a, b, c etc. Use abbreviation (Fig), except where starting a new sentence. Legends should be provided for each Figure. Scale bars should be added to photomicrographs and other similar images. Figures (scale bars, pie charts, etc) should be presented in two dimensions only.

All figures submitted to Journal of Developmental Origins of Health and Disease will be published in colour on Cambridge Journals Online free of charge.

How to Ensure Colour Online

To maximize the probability that figures will be published in colour, authors are encouraged to follow these figure submission guidelines:

- Submit a colour graphic as either TIFF or EPS files
- Submit figures at approximately the size at which they are to reproduce so that reduction or enlargement is not necessary.
- Line artwork should be supplied in black and white mode at a resolution of 1200 dpi; combination artwork (line/tone) at a resolution of 800 dpi; black and white halftone artwork should be saved in 'grayscale' mode at a resolution of 300dpi; colour halftone artwork should be saved in CMYK mode at a resolution of 400 dpi.
- Submit multipart figures in one single electronic file.

Author Requirements

It is not necessary for authors to indicate that a figure should be displayed in colour. CUP will

assume that any author who submits figures in colour wants and agrees to their being produced in colour online. It is the author's responsibility to declare otherwise. Colour figures must be submitted before the paper is accepted for publication, and cannot be received later in the process.

Exceptions to Free Colour:

- Colour figures submitted to Journal of Developmental Origins of Health and Disease will be published in colour free of charge with the following exceptions:
- The colour figure file is deemed unusable due to production standards or poor colour quality and must be converted to black and white.
- The author gives explicit instructions to convert the colour figure to black and white.

What to Expect

Authors will see these colour figures when viewing their author page proofs on screen. Authors will NOT be allowed to submit colour figures to replace black and white figures in the page proof stage.

The use of **Abbreviations**, except those that are widely used, is strongly discouraged. They should be used only if they contribute to better comprehension of the manuscript. Acronyms should be spelled out at first mention. Metric system (SI) units should be used.

J DOHaD encourages submissions from all over the world. Authors who are not fluent in written English are encouraged to seek assistance in this regard before submitting their manuscripts.

Acknowledgements

Here you may acknowledge individuals or organisations that provided advice and/or support (non-financial). Formal financial support and funding should be listed in the following section. *The Acknowledgements should be placed after the main body of the text before Financial Support. If there are no Acknowledgements, the title should be inserted followed by "None". Papers that do not include an Acknowledgements section will not be reviewed.*

Financial Support

Please provide details of the sources of financial support for all authors, including grant numbers. This is particularly important in the case of research that is supported by industry. Support from industry not only includes direct financial support for the study but also support in kind such as provision of medications, equipment, kits or reagents without charge or at reduced cost and provision of services such as statistical analysis. For example, "This work was supported by the Medical research Council (grant number XXXXXXXX)". Multiple grant numbers should be separated by a comma and space, and where research was funded by more than one agency the different agencies should be separated by a semi-colon, with "and" before the final funder. Grants held by different authors should be identified as belonging to individual authors by the authors' initials. For example, "This work was supported by the Wellcome Trust (A.B., grant numbers XXXX, YYYY), (C.D., grant number ZZZZ); the Natural Environment Research Council (E.F., grant number FFFF); and the National Institutes of Health (A.B., grant number GGGG), (E.F., grant number HHHH)". Where no specific funding has been provided for research, please provide the following statement: "This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors."

The Financial Support statement should be placed after the Acknowledgements and before the Conflicts of Interest section. Papers that do not include a Financial Support statement will not be reviewed.

Conflicts of Interest

Conflict of interest exists when an author has interests that might inappropriately influence his or her judgement, even if that judgement is not influenced. Because of this, authors must disclose potentially conflicting interests so that others can make judgements about such effects. At the time of submission authors should disclose any financial arrangements or connections they may have that are pertinent to the submitted manuscript and that may be perceived as potentially biasing their paper. Non-financial interests that could be relevant in this context should also be disclosed. If no relevant interests exist, this should be stated. This requirement applies to all the authors of a paper and to all categories of papers including letters to the editor.

The Conflicts of Interest section should be placed after Financial Support. If there are no interests to declare, the title should be inserted followed by "None".

Papers that do not include a Conflicts of Interest section will not be reviewed.

Ethical Standards

Where research involves human and/or animal experimentation, the following statements should be included (as applicable): "The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guidelines on human experimentation (please name) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008, and has been approved by the institutional committees (please name) ." and "The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guides on the care and use of laboratory animals (please name) and has been approved by the institutional committee (please name)."

The Ethical Standards statement should be placed after the Conflicts of Interest section before the References. If the research does not involve human and/or animal experimentation, this statement should be omitted. Papers reporting the results of human and/or animal experimentation that do not contain an Ethical Standards statement will not be reviewed. For more information on the ethical standards and procedures of Cambridge Journals, please visit [Cambridge Journals Online](#).

The requirements of DOH are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the ICMJE, and authors are encouraged to consult the latest guidelines, which contain useful, general information about preparing scientific papers.

For more specialised instances of the type of trials used in your paper, please see more specific guidelines below.

Animal studies

For studies involving laboratory animals, authors should consult the Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments (ARRIVE) guidelines (<http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>).

Systematic Review/Meta-Analyses

For systematic reviews and meta-analyses, authors should consult the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (www.prisma-statement.org/). This policy includes all systematic reviews, including those for observational studies.

Randomised trials

For reporting results of randomised trials, authors should consult the CONSORT Statement (<http://www.consort-statement.org/>), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting randomized trials.

Supplemental on-line material

The online platform gives authors the opportunity to include data that would be impossible or impractical to include in the printed version. These data might substantially enhance the importance of the research and might also be of benefit to readers. Authors may include tables and figures as well as data such as videos, 3-D structures/images, extensive datasets and any other supplementary material not suitable for print duplication. All supplementary material must be submitted with the original manuscript. Supplementary data should be referred to in the text with the prefix "S" (e.g. Supplementary Table S1, Supplementary Figure S1). Supplementary files will not be copy-edited, and will be published as supplied.

References

References should be numbered consecutively (in superscript) as they appear in the text. Type the reference list with double-spacing on a separate sheet. References (using Index Medicus abbreviations) should appear in the style as demonstrated below. Please note that if six authors or more, the first three authors should be listed and then 'et al.'. Examples:

1. Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2007; 97, 435-439.
2. Gilbert JS, Nijland MJ. Sex differences in the developmental origins of hypertension and cardiorenal disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295, 1941-1952.
3. Mitchell M, Schulz SL, Armstrong DT, Lane M. Metabolic and Mitochondrial Dysfunction in Early Mouse Embryos Following Maternal Dietary Protein Intervention. *Biol Reprod.* 2009 [Epub ahead of print].
4. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of health and disease: an overview. In *Developmental Origins of Health and Disease* (eds. Gluckman P, Hanson M), 2006; pp. 1-5. Cambridge University Press, Cambridge.

For work that is 'in press' i.e., accepted for publication but not yet published, '(In Press)' should be written in parenthesis and not the year of expected publication.

Proofs

The publisher reserves the right to copy-edit manuscripts. The corresponding author will receive page proofs for final proofreading. These should be checked and returned within 2 days of receipt. The publisher reserves the right to charge authors for excessive correction of non-typographical errors.

Offprints

The corresponding author will receive a PDF file of the article when it is published.

Cambridge Language Editing Service

Cambridge recommends that authors have their manuscripts checked by an English language native speaker before submission; this will ensure that submissions are judged at peer review exclusively on academic merit. We list a number of third-party services specialising in language editing and / or translation, and suggest that authors contact as appropriate. Use of any of these services is voluntary, and at the author's own expense.

<http://journals.cambridge.org/action/stream?pageId=8728&level=2&menu=Authors&pageId=3608>

10th March 2016

