

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



**Estudo das doenças imunoalérgicas na infância: Fatores relacionados  
com os primeiros 1100 dias de vida e estado nutricional atual**

Região de Lisboa e Vale do Tejo - COSI Portugal 2018/2019

**Joana Tomásio Baleia**

Orientadores:

Prof. Doutor Paulo Nogueira – Faculdade Medicina da Universidade de Lisboa

Prof. Doutora Ana Isabel Rito – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P.

Trabalho final elaborado para a obtenção do grau de  
Mestre em Epidemiologia

2022

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



**Estudo das doenças imunoalérgicas na infância: Fatores relacionados com os primeiros 1100 dias de vida e estado nutricional atual**

Região de Lisboa e Vale do Tejo - COSI Portugal 2018/2019

**Joana Tomásio Baleia**

Orientadores:

Prof. Doutor Paulo Nogueira – Faculdade Medicina da Universidade de Lisboa

Prof. Doutora Ana Rito – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P.

Trabalho final elaborado para a obtenção do grau de  
Mestre em Epidemiologia

2022

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 20 de dezembro de 2022.**

***O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período  
mais difícil da vida de alguém.***

*Dalai Lama*

## AGRADECIMENTOS

Início este trabalho a agradecer a todos os colegas, professores, coordenadores e demais envolvidos na instituição académica que me acolheu para realizar o meu Mestrado em Epidemiologia.

Aos meus orientadores, Prof. Doutor Paulo Nogueira, pelo tempo investido em guiar este trabalho no sentido de alcançar maior rigor científico e simplificar o que parecia complexo, e à Prof. Doutora Ana Rito por todos os anos de orientação desde a licenciatura até aqui, e pelas oportunidades no CEIDSS que me têm permitido crescer como profissional, e sempre promovendo e incentivando a minha formação académica.

À equipa do CEIDSS, em especial à Sofia Mendes pela amizade e companheirismo, ao longo destes anos de trabalho, e em especial no projeto COSI Portugal, de onde provém informação de qualidade e rigor que permitiu a realização deste trabalho.

Por fim, aos pilares essenciais da pessoa que sou hoje, e por todo o apoio nos últimos meses: aos meus pais, irmã, avó, João,

E, ao bebé Duarte que acompanhou principalmente *in utero*, e parte dos seus primeiros 1100 dias de vida, o processo de desenvolvimento desta tese.

## RESUMO

**Introdução:** A prevalência de doenças imunoalérgicas (DI) na infância tem aumentado nas últimas décadas comprometendo a qualidade de vida das crianças. A sua origem é multifatorial, relacionando-se não só com causas genéticas, mas também com os estilos de vida da população.

Da mesma forma, o excesso de peso infantil tem aumentado a custo da deterioração dos hábitos alimentares e aumento do sedentarismo, influenciado pelo ambiente em que as crianças estão inseridas. O excesso de gordura corporal desencadeia processos de inflamação metabólica que podem influenciar a resposta imunológica e assim ser uma agravante para a ocorrência de alergias.

Também os primeiros 1100 dias de vida são um período que influencia a saúde ao longo da vida, pelo que, refletir sobre as causas das DI implica estudar este começo, considerando o papel determinante de fatores como o estado nutricional (EN) materno antes e durante a gravidez, o peso à nascença, e a amamentação, no desenvolvimento do sistema imunitário e manifestação deste grupo de doenças na infância.

Este trabalho divide-se em duas partes que resultaram na elaboração de dois artigos distintos que analisam a relação das DI com os seguintes fatores: Excesso de peso na infância e fatores nutricionais relacionados com os primeiros 1100 dias de vida.

**Objetivo:** Verificar se o excesso de peso infantil e os fatores nutricionais dos primeiros 1100 dias de vida, estão associados ao diagnóstico e sintomas reportados de asma, rinite, eczema e alergia alimentar (AA) na infância.

**Métodos:** Este estudo de coorte retrospectivo incluiu crianças de 41 escolas do 1ºCiclo do Ensino (1CEB) da região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT) que participaram na 5ª ronda do estudo *Childhood Obesity Surveillance Initiative - Portugal*. O EN das crianças participantes foi obtido através da base de dados nacional da 5ª ronda COSI, e a informação sobre sintomatologia e diagnóstico de DI, foi obtida através de um questionário validado do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* dirigido aos encarregados de educação (EE). Para analisar a relação com o histórico dos fatores nutricionais dos primeiros 1100 dias de vida das crianças, foram incluídas questões adicionais no mesmo questionário.

### Resultados:

#### *Excesso de peso infantil*

Através do diagnóstico reportado pelos EE, a frequência das doenças foi superior nas crianças com excesso de peso do que nas restantes (Asma 8,5% vs 7,6%; rinite 15,3% vs 14,8%; eczema 23,4% vs 18,8%; AA 8,1% vs 6,7%). Contudo, os resultados não provaram que as diferenças fossem estatisticamente significativas entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ).

Cerca de 38,7% das crianças com excesso de peso, e 32,8% do grupo sem excesso de peso, tem pelo menos uma destas doenças. Após ajustar para o sexo e fumadores ativos em casa, verificou-se com alguma significância estatística ( $p = 0,07$ ), que as crianças com excesso de peso tendem a ter 1,3 vezes mais chances de ter diagnóstico reportado de pelo menos uma DI face às crianças sem excesso de peso [Odds Ratio Ajustado ( $OR_{ajust}$ )=1,338; 95% Intervalo de confiança (IC): 0,982-1,823], assim como a ter 1,3 vezes mais chances de apresentar dois sintomas ou mais nos 12 meses anteriores ao estudo ( $OR_{ajust}$  1,307; 95% IC: 0,955-1,788).

Com diferenças estatisticamente significativas, os resultados indicaram ainda que reportar histórico de pieira ( $OR_{ajust}$  1,585; 95% IC: 1,143-2,199) e de erupção cutânea com comichão associada ( $OR_{ajust}$  1,459; 95%IC: 1,026-2,076) tendem a ocorrer mais nas crianças com excesso de peso. Com maior grau de incerteza, destaca-se, no entanto, uma maior tendência na chance de histórico de eczema em crianças com excesso de peso relativamente às que não apresentam excesso de peso ( $OR_{ajust}$  1,353; 95%IC: 0,964-1,898).

#### *Fatores relacionados com os primeiros 1100 dias de vida:*

Não se observaram resultados com evidência estatística quando analisados os fatores nutricionais dos primeiros 1100 dias de vida exceto para a amamentação ( $p=0,036$ ). As crianças que foram alimentadas apenas com leite artificial desde o nascimento apresentaram menos chances de ter diagnóstico de asma reportado (OR=0,417; IC 95% 0,179-0,968).

Contudo, os OR calculados indicam tendencialmente mais chances de diagnóstico reportado de asma nas crianças cujas mães engravidaram com baixo peso (OR=1,099; IC 95% 0,375-3,222) e pré-obesidade (OR=1,597 IC95% 0,887-2,875) quando comparado com as que eram normoponderais. O mesmo se observou nas crianças amamentadas exclusivamente durante 3 e 6 meses (OR= 1,006; IC95% 0,641-1,577 & OR=1,156; IC95% 0,708-1,887) face às que amamentaram por um período mais curto.

No caso da rinite, tendeu a haver mais chances de diagnóstico reportado nas crianças cujas mães engravidaram com baixo peso (OR= 1,004; 95%IC: 0,433-2,329) e pré-obesidade (OR=1,190; 95%IC: 0,731-1,940), assim como nas crianças que nasceram com baixo peso (OR=1,153; 95%IC: 0,671-1,980), e nas que foram amamentadas exclusivamente durante 6 meses (OR=1,105; 95% IC: 0,764-1,597).

Para o eczema, tendeu a haver mais chances de diagnóstico reportado em crianças cujas mães se encontravam em qualquer uma das categorias de desvio nutricional materno no início da gravidez (Baixo peso: OR=1,395 95%IC: 0,696-2,796); Pré-obesidade: OR=1,101; IC95% 0,634-1,579; Obesidade: OR=1,856; 95%IC: 0,966-3,567), e maior chance de diagnóstico reportado em crianças que foram amamentadas de forma exclusiva durante três e seis meses (OR= 1,977; 95%IC:0,794-1,460 & OR=1,053; 95%IC: 0,751-1,478).

Em relação à alergia alimentar, verificou-se uma tendência menor nas chances de reportar este diagnóstico no grupo de crianças nascidas com baixo peso (OR=0,874; IC95%: 0,425-1,798) em comparação com as nascidas com peso saudável, e tendencialmente menos chances em crianças que não foram amamentadas (OR= 0,638; IC95%: 0,303-1,345) face às que foram alimentadas com leite materno em algum momento.

**Discussão:** Os resultados obtidos indicaram maior evidência científica e robustez estatística quando analisada a influência do excesso de peso infantil na sintomatologia alérgica. Nessa primeira parte do trabalho, a informação fornecida no questionário é mais atual, e por isso mais fácil de recordar e reportar pelos pais. Para além disso, os dados sobre o estado nutricional foram recolhidos e medidos de forma rigorosa segundo os critérios do COSI por examinadores treinados segundo a mesma metodologia o que confere enorme fiabilidade aos resultados obtidos. Já quando se analisam os fatores inerentes aos primeiros 1100 dias de vida da criança, os pais estão suscetíveis ao viés de memória, pelo tempo desfasado de cerca de 8 anos entre os acontecimentos e a participação no estudo, pelo que a metodologia aplicada tem as suas limitações para aferir a existência de associações, produzindo resultados bastante controversos, nomeadamente no que diz respeito à amamentação.

**Conclusão:** O excesso de peso na infância influencia negativamente a ocorrência de sintomatologia relacionada com as doenças imunoalérgicas e aumenta as chances de ter pelo menos uma doença imunoalérgica diagnosticada na infância. A necessidade de prevenir e controlar estas doenças na infância contribui para sustentar os programas de educação alimentar de prevenção do excesso de peso infantil, e apelam à necessidade de se iniciar este trabalho mais precocemente, sendo a gravidez um período de oportunidade para alterações de hábitos que vão influenciar a saúde futura dos bebés.

**Palavras-chave:** Doenças imunoalérgicas; Infância; Excesso de peso; Primeiros 1100 dias de vida

## ABSTRACT

**Background:** In the last decades, the prevalence of allergic diseases (AD) in childhood has increased, compromising children's quality of life. Its origin is multifactorial, relating not only to genetic causes but also to the population's lifestyles.

Likewise, overweight in children has increased mainly due to an increase in poor eating habits and increasingly sedentary lifestyles, influenced by the environment in which children live. Excess body fat triggers metabolic inflammation processes that can influence the immune response and thus be an aggravating factor for allergies occurrence.

Also, the first 1100 days of life are a period that influences health throughout life. Reflecting on the causes of AD implies studying this beginning of life, considering the role of determinant factors such as maternal nutritional status (NS) before and during pregnancy, birth weight, and breastfeeding in the development of the immune system and manifestation of this group of diseases in childhood.

This work is divided into two parts: The first analyzes the child's overweight factor, and the second analyzes the nutritional factors of the first 1100 days of life.

**Aim:** To verify if childhood overweight and nutritional factors of the first 1100 days of life are associated with the diagnosis and reported symptoms of asthma, rhinitis, eczema, and food allergy (FA) in childhood.

**Methods:** This retrospective cohort study included children from 41 primary schools in the Portuguese region of Lisbon and Tagus Valley, which participated in the 5<sup>th</sup> round of the Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) study. The participating children's NS were obtained through the national database of the 5<sup>th</sup> COSI round, and the information about symptoms and diagnosis of AD was obtained through a validated questionnaire from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) addressed to parents. Additional questions were included in the same questionnaire to analyze AD and the nutritional factors of the first 1100 days of children's history.

### Results:

#### *Childhood overweight:*

Through the reported diagnosis by the parents, the frequency of diseases was higher in overweight children than in the others (Asthma 8.5% vs 7.6%; rhinitis 15.3% vs 14.8%; eczema 23.4% vs 18.8%; AA 8.1% vs 6.7%). However, the results did not prove that the differences are statistically significant between the two groups ( $p > 0.05$ ).

About 38.7% of overweight children, and 32.8% of the non-overweight group, have at least one of these diseases. After adjusting for sex and active smokers at home, it was found, with some statistical significance ( $p = 0.07$ ), that overweight children are 1.3 times more likely to have a reported diagnosis of at least one ID face. To children without excess weight [Adjusted Odds Ratio ( $OR_{\text{adjust}}$ ) = 1.338; 95% Confidence interval (CI): 0.982-1.823], as well as being 1.3 times more likely to have at least two symptoms in the 12 months prior to the study ( $OR_{\text{adjust}}$  1.307; 95% CI: 0.955-1.788).

With statistically significant differences, the results also indicate that reporting a history of wheezing ( $OR_{\text{adjust}}$  1.585; 95% CI: 1.143-2.199) and rash with associated itching ( $OR_{\text{adjust}}$  1.459; 95% CI: 1.026-2.076) tends to occur more in overweight children. With a greater degree of uncertainty, however, there is a greater trend in the chance of a history of eczema in overweight children compared to those who are not overweight ( $OR_{\text{adjust}}$  1.353; 95% CI: 0.964-1.898).

### *Factors related to the first 1100 days of life:*

Results with statistical evidence were not observed when the nutritional factors of the first 1100 days of life were analyzed, except for breastfeeding ( $p=0.036$ ), whose children who were not breastfed are less likely to have a reported asthma diagnosis (OR=0.417; CI 95 % 0.179-0.968).

However, estimated ORs indicated trends of greater odds of asthma, either in children of low birth weight (OR=1.099; 95% CI 0.375-3.222) and pre-obesity (OR=1.597, 95% CI 0.887-2.875) mothers when becoming pregnant compared with those who were normal weight. Also, trends of greater odds of asthma were observed in children exclusively breastfed for 3 and 6 months (OR= 1.006; 95%CI 0.641-1.577 & OR=1.156; 95%CI 0.708-1.887) compared to those who breastfed for a shorter period.

In the case of rhinitis, there are more chances of diagnosis reported in children whose mothers became pregnant with low birth weight (OR= 1.004; 95%CI: 0.433-2.329) and pre-obesity (OR=1.190; 95%CI: 0.731-1.940), as well as in children who were born with low birth weight (OR=1.153; 95%CI: 0.671-1.980), and in those who were exclusively breastfed for six months (OR=1.105; 95% CI: 0.764-1.597).

For eczema, there tends to be a greater chance of diagnosis in children whose mothers were in any of the categories of maternal nutritional deviation in early pregnancy (Low weight: OR=1.395 95%CI: 0.696-2.796); Pre-obesity: OR=1.101; IC95% 0.634-1.579; Obesity: OR=1.856; 95%CI: 0.966-3.567). Also, a higher chance of diagnosis in children who were exclusively breastfed for three and six months (OR=1.977; 95%CI:0.794-1.460 & OR=1.053; 95%CI: 0.751 - 1,478).

Regarding food allergy, there is a lower trend in the odds of diagnosis in the group of children born with low birth weight (OR=0.874; 95%CI: 0.425-1.798) compared to those born with healthy weight and tending to be less likely in children who were not breastfed (OR= 0.638; 95%CI: 0.303-1.345) compared to those who were breastfed at some point.

**Discussion:** The results indicated stronger scientific evidence and statistical robustness for the association between childhood overweight and allergic symptoms. In this first part of the work, the information provided in the questionnaire is more recent and, therefore easier for parents to remember and report. In addition, data on nutritional status were collected and measured rigorously according to COSI criteria by trained examiners, which gives enormous reliability to the results obtained. When analyzing the factors inherent to the first 1100 days of a child's life, parents are more susceptible to memory bias due to the lag time of about eight years between the events and participation in the study. So, the methodology applied has its limitations in assessing the existence of associations, producing quite controversial results, namely regarding breastfeeding.

**Conclusion:** Excess weight in childhood negatively influences symptoms related to allergic disease and increases the chances of having at least one AD diagnosed in childhood. The need to prevent and control these diseases in childhood contributes to sustaining food education programs to prevent overweight in children. They call for the need to start this work earlier, with pregnancy being a period of opportunity for changes in habits that will influence babies' future health.

**Keywords:** Childhood; Allergic diseases; Nutritional status; First 1100 days of life

## LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

AA – Alergia Alimentar

ARS - Administrações Regionais de Saúde

CAML- Comissão de ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa

CEIDSS - Centro de estudos e investigação em dinâmicas sociais e saúde

COSI – Childhood Obesity Surveillance Initiative

DGE – Direção Geral da Educação

DGS- Direção-Geral da Saúde

DI – Doenças imunoalérgicas

DP- Desvio padrão

EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology

IC – Intervalo de Confiança

IMC – Índice de Massa Corporal

INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LVT- Lisboa e Vale do Tejo

OMS- Organização Mundial de Saúde

OR – Odds Ratio

## LISTA DE TABELAS

### PARTE I

Tabela 1 - Caracterização da população em estudo .....	22
Tabela 2- Relação entre o excesso de peso infantil e o diagnóstico reportado, sintomatologia nos últimos 12 meses e histórico de sintomas relacionados com as doenças imunoalérgicas (asma, rinite, eczema e alergia alimentar .....	24

---

### Parte II

Tabela 1 - Caracterização da população através da descrição e frequência das variáveis independentes.....	42
Tabela 2 - Caracterização da população em relação aos fatores dos primeiros 1100 dias de vida em análise através da descrição e frequência das variáveis independentes.....	43
Tabela 3 - Prevalência de asma, rinite, eczema e alergia alimentar diagnosticada (variáveis dependentes).....	44
Tabela 4 - Análise bivariada das variáveis de caracterização da amostra e os fatores dos primeiros 1100 dias de vida e sua associação com o diagnóstico de Asma, Rinite, Eczema e Alergia alimentar.....	45
Tabela 5- Regressão logística binária para cálculo do risco entre os fatores relacionados com os primeiros 1100 dias de vida e o diagnóstico de asma, rinite, eczema e alergia alimentar.....	46

## LISTA DE FIGURAS

### PARTE I

Figura 1. Diagrama amostral ..... 19

### PARTE II

Figura 2. Diagrama amostral ..... 39

# ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	5
RESUMO .....	6
ABSTRACT .....	8
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS .....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
INTRODUÇÃO GERAL .....	14
<b>Parte I: Artigo 1 “Excesso de peso na infância e a sua relação com as doenças imunoalérgicas” .....</b>	<b>16</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>16</b>
<i>Asma e estado nutricional</i> .....	16
<i>Rinite alérgica e estado nutricional</i> .....	17
<i>Eczema e estado nutricional</i> .....	17
<i>Alergias alimentares e estado nutricional</i> .....	18
<b>Métodos .....</b>	<b>19</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>22</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>25</b>
<b>Pontos fortes e limitações do estudo .....</b>	<b>28</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>29</b>
<b>Referências Bibliográficasl .....</b>	<b>30</b>
<b>PARTE II- Artigo 2: Relação entre fatores nutricionais dos primeiros 1100 dias de vida e o diagnóstico de asma, rinite, eczema e alergia alimentar na infância .....</b>	<b>35</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>35</b>
Fatores nutricionais pré-natais .....	35
Fatores nutricionais perinatais.....	37
Fatores pós-natais .....	37
<b>Objetivo .....</b>	<b>38</b>
<b>Métodos.....</b>	<b>39</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>42</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>47</b>
<b>Pontos Fortes e limitações do estudo.....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>52</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>53</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS.....</b>	<b>58</b>

## INTRODUÇÃO GERAL

As doenças imunoalérgicas são comuns na infância e têm grande impacto na morbilidade e qualidade de vida das crianças (1). Nas últimas décadas, tem-se observado um aumento drástico na sua prevalência (2,3), especificamente no que diz respeito à asma, eczema, e por último, as alergias alimentares, para as quais o aumento da prevalência tem sido mais acentuado nos últimos 10-15 anos (4).

Estas doenças impactam negativamente a economia do país, por frequentemente levarem ao absentismo laboral dos cuidadores, a episódios de internamento e a idas frequentes aos serviços de saúde. No primeiro estudo em Portugal sobre os custos da asma na infância, estimou-se que o gasto rondava os 929,35€ por criança com asma controlada por ano, o que correspondia a 0,91% das despesas de saúde portuguesas em 2010 (5).

Na infância, a asma é a doença crónica que mais frequentemente motiva idas ao Serviço de Urgência, e em Portugal, um terço das crianças com asma é internada pelo menos uma vez na vida por agudização da doença. Por ano, cada criança com asma recorre ao Serviço de Urgência em média, uma a duas vezes por ano e falta à escola seis dias por ano (6).

Por este motivo, um melhor controlo e prevenção deste grupo de doenças desde tenra idade, contribuirá para aumentar a qualidade de vida da população infantil, com a redução na utilização aguda dos serviços de saúde, pelo que todas as estratégias de prevenção e controlo deverão ser consideradas prioritárias.

Ao mesmo tempo, o excesso de peso infantil, especialmente a obesidade, tem estado também entre as doenças mais prevalentes na infância (7). Em ambas as condições de saúde, este aumento não se deve exclusivamente à genética, mas resulta de uma interação de múltiplos fatores, nomeadamente, ambientais e relacionados com os estilos de vida (8,9), o que remete para a possibilidade de associação entre estas doenças (10–14).

O excesso de peso infantil pode levar ao agravamento de algumas doenças imunoalérgicas presentes na infância (15), e essa relação tem sido muito estudada principalmente no que diz respeito ao controlo da asma infantil (10,16,17). Vários estudos têm indicado uma relação entre a obesidade e exacerbações mais severas de asma (18), bem como uma pior resposta a corticosteroides inalados (17). Já para outras doenças imunoalérgicas como a rinite (19), dermatite atópica ou eczema atópico (20,21), os dados acerca da associação com a obesidade tem demonstrado mais inconsistência.

A obesidade está associada a um processo de inflamação crónica, comumente conhecido como inflamação metabólica onde as adipocinas como a leptina, resistina e visfatina, produzidas pelas células adiposas, estão envolvidas (22,23). Estudos recentes mostram que a formação destas hormonas desencadeia inúmeras irregularidades metabólicas e modula a resposta imunológica (15,24–26).

Os sistemas imunitário e metabólico estão, portanto, intimamente interligados (15). O elevado aporte energético que os indivíduos com obesidade apresentam, é identificado por recetores fisiológicos é reconhecido como uma “ameaça” biológica, desencadeando uma resposta de stress (25). O tecido adiposo, composto maioritariamente por adipócitos, requer pré-adipócitos, macrófagos, fibroblastos e células vasculares infamatórias para o seu crescimento. O mecanismo exato de progressão da inflamação é uma área com conhecimento ainda limitado (15).

Para além da nutrição poder atuar na prevenção do excesso de peso infantil, tem também um papel importante numa fase precoce da vida essencial para o bom desenvolvimento do sistema imunitário: Os primeiros 1100 dias de vida, período que vai desde a preconceção aos primeiros 2 anos de vida da criança (27).

Uma alimentação que forneça os nutrientes adequados nos primeiros 1100 dias de vida, e a manutenção de um peso corporal saudável ao longo de todas as fases de crescimento, representam dois importantes fatores para assegurar a saúde desde a infância até à idade adulta (27).

No momento da concepção, destaca-se o papel importante do EN da mulher que reflete a sua saúde, pois as eventuais deficiências nutricionais podem afetar permanentemente os genes do bebé em desenvolvimento (28). Inclusivamente, o EN da mãe no início da gravidez pode ser tão crítico para o crescimento fetal quanto a adequação nutricional durante a gestação (29).

Durante a gravidez, destaca-se a importância de um ganho ponderal saudável que pode refletir a qualidade da alimentação da grávida e os seus hábitos e estilos de vida, que são fatores cruciais que também irão influenciar a saúde futura do bebé em crescimento (27).

O peso ao nascer pode também ser o resultado da alimentação materna durante toda a gravidez, e a evidência sugere haver associação entre a restrição nutricional materna e a incidência de doenças numa altura posterior da vida (30).

Após o nascimento, a amamentação é um fator chave que potencia diversos benefícios em saúde. O leite materno, que deve ser por excelência a primeira fonte de nutrientes para o recém-nascido, é uma solução imunológica complexa, contendo múltiplos compostos essenciais para o crescimento infantil e que estimulam ativamente o sistema imunitário da criança (10). Por isso, o leite materno estimula o funcionamento da função imunitária e em consequência altera a suscetibilidade para as doenças alérgicas (31).

Contudo, os detalhes dessas interações com a amamentação, o sistema imunitário infantil, e a subsequente doença alérgica, são complexos e ainda não estão bem explicados pela ciência (32,33). Muitos estudos têm então sido realizados com o objetivo de avaliar o papel da amamentação no desenvolvimento das doenças alérgicas com alguns resultados inconsistentes. As diferenças metodológicas poderão estar na origem da heterogeneidade entre as conclusões, pois esta relação está dependente de uma combinação de fatores tais como a duração da amamentação, o momento de introdução de alimentos sólidos, práticas culturais e pessoais da população de interesse e definições exatas relativamente às idades para as quais os resultados são apresentados.

Revisões sistemáticas, meta-análises e relatórios recentes têm concluído que são necessários mais estudos no sentido de esclarecer melhor a relação entre alguns fatores inerentes aos primeiros 1100 dias de vida e as doenças alérgicas, principalmente no que diz respeito às alergias alimentares, onde existe maior falta de evidência.

Assim, este trabalho que pretende conhecer mais sobre as doenças imunoalérgicas na população infantil da região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), está dividido em duas partes:

**Parte I:** Analisa a relação do excesso de peso infantil com as doenças imunoalérgicas na infância.

**Parte II:** Explora a relação das DI e sintomatologia relacionada com o histórico dos primeiros 1100 dias de vida das crianças de hoje.

Os resultados encontrados resultaram de um questionário novo e estruturado para recolher a informação sobre Doenças Imunoalérgicas, que foram emparelhados com a informação já recolhida previamente sobre as mesmas crianças na 5ª ronda do estudo COSI Portugal no que respeita ao excesso de peso infantil e sobre os primeiros 1100 dias de vida.

## Parte I: Artigo 1 “Excesso de peso na infância e a sua relação com as doenças imunoalérgicas”

### Introdução

Na infância, a prevalência de obesidade e das doenças imunoalérgicas tem aumentado nas últimas décadas, representando dois grandes desafios para a saúde pública. Em ambas as condições de saúde, este aumento não se associa a causas exclusivamente genéticas mas também a múltiplos fatores, nomeadamente, ambientais e relacionados com os estilos de vida (8,9), o que remete para a possibilidade de associação entre estas doenças (10–14).

A nível mundial, e em apenas 40 anos, o número de crianças em idade escolar e adolescentes com obesidade aumentou de 11 para 124 milhões, estimando-se que 216 milhões apresentavam excesso de peso em 2016 (34). A prevalência mundial de obesidade entre as raparigas aumentou de 0,9% em 1975 para 5,6% em 2016, e de 0,9% para 7,8% nos rapazes. O aumento, apesar de global, verifica-se mais acentuado nos países com rendimentos mais baixos (34).

Na Europa, as tendências nos últimos anos têm demonstrado valores mais estáveis relativamente ao Índice de Massa Corporal (IMC) na infância e adolescência (34), como demonstram também os dados de prevalência de obesidade infantil do estudo *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI) da Organização Mundial de Saúde (OMS) permanecendo, no entanto, elevados e com diferenças relevantes entre países e grupos socioeconómicos (35).

Em Portugal, apesar da recente tendência decrescente do excesso de peso e obesidade infantil observada nos últimos 10 anos, cerca de 29,7% das crianças entre os 6 e 8 anos de idade apresentam excesso de peso, e cerca de 11,9% obesidade (36).

Para além da obesidade, algumas doenças imunoalérgicas como a asma, a rinite alérgica, e o eczema encontram-se entre as doenças mais prevalentes da infância (7), e para as quais também se tem verificado um aumento de casos nas últimas décadas (2,3). Adicionalmente, as alergias alimentares têm também demonstrado uma tendência crescente e preocupante (4), ainda que menos prevalentes do que as doenças imunoalérgicas anteriores.

A relação entre a obesidade infantil e os fatores de risco cardiometabólicos está bem estabelecida na literatura, o que não se verifica para outras comorbilidades, como é o caso das doenças imunoalérgicas enumeradas, cuja relação permanece ainda pouco clara segundo os trabalhos publicados nas últimas décadas (37–41).

Sabe-se que a obesidade está associada a um processo de inflamação crónica de baixa intensidade, conhecido por inflamação metabólica na qual adipocinas tais como a leptina, resistina e visfatina, produzidas pelas células adiposas, estão envolvidas. A formação destas leva a inúmeras irregularidades metabólicas e vai modular a resposta imunológica. Os sistemas imunológico e metabólico estão intimamente relacionados, e o consumo excessivo de alimentos pelos doentes com obesidade é identificado pelos recetores como um evento biológico perigoso e indutor de stress (42).

### *Asma e estado nutricional*

A asma é uma doença respiratória crónica cujos sintomas se caracterizam por sibilância ou pieira, dispneia, tosse e opressão torácica, que se inicia frequentemente na infância mas afeta indivíduos de todas as idades (43). De acordo com os dados fornecidos pela fase III do estudo ISAAC, a prevalência de asma entre as crianças portuguesas dos 6-7 anos rondava os 9,4%, e 28,1% apresentavam ter pieira (44).

Esta doença tem impacto na economia do país, tendo sido estimado, num estudo em 2010, que os custos totais da asma na infância correspondiam a 0,91% das despesas de saúde portuguesas. Os fatores mais importantes que determinam este custo tao elevado são os ataques de asma nos últimos 12 meses e a asma não controlada, pelo que é desejável entender como contribuir para o melhor controlo da doença, com uma conseqüente redução na utilização aguda dos serviços de saúde (5).

A obesidade, incluindo o excesso de peso, é considerada uma comorbilidade relevante nos pacientes com asma que exige atenção. A ligação entre a asma e a obesidade é complexa e envolve diferentes mecanismos patogénicos, especialmente relacionados com o perfil genético, vias imunopatológicas, aspetos psicológicos, desequilíbrios hormonais, alimentação e disbiose (45).

São vários os estudos que têm tentado entender a associação entre a obesidade e a asma(13,14), mas estes mecanismos fisiológicos estão ainda por esclarecer, principalmente nos doentes pediátricos (16). No entanto, existe cada vez mais evidência que a asma está associada com a inflamação do tecido adiposo, característica observada em indivíduos com obesidade (46,47).

Quando uma criança com obesidade desenvolve asma, sabe-se que está mais sujeita a doença severa associada a uma menor qualidade de vida, mais exacerbações e hospitalizações, e uma menor resposta à medicação (48–51).

Sabe-se também que a obesidade causa alterações significativas no funcionamento dos pulmões e tórax com redução da função pulmonar. Este facto altera o padrão respiratório e aumenta a probabilidade de sintomas respiratórios como a pieira, dispneia e ortopneia. A pressão aumentada na zona intra-abdominal e pleural leva a uma redução no volume expiratório de reserva (ERV) e na capacidade funcional residual (FRC) (51).

Para além disso, vários estudos sugerem que a obesidade está relacionada com os sintomas alérgicos ou a níveis de IgE elevados (um marcador de atopia) (52–54). Contudo, outros estudos não demonstraram essa relação (55–58) havendo, portanto, ainda alguma inconsistência em torno da temática.

### *Rinite alérgica e estado nutricional*

A rinite alérgica é a doença imunoalérgica mais frequentemente diagnosticada (24-30%) (42), sendo que, em Portugal, os últimos dados reportaram que cerca de 29,1% das crianças no país sofriam desta condição (44).

Apesar disso, os estudos sobre a associação da rinite com a obesidade têm sido algo escassos nos últimos anos (59), e, os existentes, incluem predominantemente crianças mas com resultados controversos (10,20,52,60–65). Enquanto alguns estudos reportam que nem o excesso de peso nem a obesidade tem associação com sintomas de rinite alérgica nas crianças (63), outros têm mostrado uma associação positiva entre a obesidade e a rinite alérgica tanto nas crianças como em jovens adultos (52,59,64,65). Por outro lado, outros estudos indicam que esta relação tende a ser inversa em crianças (60), ou que não reportam evidência de que a rinite coexiste com a obesidade (19).

### *Eczema e estado nutricional*

A dermatite, mais conhecida como eczema atópico é também uma das patologia mais frequente na infância, que se estima afetar entre 10 e 20% da população pediátrica portuguesa, como indicaram também os resultados do estudo ISAAC (44). Apesar da prevalência elevada nas crianças, esta doença tende em melhorar e até mesmo resolver-se por completo até à adolescência, numa percentagem significativa de doentes.

O eczema e a alergia alimentar surgem muitas vezes em simultâneo, pelo que a evidência tem sugerido que uma barreira cutânea comprometida é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de alergias alimentares no futuro (66,67)

Alguns estudos sugerem que a obesidade aumenta a probabilidade de diagnóstico de eczema (63,68,69), mas a relação é também controversa (40).

### *Alergias alimentares e estado nutricional*

A academia europeia de alergias e imunologia clínica (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* - EAACI) estima que a prevalência de alergia alimentar na europa varie entre 0,1 a 6,0% (70). Em Portugal, as alergias alimentares afetam cerca de 1,4% das crianças entre os 3 e os 11 anos (71).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de alergia alimentar são múltiplos e dependem do contexto, variando desde a predisposição genética, fatores ambientais e extrínsecos que incluem a alimentação, poluição e infeções, e outros fatores intrínsecos como é a microbiota intestinal e o estado inflamatório que desempenham um papel crucial na indução das alterações epigenéticas (72,73).

Alguns estudos têm mostrado um aumento nos níveis de IgE e sensibilidade a alimentos maior entre a categoria de obesidade face à categoria de excesso de peso, indicando uma possível correlação entre o IMC e a predisposição alérgica (12).

Alguns estudos têm ainda destacado a relação entre o gradiente crescente das alergias alimentares com o nível socioeconómico (74,75). Contudo, isto deve-se ao facto de que as famílias com maior poder socioeconómico tendem a ser mais preocupadas no que toca à deteção da alergia alimentar das crianças, pois têm acesso a mais testes, o que contribui para um aumento do diagnóstico deste tipo de alergia infantil em meios mais favorecidos a nível socioeconómico (76).

Assim, é necessário ter em conta, que estamos prestes a atravessar uma nova crise económica resultante da pandemia por COVID-19, o que poderá aumentar os níveis de pobreza e as desigualdades socioeconómicas e impactar a trajetória destas doenças (7).

### *Objetivo*

O objetivo deste primeiro estudo é analisar a ocorrência das doenças imunoalérgicas mais comuns na infância e sintomatologia relacionada, e sua relação com o excesso de peso infantil.

## Métodos – Parte I

### Desenho de estudo

Este estudo de coorte retrospectivo, incidiu sobre uma amostra representativa de crianças do 1º Ciclo do Ensino Básico da região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), que participaram na 5ª e mais recente ronda do estudo de vigilância nutricional infantil – *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI) Portugal 2019, realizada no ano letivo 2018/2019.

### Âmbito do estudo – COSI Portugal

O estudo COSI Portugal é coordenado cientificamente e conduzido pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) em articulação com a Direção-Geral da Saúde (DGS) e implementado a nível regional pelas Administrações Regionais de Saúde (ARS), com o apoio técnico-científico do Centro de estudos e investigação em dinâmicas sociais e saúde (CEIDSS).

Este sistema permite vigiar o estado nutricional infantil em Portugal a cada 2-3 anos e compreende um desenho transversal que analisa uma amostra representativa nacional de crianças inscritas no 1º Ciclo do ensino básico português (77).

O estudo COSI Portugal desenvolveu um protocolo metodológico a partir do protocolo comum europeu da Organização Mundial da Saúde (78,79). A avaliação antropométrica seguiu o protocolo metodológico comum recomendado pela OMS Europa (80).

### Amostra

O processo de amostragem do estudo COSI Portugal foi desenvolvido pelo *Instituto Superiore di Sanità-Itália*, que selecionou uma amostra nacional de 227 escolas do 1º Ciclo do Ensino Básico constituída por 7 amostras representativas de cada região do país. Na região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), participaram na 5ª ronda do COSI 52 escolas que incluíram 113 turmas (57 do 1º ano e 56 do 2º ano), onde foi possível avaliar o estado nutricional de 2046 crianças.

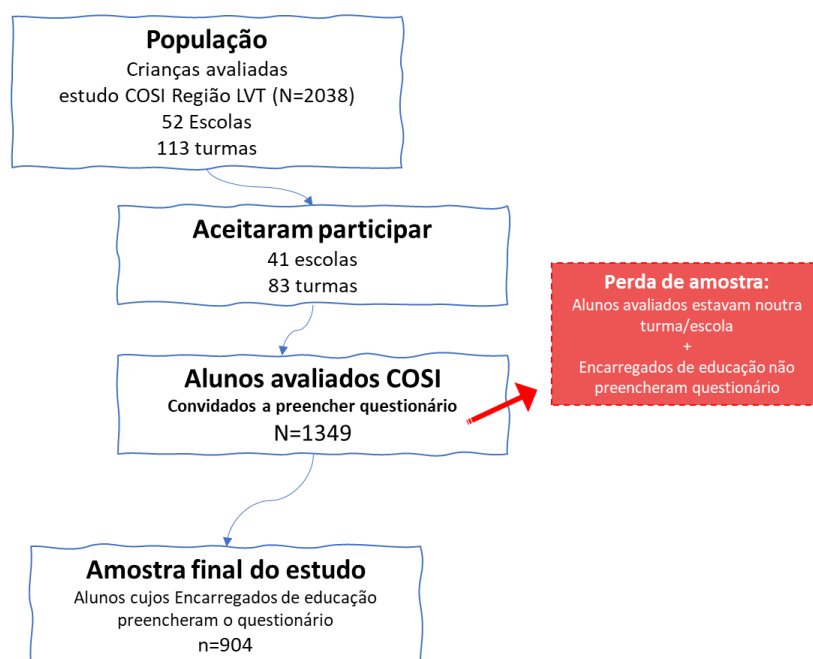


Figura 1. Diagrama amostral

Neste estudo participaram um total de 41 escolas, e 83 turmas, num total de 904 crianças que se encontravam no ano letivo 2020/2021 no 2º e 3º ano de escolaridade, com idades compreendidas entre os 8 e os 12 anos (Figura 1).

Os critérios de inclusão foram estarem inscritas na mesma escola do que no ano letivo 2018/2019 e terem participado na avaliação do estado nutricional na 5ª ronda do estudo COSI. Uma vez que se passaram dois anos após a execução do estudo COSI, a mudança na estrutura das turmas com a saída e entrada de novas crianças representou uma diminuição nas crianças elegíveis para participar no presente estudo como representado no Diagrama Amostral (Figura 1).

As crianças participantes neste estudo foram identificadas através do código COSI Portugal atribuído anteriormente.

#### *Estado nutricional*

O estado nutricional foi classificado de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde de 2007, para facilitar a comparabilidade entre países (81). Os critérios definem: Excesso de peso (pré-obesidade + obesidade) quando o IMC/idade é igual ou superior a +1 desvio padrão (DP) da mediana da referência, equivalente ao percentil (P)85 e coincidente com o Índice de Massa Corporal (IMC) de 25kg/m<sup>2</sup> na idade adulta; Pré-obesidade quando o IMC/idade  $\geq$  +1 DP (P85) e  $<$  +2DP (P97); Obesidade quando o IMC/Idade  $\geq$  +2DP (equivalente ao P97), coincidente aos 19 anos com o IMC = 30 kg/m<sup>2</sup>; Baixo peso através do ponto de corte de IMC/Idade de  $\leq$  -DP (Equivalente ao P3).

#### ***Recolha de dados – Instrumentos e variáveis***

As variáveis relacionadas com as doenças imunoalérgicas e seus sintomas foram recolhidas através de um novo questionário com base no estudo ISAAC, tendo sido usado um conjunto de perguntas validado para essa finalidade e ajustado à faixa etária em estudo (82). Este incluiu todas as questões recomendadas, devidamente traduzidas para a língua portuguesa e destinou-se ao autopreenchimento pelos encarregados de educação das crianças elegíveis.

Os dados foram recolhidos entre novembro de 2020 e maio de 2021. Os questionários foram distribuídos e recolhidos nas escolas e turmas da amostra representativa regional, e também disponibilizados numa plataforma online em alternativa ao preenchimento no questionário papel.

Através do código COSI da criança, os novos dados recolhidos foram emparelhados com os anteriormente recolhidos no ano de 2018/2019 relativos às medições antropométricas para avaliação do estado nutricional.

As variáveis potencialmente confundidoras dos resultados foram também tidas em conta, sendo elas o sexo e a presença de fumadores ativos em casa da criança (sim/não)

#### *Considerações éticas e consentimento*

Para o presente estudo, foi obtida a aprovação pela Comissão de ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML), e da Direção Geral da Educação (DGE) com o registo na plataforma MIME (83). Todos os encarregados de educação das crianças preencheram de

forma privada e voluntária o questionário, e autorizaram o tratamento dos dados fornecidos acerca dos seus educandos através do preenchimento do consentimento informado.

### **Análise estatística**

Foi realizada a análise descritiva das variáveis recolhidas. Foram usadas frequências absolutas ( $n$ ) e percentagens (%) para as variáveis categóricas, e estatísticas descritivas para resumir as variáveis numéricas tendo sido apresentadas como médias e desvio padrão (DP).

Foi também realizada análise bivariada paramétrica e não paramétrica. Para avaliar o pressuposto de normalidade da distribuição das variáveis numéricas foi usado o teste de *Shapiro-Wilks*. A correlação entre variáveis numéricas foi estudada usando o *R de Pearson* ou *Rho de Spearman*. A associação entre variáveis categoriais foi estudada usando o teste do qui-quadrado.

Para comparar as distribuições das variáveis numéricas pelos níveis das variáveis categoriais foram usados os testes *T* e *ANOVA* ou os correspondentes testes *de Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis*. Para analisar a associação entre o excesso de peso infantil e a presença de doenças ou sintomatologia alérgica foi usada a regressão logística binária.

Os possíveis confundidores considerados foram o sexo da criança e a presença de fumadores ativos na casa da criança, que foram usados para ajustar os modelos estatísticos.

Foi genericamente considerado o valor de significância estatística de  $\alpha=5\%$ . Os testes estatísticos foram executados usando o Software estatístico SPSS versão 22 (84).

## Resultados- Parte I

### População em estudo

Entre as 904 crianças incluídas na amostra do estudo verificou-se uma prevalência de 27,4% de excesso de peso, incluindo 9,3% de obesidade, cujas diferenças não se revelaram significativas entre sexos ( $p>0,05$ ). As características antropométricas das crianças participantes, bem como a classificação do seu estado nutricional, por sexo, estão apresentados na tabela 1. Entre as crianças participantes, cerca de 26,7% estão expostas ao tabaco na casa onde vivem a maior parte do tempo.

Tabela 6 - Caracterização da população em estudo

Variáveis	Masculino n=444	Feminino n=460	Total n=904	Valor p
Idade média, DP	9,13 ± 0,729	9,03 ± 0,769	9,08 ± 0,751	0,052
Peso (média), DP	25,09 ± 4,71	24,96 ± 5,52	25,03 ± 5,14	0,739
Altura (média), DP	123,62 ± 6,46	122,35 ± 6,56	122,97 ± 6,54	0,003
Estado nutricional n (%)				
Baixo Peso	9 (60,0)	6 (40,0)	15 (1,7)	
Normoponderal	317 (49,5)	324 (50,5)	641 (70,9)	
Pré-obesidade	79 (48,2)	85 (51,8)	164 (18,1)	0,791
Obesidade	39 (46,4)	45 (53,6)	84 (9,3)	
Excesso de peso	118 (47,6)	130 (52,4)	248 (27,4)	
Mora com fumadores ativos em casa n (%)	117 (26,4)	124 (27,0)	241 (26,7)	0,795

DP: Desvio padrão

### Diagnóstico reportado de doenças Imunoalérgicas

Entre a amostra de crianças participantes 34,4% tem pelo menos uma doença imunoalérgica reportada entre asma, rinite, eczema e alergia alimentar (Tab.2). O diagnóstico de eczema foi o mais reportado (20,0%), seguido da rinite (14,9%), asma (7,9%) e alergia alimentar (7,1%) (Tab.2).

Pode verificar-se ainda na tabela 2, que a frequência de asma (8,5% vs 7,6%), rinite (15,3% vs 14,8%), eczema (23,4% vs 18,8%) e alergia alimentar (8,1% vs 6,7%) foi superior nas crianças com excesso de peso face às crianças que não apresentavam excesso de peso no estudo COSI Portugal. Contudo, não foi possível provar que as diferenças são estatisticamente significativas entre os 2 grupos em estudo ( $p>0,05$ ).

Cerca de 38,7% das crianças com excesso de peso, e 32,8% do grupo sem excesso de peso, tem pelo menos uma destas doenças, como descrito na tabela 2. Após ajustar para o sexo e presença de fumadores ativos em casa da criança, verificou-se que as crianças com excesso de peso tendem a ter mais chances de reportar pelo menos 1 doença imunoalérgica face às restantes ( $OR_{ajust}$  1,338; 95% IC: 0,982-1,823). A associação revelou-se mais forte após controlo do efeito das variáveis sexo e fumadores ativos em casa ( $p=0,094$  vs  $p=0,065$ ).

As chances de ter diagnóstico reportado de asma e de eczema tenderam a ser maiores no contexto de excesso de peso infantil ( $OR=1,703$ ;  $OR=1,139$ ), contudo, os resultados não permitem concluir esta associação com significância estatística ( $p>0,05$ ).

### **Sintomas nos últimos 12 meses**

Os sintomas relacionados com doenças imunoalérgicas reportados pelos EE nos 12 meses que antecederam o questionário do estudo, estão descritos na tabela 2. Os sintomas mais frequentemente reportados foram os problemas nasais/espirros/corrimento (29,9%), a tosse seca noturna (20,1%) e a comichão nasal (20,0%).

Cerca de 32,5% das crianças participantes tiveram pelo menos 2 sintomas dos enumerados, sendo maior a frequência entre o grupo de crianças com excesso de peso (36,3% vs 31,1%). Após retirar o efeito do sexo e da presença de fumadores em casa, as diferenças são mais relevantes do ponto de vista estatístico ( $p=0,137$  vs  $p=0,094$ ), cujo grupo de crianças com excesso de peso tende em apresentar maiores chances de ter tido pelo menos 2 sintomas nos 12 meses anteriores ao estudo face ao grupo de crianças que não apresentava excesso de peso ( $OR_{ajust} 1,307$ ; 95% IC: 0,955-1,788).

O grupo de crianças com excesso de peso tende a ter maiores chances de apresentar sintomas como a pieira após atividade física ( $OR_{ajust} 1,594$ ; 95% IC 0,826-3,075), comichão nasal ( $OR_{ajust} 1,563$ ; 95% IC 0,855-2,858), comichão e lacrimejar nos olhos ( $OR_{ajust} 1,238$ ; 95% IC 0,720-2,131), e Erupção cutânea com comichão ( $OR_{ajust} 1,072$ ; 95% IC 0,569-2,022).

### **Histórico de sintomas**

A sintomatologia relacionada com as doenças imunoalérgicas, que tenha ocorrido pelo menos uma vez na vida da criança está descrita na tabela 2.

Cerca de 37,6% dos EE reportaram que a sua criança já teve problemas nasais/espirros/corrimento, 26,2% reportou histórico de pieira, seguido de 24,0% de crianças que já tiveram eczema, 20,8% a apresentar histórico de erupção cutânea com comichão, 18,7% com rinite, e por fim 9,1% reportaram que a sua criança já teve asma e episódio de alergia alimentar.

Exceto para o histórico de episódio de alergia alimentar, a frequência do histórico de sintomas reportado foi maior no grupo de crianças com excesso de peso (Pieira: 32,7% vs 23,8%; Asma: 9,7% vs 8,8%; Problemas nasais/espirros/corrimento: 40,3% vs 36,6%; rinite: 20,6% vs 18,0%; Erupção cutânea com comichão: 25,8% vs 18,9%; Eczema: 27,8% vs 22,6%; Alergia alimentar: 8,9% vs 9,3%).

Todas as estimativas de OR, apontam no sentido de maior associação entre o excesso de peso infantil com o histórico de sintomas imunoalérgicos. Com diferenças estatisticamente significativas, os resultados indicam que apresentar histórico de pieira ( $OR_{ajust.} 1,585$ ; 95% IC: 1,143-2,199) e de erupção cutânea com comichão associada ( $OR_{ajust.} 1,459$ ; 95%IC: 1,026-2,076) tende a ser mais provável nas crianças com excesso de peso. Com menos poder estatístico, destaca-se que tende a existir maior chance de reportar histórico de eczema entre o grupo de crianças com excesso de peso relativamente às que não apresentam excesso de peso ( $OR_{ajust} 1,353$ ; 95%IC: 0,964-1,898).

Tabela 7- Relação entre o excesso de peso infantil e o diagnóstico reportado, sintomatologia nos últimos 12 meses e histórico de sintomas relacionados com as doenças imunológicas (asma, rinite, eczema e alergia alimentar)

Variáveis	Com excesso peso n (%)	Sem excesso peso n (%) **	Total n (%)	p	OR (95% IC)	OR ajustado* (95% IC)	p
	248 (27,4)	656 (72,6)	904 (100)				
<b>Diagnóstico reportado</b>							
Asma	21 (8,5)	50 (7,6)	71 (7,9)	0,787	1,260 (0,235-6,757)	1,703 (0,292-9,921)	0,554
Rinite	38 (15,3)	97 (14,8)	135 (14,9)	0,216	0,616 (0,286-1,327)	0,642 (0,290-1,420)	0,273
Ecema	58 (23,4)	123 (18,8)	181 (20,0)	0,686	1,179 (0,531-2,616)	1,139 (0,509-2,547)	0,751
Alergia alimentar	20 (8,1)	44 (6,7)	64 (7,1)	0,206	0,531 (0,199-1,415)	0,527 (0,190-1,461)	0,218
Pelo menos 1 doença	96 (38,7)	215 (32,8)	311 (34,4)	0,094	1,295 (0,957-1,754)	1,338 (0,982-1,823)	0,065
<b>Sintomas últimos 12 meses</b>							
Teve pieira	17 (6,9)	39 (6,0)	56 (6,2)	0,524	0,810 (0,425-1,546)	0,881 (0,453-1,713)	0,709
Usou medicamento oral para asma	16 (6,5)	40 (6,1)	56 (6,2)	0,670	0,800 (0,286-2,236)	0,851 (0,269-2,693)	0,783
Usou inalador para a asma	13 (5,2)	38 (5,8)	51 (5,6)	0,394	0,650 (0,241-1,752)	0,747 (0,247-2,266)	0,607
Pieira após atividade física	15 (6,0)	28 (4,3)	43 (4,8)	0,243	1,469 (0,770-2,800)	1,594 (0,826-3,075)	0,164
Problemas nasais/espirros/corrimento	78 (31,5)	192 (29,3)	270 (29,9)	0,627	0,868 (0,491-1,536)	0,983 (0,543-1,778)	0,954
Comichão nasal	56 (22,6)	125 (19,1)	181 (20,0)	0,230	1,429 (0,798-2,560)	1,563 (0,855-2,858)	0,147
Comichão olhos e lacrimejar	36 (14,5)	80 (12,2)	116 (12,8)	0,533	1,183 (0,698-2,004)	1,238 (0,720-2,131)	0,441
Tosse seca noturna	46 (18,6)	136 (18,8)	182 (20,1)	0,513	0,883 (0,609-1,282)	0,891 (0,609-1,304)	0,891
Erupção cutânea com comichão	40 (16,1)	77 (11,7)	117 (12,9)	0,852	1,062 (0,566-1,990)	1,072 (0,569-2,022)	0,829
Pelo menos 2 sintomas	90 (36,3)	204 (31,1)	294 (32,5)	0,137	1,262 (0,928-1,716)	1,307 (0,955-1,788)	0,094
<b>Histórico de sintomas</b>							
Pieira	81 (32,7)	156 (23,8)	237 (26,2)	<b>0,007</b>	1,561 (1,132-2,152)	1,585 (1,143-2,199)	<b>0,006</b>
Asma	24 (9,7)	58 (8,8)	82 (9,1)	0,663	1,118 (0,678-1,843)	1,162 (0,694-1,946)	0,567
Problemas nasais/espirros/corrimento	100 (40,3)	240 (36,6)	340 (37,6)	0,239	1,198 (0,887-1,618)	1,189 (0,874-1,618)	0,270
Rinite	51 (20,6)	118 (18,0)	169 (18,7)	0,345	1,194 (0,827-1,724)	1,255 (0,865-1,820)	0,231
Erupção cutânea com comichão	64 (25,8)	124 (18,9)	188 (20,8)	<b>0,020</b>	1,508 (1,067-2,132)	1,459 (1,026-2,076)	<b>0,035</b>
Ecema	69 (27,8)	148 (22,6)	217 (24,0)	0,115	1,307 (0,937-1,823)	1,353 (0,964-1,898)	0,080
Episódio alergia alimentar	22 (8,9)	61 (9,3)	83 (9,1)	0,902	1,033 (0,619-1,723)	1,046 (0,625-1,750)	0,864

\*Odds Ratio ajustado para o sexo e fumadores ativos em casa

\*\* Categoria de referência para OR

## Discussão -Parte I

Este estudo é o primeiro a fornecer dados sobre a interação do excesso de peso infantil com as doenças imunoalérgicas em crianças portuguesas em idade escolar no âmbito do estudo COSI-Portugal. Neste grupo etário, os estilos de vida começam a ter impacto relevante no risco de excesso de peso e obesidade infantil, que por sua vez, podem desencadear comorbilidades agravando a qualidade de vida das crianças (85). É por isso, fulcral, investir em ampliar o conhecimento em torno das consequências do excesso peso na saúde, que irão sustentar e reforçar as medidas para travar a progressão da problemática.

Os dados deste estudo demonstram que a prevalência de excesso de peso na infância na amostra de crianças participantes (n=904) foi de 27,4%, valor que se aproxima da prevalência encontrada no estudo COSI para a região de Lisboa e Vale do Tejo (29,4%) na qual foram incluídas 2002 crianças (36).

Quanto à prevalência estimada através do diagnóstico reportado das doenças imunoalérgicas entre o grupo de crianças analisado, registou-se que 34,4% das crianças sofrem de pelo menos uma doença alérgica, consistentemente com uma coorte na Suécia que registou o valor de 33,0% (86).

Verificou-se que para o eczema há uma prevalência reportada de 20,0%, idêntica à do estudo ISAAC que estimou afetar entre 10-20% de crianças no país (44), seguida da rinite com 14,9%, valor inferior ao estimado pelos últimos dados portugueses de cerca de 29,0% (44). Esta discrepância, deve-se ao facto de ser uma condição subdiagnosticada pelas famílias, uma vez que para esta análise se consideraram apenas os diagnósticos confirmados pelo médico e não a sintomatologia reportada. Se analisarmos os sintomas associados à rinite alérgica, verifica-se, contudo, que 29,0% dos encarregados de educação reportam que a sua criança teve comichão nasal, e 29,9% indicam problemas nasais, espirros ou corrimento nos últimos 12 meses.

No caso da asma 7,9% dos pais reportam que a sua criança sofre da condição com diagnóstico clínico confirmado, à semelhança dos dados fornecidos pelo último estudo ISAAC que indicava 9,4% de prevalência de asma entre as crianças portuguesas (44). Ainda no estudo ISAAC, 28,1% das crianças portuguesas apresentavam pieira (44), e, através dos dados recolhidos no presente trabalho, sabe-se que 26,2% das crianças da amostra já tiveram pieira alguma vez na vida.

Em relação à alergia alimentar, 7,1% dos pais reportaram este diagnóstico, enquanto os dados reportados por Jorge *et al* em 2017, indicam uma prevalência estimada de 1,4% em Portugal, com confirmação através de parâmetros clínicos (71). No caso deste tipo de alergia, a elevada prevalência reportada pode ser explicada pelo facto dos pais tenderem a confundir alergia alimentar com intolerância alimentar (87), o que leva a um aumento de casos reportados no questionário usado.

A evidência sobre a interação entre o excesso de peso e as alergias, permite reforçar a necessidade acompanhamento nutricional na área das doenças imunoalérgicas, como meio de prevenção destas e melhoria da qualidade de vida das crianças, uma vez que vários estudos apontam para que, além de maior risco de desenvolver doenças como a asma, há ainda mais exacerbações da doença que requerem internamento ou terapêutica agressiva, quando coexistem com a obesidade (88).

Os dados do presente trabalho indicam que as crianças com excesso de peso tendem a ter maior chance de diagnóstico reportado de asma (OR 1,703; IC95% 0,292-9,921) e de eczema (OR 1,139; IC 95% 0,509-2,547) apesar das diferenças não se revelarem estatisticamente significativas tal como os dados reportados no estudo de *Romieu et al* (89). É de realçar também a associação entre o excesso de peso e as chances de reportar pelo menos uma doença imunoalérgica (OR 1,338; IC95% 0,982-1,823;  $p=0,065$ ), o que nos dá algumas pistas sobre esta relação apesar das limitações metodológicas do estudo.

Esta relação entre o excesso de peso e as doenças imunoalérgicas foi também evidenciada pela recente revisão sistemática e meta-análise de *Malden et al*, embora os autores se tenham debruçado sobre a categoria obesidade (59), o que não foi possível no presente estudo dada a limitação da dimensão desta amostra. Por outro lado, o mesmo trabalho não encontrou evidência consistente sobre a relação da obesidade com o eczema e a rinite alérgica pois existe um número mais reduzido de estudos em torno destas patologias, mas incluiu um estudo caso-controlo cuja obesidade classificada com os critérios da OMS, aumentou o risco de eczema em crianças com 7 anos (OR 2.00; IC95% 1.22–3.26) (69). Uma meta-análise mais antiga que incluiu 6 estudos longitudinais, também já tinha encontrado que o risco de asma aumenta em 35%, nas crianças com obesidade ou excesso de peso (90).

Não obstante, os dados do presente estudo apontam para que crianças com excesso de peso tendem a ter menos risco de serem diagnosticados com rinite alérgica, como encontrado pelo estudo de *Raj et al* em 2014 (91), e de ter alergia alimentar, sabendo contudo, que a prevalência de diagnóstico está sobrerreportada, e que os resultados do presente estudo apresentam algum grau de incerteza ( $p>0,05$ ).

As crianças que foram classificadas como tendo excesso de peso na 5ª ronda do estudo COSI-Portugal apresentaram maior chance de ter pelo menos 2 sintomas relacionados com as doenças imunoalérgicas nos 12 meses que antecederam a recolha destes dados (OR 1,307; IC95% 0,955-1,788). Isto leva-nos a refletir e a concluir que a sintomatologia reportada nesses 12 meses anteriores, corresponde ao período que coincidiu com o confinamento por causa da pandemia por COVID-19. Nesse período, suspeita-se que o estado nutricional medido no estudo COSI em 2019 se poderá ter agravado com a deterioração dos hábitos alimentares e aumento do sedentarismo que se verificaram nas crianças portuguesas (92), o que pode ter consequentemente agravado a manifestação deste tipo de sintomatologia.

Entre os sintomas mais prevalentes dos 12 meses anteriores à realização do estudo, coincidentes com o período do primeiro confinamento devido à pandemia por COVID-19, em que as crianças ficaram mais confinadas à sua habitação, e com períodos longos de interrupção de atividades letivas presenciais, destacam-se os problemas nasais como espirros ou corrimento (29,9%), a comichão nasal (20,0%) e a tosse noturna (20,1%).

Entre as questões do estudo sobre o histórico de sintomas relacionadas com as doenças imunoalérgicas durante a vida da criança, destaca-se com significado estatisticamente significativo ( $p<0,05$ ), que as crianças que apresentavam excesso de peso têm maior risco de apresentar histórico de pieira (OR 1,585; IC95% 1,143-2,199) e erupção cutânea com comichão (OR 1,459; IC95% 1,026-2,076). No entanto, não é possível afirmar a relação de causalidade pois os sintomas e doenças imunoalérgicas poderiam existir antes do diagnóstico do excesso de peso, facto que este estudo não permite aferir pelo seu desenho retrospectivo e características metodológicas.

Um estudo de coorte publicado em 2017, reportou que a asma precede a obesidade, mesmo após o controlo para o uso de glucocorticoides, verificando que as crianças com asma têm risco aumentado de virem a ter obesidade em comparação com as crianças sem asma (RR: 1.51; 95% IC95% 1.08–2.10 (93). Esta relação pode de facto ser explicada em ambas as direções por motivos fisiológicos e comportamentais. Antes demais, a obesidade leva a uma redução no volume pulmonar, inflamação sistêmica de baixo grau e alterações hormonais relacionadas com o tecido adiposo que promovem o aparecimento de asma (94). Por outro lado, crianças com peso normal e asma podem estar sujeitas a um risco maior de ter excesso de peso devido à tendência que se observa nas crianças asmáticas, em evitar atividade física moderada a vigorosa (95,96), que se sabe ser um importante fator contra o ganho de peso excessivo (97). Para além disso, a medicação para a asma como os glucocorticosteróides, teoricamente promovem o aumento de peso por aumentarem o metabolismo lipídico e o armazenamento (93).

Seria, portanto, benéfico para intervenções de tratamento da obesidade comportamental e ambiental para incluir a medição da morbidade como um resultado nas avaliações, para determinar se as reduções no status de peso também são acompanhadas por melhorias nos sintomas e manifestações agudas da doença.

O potencial da obesidade causar danos na saúde desde idades precoces é evidente, e os esforços para prevenir a obesidade nos primeiros anos podem, por sua vez, aliviar o fardo para a saúde de condições associadas ao excesso de peso na infância

Interessa também com este trabalho sustentar o investimento económico em programas de promoção da saúde locais, que não só previnam esta problemática com consequências bem conhecidas a nível das doenças cardiometabólicas, mas também nas doenças imunoalérgicas que representam uma grande despesa em saúde para o país. Alcançar um melhor controlo deste grupo de doenças, leva a minimizar o recurso a medicação e episódios de agudização que levam muitas vezes ao recurso aos serviços de saúde, inclusivamente internamentos.

## Pontos fortes e limitações do estudo – Parte I

Os pontos fortes desta pesquisa são o facto de decorrer em meio escolar no âmbito da amostra de escolas e crianças do estudo COSI, que implementa uma metodologia de procedimentos de medição antropométrica standardizados, que permitiu recolher e estudar a variável de estado nutricional com fiabilidade.

As limitações do presente estudo relacionam-se com a metodologia de coorte-retrospectivo cujo viés de memória poderá estar implícito e o facto dos dados sobre sintomas e diagnóstico serem reportados e não dados clínicos que indiquem a intensidade e ou gravidade das patologias estudadas. Para além disso, estudos longitudinais ou coorte prospetiva poderão ser os mais indicados para analisar a relação de causalidade entre o excesso de peso e as doenças imunoalérgicas.

Para além disso, o uso do IMC por si só como indicador de excesso de peso infantil poderá não ser o ideal para medir excesso de gordura corporal. O uso de métodos de avaliação de composição corporal como a bio impedância daria informação mais precisa sobre o excesso de gordura corporal das crianças (98). Outras técnicas que poderiam ser indicadas para o objetivo em estudo são a medição das pregas adiposas e o perímetro abdominal para avaliar a distribuição de gordura corporal (99), metodologias que têm sido utilizadas em vários estudos prospetivos nos últimos anos (100–102).

## Conclusão – Parte I

As crianças com excesso de peso mostraram ter tido mais frequentemente episódios de pieira e erupção cutânea com comichão em comparação com as que não têm excesso de peso.

Estes dados contribuem para a necessidade de apostar nos programas e estratégias de prevenção do excesso de peso infantil, para ajudar na diminuição da tendência de episódios de sintomatologia e incidência de doenças imunoalérgicas na infância e contribuir para travar a crescente prevalência destas doenças que limitam a qualidade de vida das crianças e posteriormente, dos adultos.

É necessário continuar a investir em mais estudos com outras metodologias, para continuar a reunir evidência que suporta a implementação das estratégias de prevenção e inclusão da nutrição nas equipas multidisciplinares de seguimento e gestão destas doenças.

## Referências Bibliográficas – Parte I

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: A major global health concern. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012.
2. Asher M, Montefort S, Bjorksten B, Lai C, Strachan D, Weiland S, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. *Lancet*. 2006.
3. Pawankar R, Canonica GW, Lockey RF, Holgate ST (Editors). *White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary*. World Allergy Organ J. 2011.
4. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011.
5. Ferreira de Magalhães M, Amaral R, Pereira AM, Sá-Sousa A, Azevedo I, Azevedo LF, et al. Cost of asthma in children: A nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(7):683–91.
6. Almeida AB de, Almeida MM de, Loureiro C, Fonseca JA, Azevedo LF, Sousa AS, et al. Sumário do inquérito nacional de controlo da asma. *Direcção Geral de Saúde*. 2010;l:1–13.
7. Carrilero N, Dalmau-Bueno A, García-Altés A. Socioeconomic inequalities in 29 childhood diseases: evidence from a 1,500,000 children population retrospective study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1–14.
8. Hruby A, Manson JAE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and consequences of obesity. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1656–62.
9. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2017;92(2):251–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
10. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: The National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*. 2001;56(11).
11. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6).
12. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Asthma*. 2010;47(7).
13. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4 • Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63(11):1018–23.
14. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*. 2006;91(4).
15. Kalicki B, Lipińska-Opałka A, Kowalczyk K, Mycroft K, Królikowska J, Rustecka A, et al. Excessive Body Weight and Immunological Response in Children with Allergic Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1211(2016):77–87.
16. Hay C, Henrickson SE. The impact of obesity on immune function in pediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(2).
17. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;
18. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, De Boer A, Lang JE, Kattan M, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: A meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;
19. Han YY, Forno E, Gogna M, Celedón JC. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;
20. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Furmańczyk K, et al. Obesity - A risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public Health Nutr*. 2015;18(3):530–6.
21. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;
22. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E, et al. Increased T-helper interferon- $\gamma$ -secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5).
23. Fantuzzi G. Adipose Tissue in the Regulation of Inflammation. *Immunol Endocr Metab Agents Med*

- Chem. 2008;7(2).
24. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2012;4(2).
  25. Góralaska M, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M. Immunological mechanisms involved in obesity and their role in metabolic syndrome. Vol. 69, *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej* (Online). 2015.
  26. Chen YP, Zhang JH, Li CQ, Sun QX, Jiang XH. Obesity enhances Th2 inflammatory response via natural killer T cells in a murine model of allergic asthma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):15403–12.
  27. Sullivan LM, Brumfield C. The First 1,000 Days: Nourishing America's Future [Internet]. Washington, D.C; 2016. Available from: <https://thousanddays.org/wp-content/uploads/1000Days-NourishingAmericasFuture-Report-FINAL-WEBVERSION-SINGLES.pdf>
  28. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun.* 2014;5.
  29. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. Vol. 134, *Journal of Nutrition.* 2004.
  30. Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Ravelli ACJ, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: An overview. Vol. 4, *Twin Research.* 2001.
  31. U. H, M. K, K. L, E. I. Breast milk - Immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol Suppl.* 2001;
  32. Saarinen UM, Backman A, Kajosaari M, Siimes MA. PROLONGED BREAST-FEEDING AS PROPHYLAXIS FOR ATOPIC DISEASE. *Lancet.* 1979;
  33. Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics.* 2006.
  34. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–42.
  35. Buoncristiano M, Spinelli A, Williams J, Nardone P, Rito AI, García-Solano M, et al. Childhood overweight and obesity in Europe: Changes from 2007 to 2017. *Obes Rev.* 2021;(February):1–11.
  36. Rito A, Mendes S, Baleia J, Gregório MJ. Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI Portugal:2019 [Internet]. Lisboa: INSA, IP; 2021. Available from: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/7783/1/COSI\\_Portugal\\_2019\\_out2021.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/7783/1/COSI_Portugal_2019_out2021.pdf)
  37. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Antonogeorgos G, et al. Childhood Overweight/Obesity and Asthma: Is There a Link? A Systematic Review of Recent Epidemiologic Evidence. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(1).
  38. Noal RB, Menezes AMB, Macedo SEC, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: A systematic review. Vol. 12, *Obesity Reviews.* 2011.
  39. 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(6).
  40. Skinner AC, Perrin EM, Steiner MJ. Healthy for now? A cross-sectional study of the comorbidities in obese preschool children in the United States. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(7).
  41. Lei Y, Yang H, Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy.* 2016;6(2):101–4.
  42. Kalicki B, Lipińska-Opałka A, Kowalczyk K, Mycroft K, Królikowska J, Rustecka A, et al. Excessive body weight and immunological response in children with allergic diseases. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019.
  43. Alves-Correia M, Sernedo F, Cosme J, Regateiro F, Martins P, Santa C, et al. Campanha “Vencer a asma 2017”: Um rastreio em 8 cidades portuguesas. *Rev Port Imunoalergologia.* 2018;26(1):97–108.
  44. Pinto JR. ISAAC (international study of asthma and allergies in childhood) 20 anos em Portugal. *Acta Pediátrica Port.* 2011;42(5):S28–48.
  45. Di Palma E, Filice E, Cavallo A, Caffarelli C, Maltoni G, Miniaci A, et al. Childhood obesity and respiratory diseases: Which link? *Children.* 2021;8(3).
  46. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, et al. Obesity and asthma: An inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(7).
  47. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. Vol.

- 55, *Pediatric Pulmonology*. 2020.
48. McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, Oh SS, Eng C, Davis A, et al. Obesity and bronchodilator response in black and hispanic children and adolescents with asthma. *Chest*. 2015;147(6).
  49. Borrell LN, Nguyen EA, Roth LA, Oh SS, Tcheurekdjian H, Sen S, et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7).
  50. Lang JE. Obesity and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2019;25(1):34–43. Available from: [https://journals.lww.com/copulmonarymedicine/Abstract/2019/01000/Obesity\\_and\\_childhood\\_asthma.6.aspx](https://journals.lww.com/copulmonarymedicine/Abstract/2019/01000/Obesity_and_childhood_asthma.6.aspx)
  51. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;141(4):1169–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
  52. Huang SL, Shiao GM, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(3).
  53. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax*. 2003;58(12).
  54. Xu B, Järvelin MR, Pekkanen J. Body build and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 II).
  55. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(6).
  56. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*. 2003;58(12).
  57. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest*. 2006;130(3).
  58. Pulgarón ER. Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Comorbidities. Vol. 35, *Clinical Therapeutics*. 2013.
  59. Malden S, Gillespie J, Hughes A, Gibson AM, Farooq A, Martin A, et al. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(3):1–21.
  60. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Hosoi S, et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6).
  61. MUSAAD SMA, Patterson T, Ericksen M, Lindsey M, Dietrich K, Succop P, et al. Comparison of anthropometric measures of obesity in childhood allergic asthma: Central obesity is most relevant. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6).
  62. Leung TF, Kong APS, Chan IHS, Choi KC, Ho CS, Chan MHM, et al. Association between obesity and atopy in chinese schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(2).
  63. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G, et al. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS One*. 2014;9(12).
  64. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults. *Respir Med*. 2006;100(9).
  65. Radon K, Schulze A. Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6).
  66. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5).
  67. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*. 1995;346(8982).
  68. Lei Y, Yang H, Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2).
  69. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011;127(5):1180-1186.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.063>
  70. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. Vol. 69, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014.
  71. Jorge A, Soares E, Sarinho E, Lorente F, Gama J, Taborda-Barata L. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2017;13(1):1–10.
  72. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental

- diseases. Vol. 174, American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2017.
73. Bowers EC, McCullough SD. Linking the epigenome with exposure effects and susceptibility: The epigenetic seed and soil model. Vol. 155, Toxicological Sciences. 2017.
  74. Ribeiro AI, Fraga S, Correia-Costa L, McCrory C, Barros H. Socioeconomic disadvantage and health in early childhood: a population-based birth cohort study from Portugal. *Pediatr Res.* 2020;88(3).
  75. Keet C. Getting to the Root of the Food Allergy “Epidemic.” Vol. 6, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018.
  76. Coon ER, Quinonez RA, Moyer VA, Schroeder AR. Overdiagnosis: How our compulsion for diagnosis may be harming children. Vol. 134, *Pediatrics.* 2014.
  77. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI Portugal 2019. Childhood Obesity Surveillance Initiative For Europe (COSI/OMS Europa). 2019;
  78. World Health Organization. Childhood Obesity Surveillance Initiative Protocol [Internet]. Copenhagen; 2016. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2017/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-protocol-2016>
  79. Rito A, Wijnhoven TMA, Rutter H, Carvalho MA, Paixão E, Ramos C, et al. Prevalence of obesity among Portuguese children (6-8 years old) using three definition criteria: COSI Portugal, 2008. *Pediatr Obes.* 2012 Dec;7(6):413–22.
  80. A. Rito, E. Paixão, M.A. Carvalho CR. Childhood Obesity Surveillance Initiative. *Inst Nac Saúde.* 2010;
  81. WHO. Training course on child growth assessment. 2008;7.
  82. Asher I, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy.* 1998;28(5):52–66.
  83. Direção Geral da Educação. Monitorização de Inquéritos em Meio Escolar [Internet]. Available from: <http://mime.dgeec.mec.pt/>
  84. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp.;
  85. Bhadoria A, Sahoo K, Sahoo B, Choudhury A, Sufi N, Kumar R. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Fam Med Prim Care.* 2015;4(2).
  86. Sterner T, Uldahl A, Svensson Å, Björk J, Svedman C, Nielsen C, et al. The Southern Sweden Adolescent Allergy-Cohort: Prevalence of allergic diseases and cross-sectional associations with individual and social factors. *J Asthma.* 2019;56(3).
  87. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Vol. 41, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2015.
  88. Black MH, Zhou H, Takayanagi M, Jacobsen SJ, Koebnick C. Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity. *Am J Epidemiol.* 2013;178(7).
  89. Romieu I, Mannino DM, Redd SC, McGeehin MA. Dietary intake, physical activity, body mass index, and childhood asthma in the Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(1).
  90. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr.* 2013;13(1).
  91. Raj D, Kabra SK, Lodha R. Childhood obesity and risk of allergy or asthma. Vol. 34, *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2014. p. 753–65.
  92. Baleia J, Pirata C, Mendes S, Figueira I, Martins F, Rito AI. Alterações no consumo alimentar e outros comportamentos relacionados com a alimentação em crianças durante o confinamento em contexto da pandemia da COVID-19, em Portugal: programa MUN-SI Cascais 2019/2020. *Obs Bol Epidemiológico* [Internet]. 2021;13(2):1–55. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/489413849.pdf>
  93. Chen Z, Salam MT, Alderete TL, Habre R, Bastain TM, Berhane K, et al. Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9).
  94. Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. Vol. 121, *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008.
  95. Holderness H, Chin N, Ossip DJ, Fagnano M, Reznik M, Halterman JS. Physical activity, restrictions in activity, and body mass index among urban children with persistent asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;118(4).
  96. Lam KM, Yang YH, Wang LC, Chen SY, Gau BS, Chiang BL. Physical Activity in School-Aged Children

- with Asthma in an Urban City of Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(4).
97. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: A review and an opinion. Vol. 2, *Obesity Reviews*. 2001.
  98. Clifford SA, Gillespie AN, Olds T, Grobler AC, Wake M. Body composition: Population epidemiology and concordance in Australian children aged 11-12 years and their parents. *BMJ Open*. 2019;9.
  99. Sangermano M, D'Aniello R, Massa G, Albano R, Pisano P, Budetta M, et al. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: An Italian case series. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):1–5.
  100. Menezes AMB, de Oliveira PD, Blumenberg C, Sanchez-Angarita E, Niño-Cruz GI, Zabert I, et al. Longitudinal association of adiposity with wheezing and atopy at 22 years: The 1993 birth cohort, Pelotas, Brazil. *J Asthma Allergy*. 2018;11.
  101. Gramss M, Lipek T, Vogel M, Remmler J, Hiemisch A, Jurkutat A, et al. Overweight Proxies Are Associated with Atopic Asthma: A Matched Case-Control Study. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6).
  102. Chen YC, Tu YK, Huang KC, Chen PC, Chu DC, Lee YL. Pathway from central obesity to childhood asthma: Physical fitness and sedentary time are leading factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10).

## PARTE II- Artigo 2: Relação entre fatores nutricionais dos primeiros 1100 dias de vida e o diagnóstico de asma, rinite, eczema e alergia alimentar na infância

### Introdução – Parte II

Os primeiros 1100 dias de vida constituem o período desde a concepção até aos dois anos de vida da criança. É uma fase repleta de inúmeras oportunidades para otimizar a saúde futura e prevenir doenças crónicas não transmissíveis, onde a alimentação e a nutrição têm um papel decisivo (1,2). Por esse motivo, os fatores relacionados com o ambiente pré-natal, perinatal e pós-natal têm merecido atenção crescente nos últimos anos por parte da comunidade científica, sendo cada vez mais evidente o seu papel determinante na saúde ao longo da vida (3–5).

Nesta fase precoce, a nutrição é considerada um fator modificável que se relaciona não só com a ocorrência das alergias alimentares, mas também com outras doenças imunoalérgicas (6–9).

A doença alérgica, nas suas várias manifestações, é um problema de saúde pública de carácter global que atinge todas as faixas etárias, grupos sociais e etnias. Afeta mais de 150 milhões de pessoas na Europa prevendo-se que, dentro de 10 anos, atinja mais de 50% da população (10).

A incidência das doenças imunoalérgicas pediátricas tem aumentado nas últimas décadas, particularmente no que diz respeito à alergia alimentar e eczema atópico (11). Num estudo realizado no Reino Unido, a taxa de hospitalizações devido a reações anafiláticas provocadas por alimentos aumentou entre 1998 e 2018, tendo-se verificado mais acentuada em crianças com menos de 15 anos de idade (12). O eczema atópico e a alergia alimentar têm maior incidência nos primeiros dois anos de vida, diminuindo com o aumento da idade, ao contrário da ocorrência de asma e rinite alérgica, que por sua vez tende a aumentar com a idade (10).

Apesar das doenças imunoalérgicas afetarem todas as faixas etárias e resultarem de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais, é consensual que este grupo de doenças terá origem numa fase precoce da vida, cujos fatores nutricionais poderão interferir e ter um papel determinante (13).

O período dos primeiros 1100 dias de vida é extremamente vulnerável às influências ambientais, onde a nutrição assume um papel fulcral, e no qual ocorre a “programação do desenvolvimento”, conceito frequentemente referido como um período crítico do desenvolvimento que tem impacto duradouro ao longo da vida (14).

Até à data, poucos têm sido os estudos que se tenham dedicado a estudar o fenómeno da “programação do desenvolvimento” para as doenças imunoalérgicas, ao contrário das doenças metabólicas, onde a evidência é já mais robusta (15,16).

### Fatores nutricionais pré-natais

#### *Estado nutricional materno e ganho de peso gestacional*

Investigação recente na área da epigenética tem-se dedicado a entender como interagem os genes individuais no ambiente *in útero* de forma a afetar a saúde ao longo da vida

(17). Durante o processo de “pré-programação” do ADN proveniente de cada um dos progenitores, os fatores nutricionais, ambientais, e relacionados com os estilos de vida, podem alterar a forma como o ADN se expressa no novo descendente (18).

A área da epigenética trouxe recentemente informação que ajuda a entender a importância de uma nutrição adequada e um ambiente saudável para as crianças desde o início das suas vidas. Apela também à urgência de intervir precocemente durante os primeiros 1100 dias de vida, uma vez que otimizar a alimentação e nutrição de uma geração poderá ajudar a prevenir as doenças mais prevalentes e em tendência crescente, nas gerações futuras (17).

A evidência sugere que algumas alterações epigenéticas podem passar de uma geração para a seguinte. Desta forma, o ambiente à qual uma criança é exposta nos seus primeiros 1100 dias de vida, pode impactar não só o seu desenvolvimento e saúde ao longo da vida, mas também pode afetar a sua descendência (17).

Na fase da conceção, o estado de saúde, as deficiências nutricionais e o estado nutricional da mulher podem afetar permanentemente os genes do bebé em desenvolvimento (18). Inclusivamente, o estado nutricional da materno no início da gravidez pode ser tão crítico para o crescimento fetal quanto a adequação nutricional durante a gestação (19).

Durante a gestação, a qualidade da alimentação da grávida, a evolução ponderal e os seus hábitos e estilos de vida são os 3 fatores cruciais que também irão influenciar a saúde futura do bebé em crescimento (17). É importante assegurar uma evolução ponderal saudável na gravidez, por influenciar diretamente o crescimento fetal com implicações após o parto para a mãe e para o bebé (20). Se a mãe apresentar um estado nutricional comprometido, assim como uma alimentação inadequada, compromete desde logo o desenvolvimento fetal (21).

O ambiente durante a preconceção e a gravidez pode predispor desde logo o bebé ao desenvolvimento de um estado inflamatório de alergia que se manifestará numa fase posterior do seu crescimento (22). Recentemente, vários estudos prospetivos de coorte tem reportado associação entre um Índice de Massa Corporal (IMC) materno elevado nas fases da preconceção e gestação, com o risco de asma na infância (23–31).

Já o ganho de peso durante a gestação por si só tem sido alvo de menos estudos (25,27,32), sendo que os existentes apresentam pouca consistência, apesar de alguma evidência, sobre a associação positiva com o risco de asma ou a pieira (23).

A obesidade materna no momento da conceção, associa-se à prevalência de sintomas de asma na infância, cujos mecanismos subjacentes são ainda pouco conhecidos (28,31,33,34). Contudo, alguns estudos apontam para a hipótese de que, neste contexto de obesidade materna, existe maior risco de comprometimento do crescimento e maior probabilidade de partos prematuros em idade gestacional precoce (35,36). Os bebés recém-nascidos nessas circunstâncias poderão não ter completado ainda o desenvolvimento dos pulmões, apresentando vias aéreas relativamente menores, fator que compromete a função pulmonar e que conseqüentemente despoleta os sintomas de asma na infância (37–39).

Outro mecanismo possível relaciona-se com os níveis de citocinas pró-inflamatórias que poderão estar aumentados em mães com obesidade, afetando o desenvolvimento do sistema imunológico fetal e o risco de doenças infecciosas e atópicas após o nascimento (40–42).

Da mesma forma, o elevado ganho de peso gestacional pode afetar e influenciar o desenvolvimento de asma na infância, relacionado com o estado inflamatório específico

associado ao excesso de adiposidade materno (23). Por outro lado, o ganho de peso gestacional insuficiente pode estar relacionado com outros mecanismos, associados à restrição de crescimento intrauterino (43), que é um fator de risco para redução da função pulmonar e distúrbios respiratórios durante a infância (44). Por isso, é importante garantir uma evolução ponderal na gravidez saudável, para maximizar a saúde intrauterina.

Segundo as recomendações da Direção-Geral da Saúde (DGS), a evolução de peso saudável na gravidez depende do estado nutricional materno preconcepção, e ronda um aumento de 12,5kg a 18kg em mulheres com baixo peso, entre 11,5kg e 16kg em mulheres normoponderais, entre 7kg a 11,5kg em mulheres com excesso de peso, e entre 5kg a 9kg em mulheres com obesidade (45).

### Fatores nutricionais perinatais

#### *Peso à nascença*

O peso do bebé à nascença relaciona-se também com o ganho de peso gestacional da mãe e reflete a forma como esta se alimentou durante a gravidez. Alguns dos principais determinantes do peso ao nascimento são: a estatura da mulher, o IMC no início da gravidez e a evolução ponderal neste período (19).

Segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), considera-se baixo peso à nascença quando o recém-nascido tem peso inferior a 2500g e peso elevado à nascença (macrossomia) quando tem peso superior a 4000g (46).

Estudos subsequentes em populações que estiveram expostas a períodos de escassez de alimentos e que consequentemente prejudicaram o desenvolvimento *in utero*, revelaram haver associação entre a restrição nutricional materna e a incidência de doenças numa altura posterior da vida (47). Durante a gravidez, uma alimentação com défices nutricionais acentuados constitui um fator de risco importante para o baixo peso à nascença (48).

De forma controversa e inconsistente, a restrição de crescimento resultante em baixo peso ao nascer tem sido relacionada com as alergias, sendo mais consistente no caso da asma, cujos estudos indicam ser fator de risco para a asma (49,50), por estar associada à redução da função pulmonar e distúrbios respiratórios durante o desenvolvimento da criança (44). No que respeita ao peso elevado ao nascer, resultados de várias meta-análises indicam que não aumenta o risco de asma (50).

Os distúrbios relacionados com a asma, como é o caso da pieira durante a infância e a adolescência, parecem ser independentes do baixo peso ao nascer, havendo, contudo, uma heterogeneidade entre as estimativas de risco. Estudos recentes acerca desta relação não encontraram associação significativa entre o peso elevado ao nascer e a pieira (50)

### Fatores pós-natais

#### *Amamentação*

Logo após o nascimento, o leite materno é o alimento de excelência, que permite melhor nutrir o recém-nascido. A amamentação tem benefícios inigualáveis para o desenvolvimento cerebral do bebé (17) proporcionando o ambiente mais saudável possível no início da vida, o que leva entidades como a OMS e a UNICEF a recomendar que os bebés iniciem a amamentação na primeira hora de vida, e que esta permaneça de forma exclusiva durante os primeiros 6 meses de vida (51,52).

Apesar dos benefícios globais da amamentação na saúde e desenvolvimento da criança estarem comprovados, o seu papel na prevenção de doenças imunoalérgicas tem sido alvo de estudos desde 1930, cujos resultados são ainda controversos (53–60). Contudo, é consensual a importância do leite materno na regulação do sistema imunitário do recém-nascido e da barreira da mucosa intestinal (61), por se tratar de uma solução complexa contendo inúmeros componentes que estimulam o bom funcionamento do sistema imunitário, (59), o que se traduz numa possível influência no desenvolvimento da atopia (62).

O intestino do recém-nascido é imaturo e precisa da quantidade certa de leite materno para desenvolver as capacidades funcionais ideais da barreira da mucosa (63,64). Os fatores contidos no leite materno e no colostro fornecem um microambiente apropriado para a maturação morfológica, microbiológica e imunológica do intestino nos primeiros dias de vida, o que pode desempenhar um papel importante na prevenção de alergias (65,66).

A duração da amamentação, e a idade do bebé aquando da introdução de alimentos sólidos é um fator chave que pode ter influência no desenvolvimento de alergia (62). A evidência sugere que amamentar de forma exclusiva durante os primeiros 3 meses de vida do bebé diminui o risco de alergias respiratórias e asma alérgica nas crianças (67).

O efeito protetor da amamentação para asma, eczema e rinite alérgica parece ser maior logo nos primeiros anos de vida, havendo evidências mais fracas de diminuição da proteção ou aumento do risco em crianças mais velhas (62).

No que diz respeito à alergia alimentar, a evidência mais atual nem sustenta nem exclui o potencial papel protetor da amamentação no desenvolvimento deste tipo de alergia (62). Estudos recentes sugerem que a amamentação pode ser protetora para o desenvolvimento de alergias alimentares e que essa relação pode ser influenciada pela alimentação da mãe(68) .

Como os eventos no início da vida geralmente têm o maior impacto nas trajetórias de desenvolvimento, as intervenções nesta fase precoce têm o maior potencial para melhorar a saúde da criança durante a infância até à fase adulta (15).

Por este motivo, é importante ampliar o conhecimento sobre a etiologia da alergia, para permitir identificar estratégias preventivas relacionadas com os fatores modificáveis como é o caso da nutrição, de forma a intervir precocemente e travar a tendência crescente destas doenças na infância (14).

Este artigo foca-se nos fatores nutricionais relacionados com os primeiros 1100 dias de vida das fases:

1. Pré-natal: Estado nutricional materno inicial e ganho de peso durante a gestação
2. Perinatal: Peso à nascença
3. Pós-natal: Amamentação, Amamentação exclusiva, e sua duração

## Objetivo – Parte II

Verificar se existe relação entre o histórico dos fatores nutricionais inerentes aos primeiros 1100 dias de vida das crianças reportado pelos encarregados de educação (EE), e a prevalência de asma, rinite alérgica, eczema e alergia alimentar diagnosticados em crianças do 1ºCiclo de Ensino Básico da região de Lisboa e Vale do Tejo.

## Métodos – Parte II

### Desenho de estudo

Este estudo de coorte retrospectivo, incidiu sobre uma amostra representativa de crianças do 1º Ciclo do Ensino Básico da região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), que participaram na 5ª e mais recente ronda do estudo de vigilância nutricional infantil – *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI) Portugal 2019, realizada no ano letivo 2018/2019.

#### Âmbito do estudo – COSI Portugal

O estudo COSI Portugal é um sistema de vigilância do estado nutricional infantil que analisa uma amostra representativa nacional de crianças inscritas no 1º Ciclo do ensino básico português (69), coordenado cientificamente e conduzido pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) em articulação com a DGS e implementado a nível regional pelas Administrações Regionais de Saúde (ARS), com o apoio técnico-científico do Centro de estudos e investigação em dinâmicas sociais e saúde (CEIDSS).

#### Amostra

O processo de amostragem do estudo COSI Portugal foi desenvolvido pelo *Instituto Superiore di Sanità-Itália*, que selecionou uma amostra nacional de 227 escolas do 1º Ciclo do Ensino Básico constituída por 7 amostras representativas de cada região do país. Na região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT), participaram na 5ª ronda do COSI 52 escolas que incluíram 113 turmas (57 do 1º ano e 56 do 2º ano), num total de 2038 crianças que representam a unidade estatística do estudo.

No presente estudo, usou-se a amostragem por conveniência, cujas turmas participantes no COSI da região de Lisboa e Vale do Tejo, foram convidadas a responder a este novo questionário. Aceitaram participar 41 escolas, 83 turmas, perfazendo um total de 1742 crianças convidadas, que se encontravam no ano letivo 2020/2021 no 2º e 3º ano de escolaridade, com idades compreendidas entre os 8 e os 12 anos. Após o envio dos questionários aos EE, responderam ao estudo 1240 crianças.

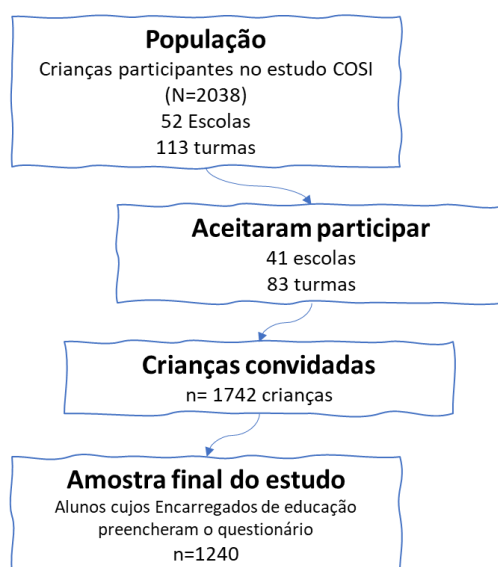


Figura 2. Diagrama amostral

### **Recolha de dados – Instrumentos e variáveis**

As variáveis relacionadas com as doenças e sintomas imunoalérgicos foram recolhidas através de um novo questionário com perguntas do questionário do estudo ISAAC (70), validado para recolher dados sobre doenças imunoalérgicas e sintomatologia relacionada, e ajustado à faixa etária em estudo. Este incluiu todas as questões recomendadas, devidamente traduzidas para a língua portuguesa e destinou-se ao autopreenchimento pelos encarregados de educação.

Os dados foram recolhidos entre novembro de 2020 e julho de 2021. Os questionários foram distribuídos nas escolas e turmas da amostra representativa regional, e também disponibilizados numa plataforma online em alternativa ao preenchimento no questionário papel.

Foram também recolhidas as variáveis potencialmente confundidoras dos resultados foram também tidas em conta, sendo elas o sexo e a presença de fumadores ativos em casa da criança e a atopia dos pais.

#### **Variáveis dependentes**

Para calcular a prevalência do diagnóstico de doenças imunoalérgicas foram consideradas as situações em que os EE responderam de forma afirmativa à questão sobre o diagnóstico confirmado por um médico de cada doença em estudo: *P:“... a asma/rinite/eczema/alergia alimentar da sua criança foi em algum momento, confirmada ou diagnosticada por um médico?”*.

#### **Variáveis independentes**

Os fatores nutricionais inerentes aos primeiros mil dias de vida, cuja nutrição pode ter um papel interventivo foram organizados em período pré-natal, perinatal e pós-natal, e também foram incluídas no mesmo questionário de autopreenchimento dirigido aos EE.

Relativamente ao **período pré-natal** para a variável do estado nutricional materno, foram recolhidos dados reportados de peso e altura da mãe no início da gravidez e calculado o Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>). Considerou-se excesso de peso quando o IMC foi igual ou superior a 25kg/m<sup>2</sup>, e obesidade quando o IMC foi igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup>. Foi também recolhido através do questionário, o peso antes e depois da gravidez para aferir a evolução ponderal durante a gestação. Para categorizar a evolução de peso em adequado e inadequado, foi tido em conta o estado nutricional na gravidez e as recomendações da DGS baseadas na classificação do *Institute of Medicine* para a evolução ponderal na gravidez. A evolução de peso saudável ronda um aumento de 12,5-18kg em mulheres com baixo Peso, entre 11,5-16kg em mulheres Normoponderais, entre 7-11,5kg em mulheres com excesso de peso, e entre 5-9kg em mulheres com obesidade (45,71,72).

Relativamente ao **período perinatal**, foi apenas recolhido o peso da criança quando nasceu. Foram consideradas categorias de baixo peso (<2500g) e peso elevado ao nascer (>4000g), como fatores de risco para o diagnóstico das doenças imunoalérgicas, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)(46).

As variáveis sobre amamentação relativas ao **período pós-natal**, foram recolhidas através das perguntas: *“A sua criança foi amamentada exclusivamente?”* & *“Indique por favor, qual o tipo de leite que esta criança bebeu com maior frequência durante os primeiros 12 meses*

de vida?”. Através destas questões foi possível analisar as variáveis sobre a existência ou não de amamentação, tipo (exclusiva ou não exclusiva), e acerca da duração.

#### *Considerações éticas e consentimento*

Para o presente estudo, foi obtida a aprovação pela Comissão de ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML), e da Direção Geral da Educação (DGE) com o registo na plataforma MIME (73). Todos os encarregados de educação das crianças preencheram de forma privada e voluntária o questionário, e autorizaram o tratamento dos dados fornecidos acerca dos seus educandos através do preenchimento do consentimento informado.

#### *Análise estatística*

Foi realizada a análise descritiva das variáveis recolhidas. Foram usadas frequências absolutas (n) e percentagens (%) para as variáveis categóricas, e estatísticas descritivas para resumir as variáveis numéricas tendo sido apresentadas como médias e desvio padrão (DP).

Foi também realizada análise bivariada paramétrica e não paramétrica. Para avaliar o pressuposto de normalidade da distribuição das variáveis numéricas foi usado o teste de *Shapiro-Wilk*. A correlação entre variáveis numéricas foi estudada usando o *R de Pearson* ou o *Rho de Spearman*. A associação entre variáveis categoriais foi estudada usando o teste do qui-quadrado.

Para comparar as distribuições das variáveis numéricas pelos níveis das variáveis categoriais foram usados os testes *T* e *ANOVA* ou os correspondentes testes não-paramétricos de *Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis*. Para analisar a associação entre o excesso de peso infantil e a presença de doenças ou sintomatologia alérgica foi usada a regressão logística binária.

Os possíveis confundidores considerados foram o sexo da criança e a presença de fumadores ativos na casa da criança e a atopia dos pais, que foram usados para ajustar os modelos estatísticos,

Foi genericamente considerado o valor de significância estatística de  $\alpha=5\%$ . Os testes estatísticos foram executados usando o Software estatístico SPSS versão 22)(74).

## Resultados – Parte II

Entre as 1240 crianças participantes, cujas famílias preencheram o questionário, metade são do sexo masculino (50,0%), e metade do sexo feminino (50,0%), a maioria com 9 anos de idade (50,7%). Cerca de 27,7% destas crianças vivem com fumadores ativos na casa onde passam a maior parte do tempo e quase metade têm pelo menos 1 progenitor com doença imunoalérgica (46,5%) (Tabela 1).

Tabela 8 - Caracterização da população através da descrição e frequência das variáveis independentes

Variáveis	Categorias (códigos)	Total n (%)
Sexo	Masculino (0)	620 (50,0)
	Feminino (1)	620 (50,0)
Idade (anos)	8 anos (0)	287 (23,2)
	9 anos (1)	628 (50,7)
	10 – 12 anos (2)	324 (27,2)
Crianças com fumadores ativos em casa	Sem fumadores (0)	870 (72,3)
	Com fumadores (1)	333 (27,7)
Histórico familiar de atopia	Pais sem atopia (0)	664 (53,5)
	Pais com atopia (1)	576 (46,5)

Quanto aos fatores relacionados com os primeiros 1100 dias de vida, os resultados que caracterizam a população infantil em estudo estão descritos na Tabela 2. Entre os fatores pré-natais, os dados indicam que 6,1% das mães das crianças participantes tinham baixo peso no início da gestação, cerca de 68,1% eram normoponderais, e 25,8% apresentavam excesso de peso, das quais 6,2% tinham obesidade. Através do reporte de peso no início e no fim da gestação, com base no estado nutricional calculado na fase preconcepção, aferiu-se que 42,7% das mães tiveram uma evolução ponderal desadequada na gravidez (Tabela 2).

Ainda na Tabela 2, sobre o peso à nascença, obteve-se que 9,3% das crianças participantes nasceram com baixo peso, e 4,9% nasceram com macrosomia, ou seja, peso elevado ao nascer (Tabela 2).

Os fatores relacionados com a fase pós-natal estão também descritos na tabela 2. Após o nascimento, cerca de 87,1% das crianças participantes foram amamentadas, sendo que menos de metade foram amamentadas entre 1 a 5 meses (46,9%), seguindo-se de 21,4% que foram amamentadas durante 6 a 11 meses, 20,0% durante pelo menos 12 meses e 7,1% durante pelo menos 24 meses. Apenas 4,4% foram amamentadas menos do que 1 mês. Quanto à exclusividade da amamentação, das crianças que foram amamentadas cerca de 46,9% receberam leite materno de forma exclusiva durante pelo menos 3 meses, e 27,4% durante os primeiros 6 meses de vida (Tabela 2).

Tabela 9 - Caracterização da população em relação aos fatores dos primeiros 1100 dias de vida em análise através da descrição e frequência das variáveis independentes

Variáveis	Categorias (códigos)	Total n (%)
<b>Pré-natais</b>		
Estado nutricional da mãe no início da gestação	Normoponderal (0)	503 (68,1)
	Baixo Peso (1)	45 (6,1)
	Pré-obesidade (2)	145 (19,6)
	Obesidade (3)	46 (6,2)
Ganho peso gestacional	Adequado (0)	406 (57,3)
	Desadequado (1)	302 (42,7)
<b>Perinatais</b>		
Peso à nascença	Baixo Peso (0)	113 (9,3)
	Peso normal (1)	1038 (85,8)
	Macrossomia (2)	59 (4,9)
<b>Pós-natais</b>		
A criança foi amamentada	Não (0)	158 (12,9)
	Sim (1)	1063 (87,1)
Amamentação exclusiva pelo menos 3 meses	Não (0)	541 (53,1)
	Sim (1)	477 (46,9)
Amamentação exclusiva 6 meses	Não (0)	739 (72,6)
	Sim (1)	279 (27,4)

A tabela 3 apresenta os dados de frequência prevalência global do diagnóstico reportado pelos encarregados de educação que indicam a estimativa das prevalências de asma, rinite, eczema e alergia alimentar (Tabela 3).

Já na tabela 4, podem encontrar-se as prevalências das doenças em estudo em cada categoria das variáveis de caracterização da amostra e dos fatores dos primeiros 1100 dias de vida, e sua associação (Tabela 4).

Nesta amostra de crianças, encontrou-se uma prevalência global de 7,9% de asma (Tabela 3), com diferenças estatisticamente significativas entre sexos ( $p=0,003$ ), como se pode observar na tabela 4, onde a prevalência nos rapazes é de 10,2% e nas raparigas 5,6%. Para a rinite alérgica, os resultados indicaram uma prevalência global de 16,0%, para o eczema de 20,2% e por fim para a alergia alimentar, o diagnóstico foi reportado por 7,3% dos encarregados de educação das crianças participantes (Tabela 4).

Apenas para o eczema, a prevalência do diagnóstico reportado foi mais elevada nas raparigas (21,5%), do que nos rapazes (18,9%) (tabela 4).

A prevalência de asma, rinite e alergia alimentar foi maior no grupo etário dos 10 aos 12 anos (9,9%; 19,4%, 9,0% respetivamente). O eczema mostrou maior prevalência no grupo etário dos 8 anos (24,0%) (Tabela 4).

Os resultados não mostraram associação entre haver fumadores ativos em casa da criança e o diagnóstico das doenças imunoalérgicas em estudo (asma  $p=0,366$ ; rinite  $p=0,177$ ; eczema  $p=0,561$ ; alergia alimentar  $p=0,609$ ). Ao contrário do que se observa quando pelo menos um dos progenitores da criança tem doença imunoalérgica, que mostrou ter associação com o diagnóstico reportado das doenças em estudo ( $p<0,01$ ) (Tabela 4).

Entre os fatores pré-natais, a asma reportada demonstrou ser mais frequente no grupo de mães cujo estado nutricional era de pré-obesidade no início da gravidez (12,4%), tendo-se verificado o mesmo para a rinite (17,9%). O diagnóstico de eczema é mais frequente nas crianças cujas mães tinham obesidade quando engravidaram (32,6%), e a alergia alimentar mais prevalente nas crianças cujas mães tinham baixo peso (8,9%) (Tabela 4).

Tabela 10 - Prevalência de asma, rinite, eczema e alergia alimentar diagnosticada (variáveis dependentes)

<b>Variáveis dependentes</b>	<b>Categorias (códigos)</b>	<b>Total n (%)</b>
Diagnóstico de asma	Sem asma (0)	1142 (92,1)
	Com asma (1)	98 (7,9)
Diagnóstico de rinite	Sem rinite (0)	1042 (84,0)
	Com rinite (1)	198 (16,0)
Diagnóstico de eczema	Sem eczema (0)	990 (79,8)
	Com eczema (1)	250 (20,2)
Diagnóstico Alergia alimentar	Sem alergia alimentar (0)	1150 (92,7)
	Com alergia alimentar (1)	90 (7,3)

Os dados para o diagnóstico de alergia alimentar reportado foram ainda superiores no grupo de crianças cujas mães tiveram um ganho de peso desadequado na gravidez (8,1%), face às que tiveram uma evolução de peso favorável (7,0%) (Tabela 4).

Quanto ao peso ao nascer, um fator associado ao momento perinatal, a estimativa para a prevalência de asma e de eczema na amostra foi maior nas crianças que nasceram com baixo peso (10,6%; 25,7%), a de rinite nas que nasceram com peso saudável (17,0%), e a de alergia alimentar nas crianças nascidas com macrossomia (11,9%) (Tabela 4).

Após o nascimento, os dados demonstram associação entre a amamentação e o diagnóstico reportado de asma ( $p=0,036$ ), cuja prevalência na amostra foi maior nas crianças que nunca foram amamentadas (8,7%) face às que foram amamentadas em algum momento (3,8%). Para as restantes doenças, o mesmo se verificou nas crianças que nunca receberam o leite materno como alimento, contudo, sem diferenças estatisticamente significativas (Rinite  $p=0,886$ ; Eczema  $p=0,188$ ; Alergia alimentar  $p=0,234$ ). Quanto à duração da amamentação, verificou-se que a prevalência de asma foi superior no grupo de crianças que foram amamentadas entre 1 a 5 meses (9,6%), e nas restantes 3 doenças em estudo foi maior nas crianças entre 6 a 11 meses (Rinite 20,2%; Eczema 25,0%; Alergia Alimentar 10,1%), não se tendo confirmado a associação entre estas variáveis e o diagnóstico das doenças imunoalérgicas (Asma  $p=0,847$ ; Rinite  $p=0,263$ ; Eczema  $p=0,116$ ; AA  $p=0,546$ ) (Tabela 4)..

Quanto à exclusividade da amamentação durante pelo menos 3 meses, e pelo menos durante 6 meses, os resultados obtidos não mostraram estar associados com o diagnóstico das doenças imunoalérgicas em estudo (Asma  $p=0,980$  e  $p=0,563$ ; Rinite  $p=0,957$  e  $p=0,596$ ; Eczema  $p=0,633$  e  $0,765$ ; AA  $p=0,867$  e  $0=0,980$ ) (Tabela 4)..

Tabela 11 - Análise bivariada das variáveis de caracterização da amostra e os fatores dos primeiros 1100 dias de vida e sua associação com o diagnóstico de Asma, Rinite, Eczema e Alergia alimentar

Covariáveis	Asma			Rinite			Eczema			Alergia alimentar		
	Não (%)	Sim (%)	<i>p</i>	Não (%)	Sim (%)	<i>p</i>	Não (%)	Sim (%)	<i>p</i>	Não (%)	Sim (%)	<i>p</i>
<b>Sexo</b>												
Masculino	557 (89,8)	63 (10,2)	<b>0,003*</b>	513 (82,7)	107 (17,3)	0,215	503 (81,1)	117 (18,9)	0,257	573 (92,4)	47 (7,6)	0,662
Feminino	585 (94,4)	35 (5,6)		529 (85,3)	91 (14,7)		487 (78,5)	133 (21,5)		5777 (93,1)	43 (6,9)	
<b>Idade (anos)</b>												
8 anos	268 (93,4)	19 (6,6)	0,282	249 (86,8)	38 (13,2)	0,999	218 (76,0)	69 (24,0)	0,176	269 (93,7)	18 (6,3)	0,377
9 anos	581 (92,5)	47 (7,5)		531 (84,6)	97 (15,4)		508 (80,9)	120 (19,1)		585 (93,2)	43 (6,8)	
10 – 12 anos	292 (90,1)	32 (9,9)		261 (80,6)	63 (19,4)		263 (81,2)	61 (18,8)		295 (91,0)	29 (9,0)	
<b>Fumadores ativos em casa</b>												
Não	799 (91,8)	71 (8,2)	0,366	722 (83,0)	148 (17,0)	0,177	687 (79,0)	183 (21,0)	0,561	807 (92,8)	63 (7,2)	0,609
Sim	311 (93,4)	22 (6,6)		287 (86,2)	46 (13,8)		268 (80,5)	65 (19,5)		306 (91,9)	27 (8,1)	
<b>Histórico familiar</b>												
Pais sem atopia	628 (94,6)	36 (5,4)	<b>0,001*</b>	613 (92,3)	51 (7,7)	<b>&lt;0,001*</b>	563 (84,8)	101 (15,2)	<b>&lt;0,001*</b>	629 (94,7)	35 (5,3)	<b>0,004*</b>
Pais com atopia	514 (89,2)	62 (10,8)		429 (74,5)	147 (25,5)		427 (74,1)	149 (25,9)		521 (90,5)	55 (9,5)	
<b>Fatores pré-natais</b>												
<b>EN materno</b>												
Normoponderal	462 (91,8)	41 (8,2)	0,413	425 (84,5)	78 (15,5)	0,852	399 (79,3)	104 (20,7)	0,235	467 (92,8)	36 (7,2)	0,936
Baixo Peso	41 (91,1)	4 (8,9)		38 (84,4)	7 (15,6)		33 (73,3)	12 (26,7)		41 (91,1)	4 (8,9)	
Pré-obesidade	127 (87,6)	18 (12,4)		119 (82,1)	26 (17,9)		115 (79,3)	30 (20,7)		133 (91,7)	12 (8,3)	
Obesidade	43 (93,5)	3 (6,5)		40 (87,0)	6 (13,0)		31 (67,4)	15 (32,6)		42 (91,3)	4 (8,7)	
<b>Ganho peso gestacional</b>												
Adequado	272 (90,1)	30 (9,9)	0,550	252 (83,4)	50 (16,6)	0,845	234 (77,5)	68 (22,5)	0,789	281 (93,0)	21 (7,0)	0,560
Desadequado	371 (91,4)	35 (8,6)		341 (84,0)	65 (16,0)		318 (78,3)	88 (21,7)		373 (91,9)	33 (8,1)	
<b>Fatores perinatais</b>												
<b>Peso à nascença</b>												
Saudável	957 (92,2)	81 (7,8)	0,542	862 (83,0)	176 (17,0)	0,213	831 (80,1)	207 (19,9)	0,303	965 (93,0)	73 (7,0)	0,371
Baixo peso	101 (89,4)	12 (10,6)		96 (85,0)	17 (15,0)		84 (74,3)	29 (25,7)		104 (92,0)	9 (8,0)	
Macrossomia	55 (93,2)	4 (6,8)		54 (91,5)	5 (8,5)		45 (76,3)	14 (23,7)		52 (88,1)	7 (11,9)	
<b>Fatores pós-natais</b>												
<b>A criança foi amamentada</b>												
Sim	971 (91,3)	92 (8,7)	<b>0,036*</b>	890 (83,7)	173 (16,3)	0,886	840 (79,0)	223 (21,0)	0,188	981 (92,3)	82 (7,7)	0,234
Não	152 (96,2)	6 (3,8)		133 (84,2)	25 (15,8)		132 (83,5)	26 (16,5)		150 (94,9)	8 (5,1)	
<b>Amamentação exclusiva</b>												
<b>Pelo menos 3 meses</b>												
Sim	438 (91,8)	39 (8,2)	0,980	400 (83,9)	77 (16,1)	0,957	376 (78,8)	101 (21,2)	0,633	444 (93,1)	33 (6,9)	0,867
Não	497 (91,9)	44 (8,1)		453 (83,7)	88 (16,3)		433 (80,0)	108 (20,0)		505 (93,3)	36 (6,7)	
<b>Durante 6 meses</b>												
Sim	254 (91,0)	25 (9,0)	0,563	231 (82,8)	48 (17,2)	0,596	220 (78,9)	59 (21,1)	0,765	260 (93,2)	19 (6,8)	0,980
Não	681 (92,2)	58 (7,8)		622 (84,2)	117 (15,8)		589 (79,7)	150 (20,3)		689 (93,2)	50 (6,8)	

\*Estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ )

Na tabela 5, estão os resultados da análise de regressão logística binária para o cálculo risco entre os vários fatores em estudo com o diagnóstico de asma, rinite, eczema e alergia alimentar.

Os dados deste estudo indicam que as raparigas têm chances estimadas 0,529 vezes inferiores às dos rapazes de ter asma. Tendem também a ter menos chances de ter rinite e alergia alimentar (OR=0,825; OR=0,909), ao contrário do que acontece para o eczema, cujo sexo feminino tende a ter mais chances de diagnóstico na infância (OR=1,174) (Tabela 5).

Entre os fatores pré-natais analisados, verificou-se que as crianças cujas mães engravidaram com baixo peso e pré-obesidade têm mais chances de ter diagnóstico confirmado de asma (OR=1,099 e OR=1,597) e de rinite (OR=1,004 e OR=1,190), e as crianças com mães com obesidade têm menos chances de ter asma e rinite diagnosticada (OR=0,786 e OR=0,817) em comparação com as mães que engravidaram com o estado nutricional normoponderal. Para o eczema e alergia alimentar, tanto o baixo peso como o excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) das mães ao engravidar tende a aumentar as chances de a criança ter o diagnóstico dessas alergias confirmado (OR>1) relativamente às crianças cujas mães normoponderais no momento da conceção (Tabela 5).

Os dados mostram ainda que as mães cuja evolução do peso na gravidez foi desadequado tendem a ter mais risco de ter crianças com diagnóstico de alergia alimentar (OR=1,184) (Tabela 5).

Relativamente ao único fator perinatal em estudo, o peso à nascença, verificou-se uma tendência de menores chances de ter diagnóstico confirmado de asma nas crianças que nasceram com baixo peso (OR=0,712) e nas que nasceram macrossômicas (OR=0,612). Para a rinite alérgica, o risco tende a ser maior entre as crianças nascidas com baixo peso (OR=1,153) e menor nas crianças com macrossomia (OR=0,523). O diagnóstico de eczema nas crianças da amostra tendeu a ser menos provável nas crianças com baixo peso (OR=0,722) e com peso elevado ao nascer (OR=0,901), em comparação com as que nasceram com peso saudável. Nas alergias alimentares, as crianças com baixo peso à nascença mostraram tender a ter menor probabilidade de diagnóstico de AA (OR=0,871), ao contrário das que nasceram com macrossomia, que apresentam tender a ter mais chances de ter esse diagnóstico confirmado (OR=1,556) (Tabela 5).

Tabela 12- Regressão logística binária para cálculo do risco entre os fatores relacionados com os primeiros 1100 dias de vida e o diagnóstico de asma, rinite, eczema e alergia alimentar.

Covariáveis		Asma	Rinite	Eczema	Alergia alimentar
		OR* (95% IC)	OR* (95% IC)	OR* (95% IC)	OR* (95% IC)
<b>Sexo</b>					
	Masculino	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Feminino	0,529 (0,344-0,812)	0,825 (0,608-1,119)	1,174 (0,889-1,550)	0,909 (0,591-1,396)
<b>Idade (anos)</b>					
	8 anos	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	9 anos	1,141 (0,657-1,982)	1,197 (0,799-1,793)	0,746 (0,533-1,044)	1,098 (0,622-1,940)
	10 – 12 anos	1,546 (0,856-2,792)	1,582 (1,020-2,452)	0,733 (0,497-1,081)	1,469 (0,798-2,706)
<b>Fumadores ativos em casa</b>					
	Não	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Sim	0,345 (0,478-1,295)	1,279 (0,894-1,829)	1,098 (0,801-1,507)	0,885 (0,552-1,415)
<b>Histórico familiar</b>					
	Pais sem atopia	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Pais com atopia	2,104 (1,373-3,225)	4,119 (2,927-5,796)	1,945 (1,467-2,579)	1,897 (1,223 -2,944)
<b>Fatores pré-natais</b>					
<b>EN materno</b>					
	Normoponderal	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Baixo Peso	1,099 (0,375-3,222)	1,004 (0,433-2,329)	1,395 (0,696-2,796)	1,266 (0,429-3,731)
	Pré-obesidade	1,597 (0,887-2,875)	1,190 (0,731-1,940)	1,101 (0,634-1,579)	1,170 (0,592-2,313)
	Obesidade	0,786 (0,340-2,645)	0,817 (0,335-1,993)	1,856 (0,966-3,567)	1,235 (0,419-3,639)
<b>Ganho peso gestacional</b>					
	Adequado	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Desadequado	0,855 (0,513-1,427)	0,961 (0,642-1,438)	0,952 (0,665-1,363)	1,184 (0,670-2,090)
<b>Fatores perinatais</b>					
<b>Peso à nascença</b>					
	Saudável	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Baixo peso	0,712 (0,376-1,351)	1,153 (0,671-1,980)	0,722 (0,461-1,130)	0,874 (0,425-1,798)
	Macrossomia	0,612 (0,188-1,989)	0,523 (0,183-1,496)	0,901 (0,433-1,876)	1,556 (0,549-4,411)
<b>Fatores pós-natais</b>					
<b>A criança foi amamentada</b>					
	Sim	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Não	0,417 (0,179-0,968)	0,967 (0,612-1,528)	0,742 (0,475-1,159)	0,638 (0,303-1,345)
<b>Amamentação exclusiva</b>					
<b>Pelo menos 3 meses</b>					
	Não	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Sim	1,006 (0,641-1,577)	0,991 (0,709-1,384)	1,977 (0,794-1,460)	1,043(0,639-1,701)
<b>Durante 6 meses</b>					
	Não	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Sim	1,156 (0,708-1,887)	1,105 (0,764-1,597)	1,053 (0,751-1,478)	1,007 (0,583-1,740)

\*Odds Ratio não ajustado

No que respeita aos fatores pós-natais em estudo, nomeadamente amamentação e duração da exclusividade da amamentação, os resultados indicaram que a criança que nunca foi amamentada tem uma chance 0,417 vezes inferior de ter um diagnóstico confirmado de asma relativamente às que foram amamentadas alguma vez ( $p=0,036$ ). Verifica-se a mesma tendência nestes resultados para a rinite ( $OR=0,967$ ), eczema ( $OR=0,742$ ), e alergia alimentar ( $OR=0,638$ ). A amamentação exclusiva durante 3 meses tende a diminuir as chances de diagnóstico de rinite ( $OR=0,991$ ), e a aumentar as chances de diagnóstico de asma ( $OR=1,006$ ), eczema ( $1,977$ ) e alergia alimentar ( $OR=1,043$ ). As crianças que receberam leite materno exclusivo durante 6 meses neste estudo tenderam a apresentar maiores chances de diagnóstico confirmado das doenças imunoalérgicas em estudo ( $OR$  Asma= $1,156$ ;  $OR$  Rinite= $1,105$ ;  $OR$  Eczema= $1,053$ ;  $OR$  AA= $1,007$ ) (Tabela 5).

## Discussão – Parte II

### 1. Frequência de diagnóstico reportado para estimar a prevalência de asma, rinite, eczema e alergia alimentar

Neste estudo, a associação entre os fatores relacionados com os primeiros 1100 dias de vida e o diagnóstico reportado pelos Encarregados de Educação de quatro das mais prevalentes doenças imunoalérgicas na infância, nomeadamente asma, rinite, eczema e alergia alimentar, foi brevemente discutido e o efeito das variáveis foi estimado. A regressão logística binária foi usada para determinar o efeito dessas variáveis no diagnóstico reportado (sim/não) das doenças em estudo.

De acordo com resultados de vários estudos (75–77), os resultados obtidos também indicam que existem diferenças estatisticamente significativas entre sexos quando se analisa a prevalência de doenças imunoalérgicas, principalmente no caso da asma ( $p<0,05$ ), cujas crianças do sexo masculino apresentam maior risco de ter asma diagnosticada na infância do que as do sexo feminino (76–79).

Quando analisada a prevalência estimada por idade, estes resultados indicam que a prevalência de asma, rinite e alergia alimentar aumenta em crianças mais velhas. A evidência existente também suporta que a prevalência de asma e rinite alérgica aumenta com a idade como no relatório de imunologia de Falcão *et al.* publicado em 2017 (10). Contudo, no caso da alergia alimentar o mesmo não se verifica uma vez que a evidência aponta para uma resolução da maioria das alergias alimentares com o aumento da idade (80–82). Neste estudo, uma vez que a estimativa foi efetuada através do diagnóstico reportado dos pais, a prevalência pode estar sobrevalorizada pela confusão comum entre os conceitos de alergia alimentar e intolerância alimentar.

Já no caso do eczema, a evidência sugere que a ocorrência da doença diminui com a idade (10), o que também se verifica nestes resultados de estimativa de prevalência.

O fator “viver com fumadores ativos em casa” não se revelou como agravante do risco para o diagnóstico reportado de doenças imunoalérgicas, tal como concluiu uma revisão sistemática e meta-análise em 2014 (83). Para além disso, os encarregados de educação ou familiares que vivem com a criança poderão não ser fumadores ativos no momento da realização do estudo, mas terem sido anteriormente quando as crianças eram mais novas, e esse fator de

risco ter contribuído para o desenvolvimento da atopia, pelo que não é possível tirar conclusões neste contexto e motivo pelo qual não foi utilizado como fator de confundimento na análise de regressão logística.

Nestes dados, fica claro que a componente genética nos progenitores influencia a atopia nos seus filhos. Estes resultados indicam que ter pelo menos 1 progenitor com doença imunoalérgica quadruplica o risco para a rinite, e duplica o risco para a asma, eczema e alergia alimentar, de acordo com a evidência existente (84–87).

Ainda assim, os filhos experienciam também o ambiente em que os pais vivem, o que poderá também ser fator que desencadeia as doenças imunoalérgicas na infância e não apenas a causa exclusivamente genética.

Através do diagnóstico reportado, que poderá indicar uma estimativa da prevalência destas doenças na infância ainda que com algum desvio do diagnóstico real, entende-se que este grupo de doenças é muito prevalente na infância e pode afetar a qualidade de vida das crianças.

## **2. Fatores pré-natais (EN materno, ganho peso gestacional)**

Os resultados obtidos relativos aos fatores que antecedem o nascimento das crianças, não revelam nenhuma associação significativa ( $p > 0,05$ ) entre o EN materno e o diagnóstico reportado de doença imunoalérgica pelos encarregados de educação das crianças participantes. O mesmo se verificou para o ganho de peso gestacional como *Leemarkers et al.* descreveu anteriormente num estudo de 2013 (25).

Já no estudo de Dumas em 2016, os resultados encontraram associação entre o IMC materno elevado e um baixo ganho de peso gestacional com um aumento no risco de asma na infância (88). Esses autores encontraram associações mais robustas na asma não alérgica do que na asma alérgica, fator que não foi tido em conta no presente estudo, uma vez que a asma é heterogénea e tem vários subtipos. Ao contrário de Dumas et al (88), esta relação foi analisada através de variáveis categóricas, e não de variáveis contínuas.

O estudo *Generation R*, sugere que as crianças nascidas de mães que engravidaram com obesidade e história de asma ou atopia, bem como as que nasceram de mães com elevado ganho de peso gestacional têm maior risco de ter pieira antes dos 6 anos (25).

## **3. Fatores perinatais (peso à nascença)**

### *Baixo peso ao nascer*

Os resultados do presente estudo mostram uma maior prevalência estimada de asma e rinite entre o grupo de crianças nascidas com baixo peso ao nascer (10,6%; 15,0%). Numa meta-análise de estudos coorte em países desenvolvidos com mais de > 1,7 milhão de participantes em 37 estudos Mebratu et al, concluíram com diferenças estatisticamente significativas, que o baixo peso (<2500g) é um fator de risco independente para os distúrbios respiratórios durante a infância (predominantemente asma) apesar de alguma heterogeneidade nas estimativas de risco (50). Da mesma forma concordante, uma meta-análise recente de dados de quase 25.000 indivíduos em 24 coortes de nascimentos europeias identificou um risco 32% maior de asma em crianças com baixo peso ao nascer (<2500g) em comparação com todos os outros (89).

Também no estudo ISAAC fase II, que estudou o um grupo etário idêntico ao do presente trabalho (6-7 anos), os resultados indicam que o baixo peso à nascença (<2500g) estava associado a um risco aumentado de asma aos 6-7 anos de idade.

Esta associação entre o baixo peso ao nascer e o risco aumentado de asma, provavelmente reflete efeitos de um ambiente in útero que restringe o desenvolvimento pulmonar, e não propriamente se ligará à alergia, uma vez que estes estudos não diferenciam a asma alérgica da asma não-alérgica, e a associação com a asma é parcialmente explicada pela função pulmonar comprometida nesse contexto (89).

Também para o eczema, o baixo peso ao nascer tende a aumentar as chances de diagnóstico desta patologia na infância, ao contrário da tendência que se verificou no estudo ISAAC fase III, cujo o baixo peso ao nascer foi associado a um menor risco de eczema (49).

#### *Peso elevado ao nascer - Macrossomia*

As crianças participantes com macrossomia apresentam maior chance de ter alergia alimentar diagnosticada (OR=1,556), em concordância com o que revelou o estudo *PARIS cohort*, apesar de ter incluído crianças mais novas (18 meses), e cujo tamanho amostral era semelhante (1860 crianças), no qual o peso elevado ao nascer foi associado também a um risco aumentado de sensibilização a alérgenos alimentares, medido pela elevada concentração de IgE específicos para alimentos em circulação (90).

#### **4. Fatores pós-natais (Amamentação)**

Entre os fatores pós-natais, os resultados do estudo indicam que as crianças participantes que foram amamentadas têm maior probabilidade de ter o diagnóstico confirmado de asma relativamente às que nunca receberam leite materno.

Isto poderá dever-se ao facto de que mulheres com maior nível socioeconómico parecem aderir mais e durante mais tempo à amamentação tendo portanto mais acesso a cuidados de saúde e maior literacia em saúde (91), o que consequentemente as leva a estar mais atentas aos sinais para diagnosticar a doença precocemente. Por outro lado, mães com menos literacia e de estratos socioeconómicos mais baixos apresentam taxas menores de amamentação (91,92), e poderão estar mais condicionadas ao acesso a cuidados de saúde, levando ao subdiagnóstico de asma nas suas crianças. Em concordância, vários estudos têm concluído que o baixo nível socioeconómico diminui as chances de diagnóstico de asma nas crianças (93).

Esta é uma possibilidade uma vez que os dados obtidos apenas se devem ao diagnóstico reportado pelos encarregados de educação, sem analisar diretamente sintomatologia nem dados clínicos que confirmem o diagnóstico, o que enfraquece as certezas sobre esta associação. Para além disso, vários estudos indicam a amamentação como protetora do risco de asma na infância (94). Um estudo de coorte na Coreia publicado em 2021, encontrou que o grupo de crianças que foram amamentadas teve um risco diminuído e estatisticamente significativo de diagnóstico depois dos 6 meses de idade de asma (RR (95%CI), 0.84 (0.80 to 0.89), quando comparado com o grupo alimentado por fórmula infantil. Contudo, o grupo amamentado apresentou um risco maior de dermatite atópica (RR (95% CI), 1.13 (1.10 to 1.16) e de alergia alimentar depois dos 6 meses de vida (RR (95% CI), 1.13 (1.05 to 1.23).

Neste estudo, e apesar da relação não ser estatisticamente significativa, os resultados indicam menor probabilidade de a criança ter diagnóstico de eczema e de alergia alimentar quando não foi amamentada em comparação com as crianças que receberam leite materno em algum momento.

São vários os estudos que mostram uma associação controversa entre a amamentação e a dermatite atópica (95) e a alergia alimentar (54,96). Este estudo mostrou um risco aumentado para estas doenças em crianças que não foram amamentadas. Esta discrepância deve-se provavelmente devido ao tamanho da amostra, características da população em estudo, desenho de estudo e análise da duração da amamentação que foi auto reportada vários anos depois, que pode ser suscetível do viés de memória. Assim, a análise destes resultados não deve ser realizada de forma generalizada.

O efeito protetor da amamentação para asma, eczema e rinite alérgica parece ser maior logo nos primeiros anos de vida, havendo evidências mais fracas de diminuição da proteção ou aumento do risco em crianças mais velhas como as da amostra do presente estudo (62). Existe alguma evidência na proteção da amamentação contra a rinite alérgica em crianças com idade inferior a 5 anos (54,97). Dados inconsistentes são encontrados em vários estudos sobre este efeito protetor para o eczema, pieira, asma e alergias alimentares (97).

Para além disso, o facto de a criança ter sido amamentada não revela nem exclui a existência de outras formas de alimentação, nomeadamente leite artificial, que poderão também interferir nesta relação pelo que estes resultados não deverão ser interpretados fora deste contexto.

## Pontos Fortes e limitações do estudo – Parte II

Os pontos fortes deste estudo foram a participação das escolas e encarregados de educação, pois uma vez relacionado com o COSI e amostra do estudo COSI, a comunicação é acessível e a mobilização dos intervenientes para colaborar é notória pois reconhecem e valorizam a missão do estudo COSI, profissionais envolvidos e a sua metodologia há vários anos

Este estudo está limitado pelo tamanho da amostra, uma vez que a amostragem foi desenhada para outra finalidade e não para obter amostra relevante de crianças com doença imunoalérgica de forma a conseguir fazer associações de forma robusta. Outra limitação é o viés de memória, uma vez que os encarregados de educação de crianças com 7,8 e 9 anos foram solicitados a responder a questões sobre o início da vida das crianças, informação que pode já não ser clara. Para além disso o diagnóstico de doença imunoalérgica ser reportado e não confirmado clinicamente, pode ser também sobrevalorizado ou por outro lado, haver doenças subdiagnosticadas, principalmente nas famílias cuja literacia em saúde é mais limitada para procurar o acompanhamento devido das suas crianças.

Uma vez que a elevada prevalência e considerável impacto da asma infantil na morbidade e nos custos de saúde, uma relação causal entre os fatores dos primeiros 1000 dias de vida e as doenças imunoalérgicas são um tema e enorme interesse para a saúde pública. Assim, mais investigação é necessária para identificar estes mecanismos e as consequências a longo prazo. Adicionalmente, novas estratégias de prevenção para as grávidas com obesidade devem ser desenvolvidas para reduzir os diversos *outcomes* negativos para a saúde das suas crianças.

## Conclusão – Parte II

É necessário continuar a investir para otimizar o estado nutricional nas fases pré-concepcionais, gravidez, e fornecer o melhor apoio pós-natal para garantir o aporte necessário de nutrientes nos primeiros 1100 dias de vida das crianças. O papel da nutrição na prevenção das doenças imunoalérgicas precisa de ser alvo de mais estudos, idealmente coorte e com amostras populacionais robustas que permitam obter associações mais concretas.

É por este motivo importante, entender de que forma pode a nutrição contribuir para otimizar o sistema imunitário desde cedo, e intervir precocemente nos fatores modificáveis e de risco para as doenças imunoalérgicas na infância, reforçando a aposta na prevenção primária e assim envolver o nutricionista como profissional de saúde da equipa multidisciplinar no acompanhamento das mulheres grávidas tão cedo quanto possível e que prossiga o seu trabalho ao longo dos primeiros 1100 dias de vida das crianças.

## Referências Bibliográficas – Parte II

1. Bloomfield FH, Jaquiere AL, Oliver MH. Nutritional regulation of fetal growth. In: Nestle Nutrition Institute Workshop Series. 2013.
2. Koletzko B, Brands B, Grote V, Kirchberg FF, Prell C, Rzehak P, et al. Long-Term Health Impact of Early Nutrition: The Power of Programming. Vol. 70, *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2017.
3. Haugen AC, Schug TT, Collman G, Heindel JJ. Evolution of DOHaD: The impact of environmental health sciences. Vol. 6, *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2015.
4. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1).
5. Bousquet J, Anto JM, Berkouk K, Gergen P, Antunes JP, Augé P, et al. Developmental determinants in non-communicable chronic diseases and ageing. *Thorax*. 2015;70(6).
6. Du Toit G, Foong RX, Lack G. The role of dietary interventions in the prevention of IgE-mediated food allergy in children. Vol. 28, *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017.
7. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(1).
8. McGowan EC, Bloomberg GR, Gergen PJ, Visness CM, Jaffee KF, Sandel M, et al. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1).
9. Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Managing patients with food allergy in the community. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8).
10. Falcão H, Natário A, Todo Bom A, Moreira C, Ribeiro C, Tomás E, et al. Rede de Referência Hospitalar Imunoalergologia. 2017; Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/08/RRH-Imunoalergologia-Aprovada-a-8-ago-18.pdf>
11. Jackson KD, Howie LJD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief*. 2013;(121):1–8.
12. Conrado AB, Despo Ierodiakonou, M Hazel Gowland, Robert J Boyle, Paul J Turner. Erratum: Food anaphylaxis in the United Kingdom: Analysis of national data, 1998-2018 (*BMJ* (2021) 372 (n251) DOI: 10.1136/bmj.n251). Vol. 372, *The BMJ*. 2021.
13. Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(3).
14. Grieger JA, Clifton VL, Tuck AR, Wooldridge AL, Robertson SA, Gatford KL. In utero Programming of Allergic Susceptibility. Vol. 169, *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016.
15. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Vol. 94, *Physiological reviews*. 2014.
16. Barker D. Mothers, babies and health in later life. *Public Health*. 1999;113(5).
17. Sullivan LM, Brumfield C. The First 1,000 Days: Nourishing America's Future [Internet]. Washington, D.C.; 2016. Available from: <https://thousanddays.org/wp-content/uploads/1000Days-NourishingAmericasFuture-Report-FINAL-WEBVERSION-SINGLES.pdf>
18. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun*. 2014;5.
19. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. Vol. 134, *Journal of Nutrition*. 2004.
20. Associação Portuguesa de Nutrição. Alimentação nos primeiros 1000 dias de vida: um presente para o futuro. E-book n.o. Porto; 2019.
21. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: A lifetime health is under the control of in utero health. Vol. 60, *Obstetrics and Gynecology Science*. 2017.
22. Gatford KL, Wooldridge AL, Kind KL, Bischof R, Clifton VL. Pre-birth origins of allergy and asthma. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2017;123(July):88–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.07.002>
23. 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(2).
24. Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Basterrechea M, et al. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood: A pooled analysis of 14 birth cohorts.

- Int J Epidemiol. 2015;44(1).
25. Leermakers ETM, Sonnenschein-Van Der Voort AMM, Gaillard R, Hofman A, De Jongste JC, Jaddoe VVW, et al. Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing: The Generation R Study. *Eur Respir J*. 2013;42(5).
  26. Pike KC, Inskip HM, Robinson SM, Cooper C, Godfrey KM, Roberts G, et al. The relationship between maternal adiposity and infant weight gain, and childhood wheeze and atopy. *Thorax*. 2013;68(4).
  27. Harpsøe MC, Basit S, Bager P, Wohlfahrt J, Benn CS, Nøhr EA, 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*. 2013;131(4).
  28. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Postma DS, Oldenwening M, et al. Maternal overweight before pregnancy and asthma in offspring followed for 8 years. *Int J Obes*. 2010;34(4).
  29. Patel SP, Rodriguez A, Little MP, Elliott P, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Associations between pre-pregnancy obesity and asthma symptoms in adolescents. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(9).
  30. Ekström S, Magnusson J, Kull I, Lind T, Almquist C, Melén E, et al. Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1).
  31. Kumar R, Story RE, Pongracic JA, Hong X, Arguelles L, Wang G, et al. Maternal pre-pregnancy obesity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol*. 2010;23(3).
  32. Halonen M, Lohman IC, Stern DA, Ellis WL, Rothers J, Wright AL. Perinatal tumor necrosis factor- $\alpha$  production, influenced by maternal pregnancy weight gain, predicts childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1).
  33. Reichman NE, Nepomnyaschy L. Maternal pre-pregnancy obesity and diagnosis of asthma in offspring at age 3 years. *Matern Child Health J*. 2008;12(6).
  34. Lowe A, Brbäck L, Ekeus C, Hjern A, Forsberg B. Maternal obesity during pregnancy as a risk for early-life asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5).
  35. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: Systematic review and meta-analyses. Vol. 341, *BMJ (Online)*. 2010.
  36. Ay L, Kruithof CJ, Bakker R, Steegers EAP, Witteman JCM, Moll HA, et al. Maternal anthropometrics are associated with fetal size in different periods of pregnancy and at birth. the generation R study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116(7).
  37. Caudri D, Wijga A, Gehring U, Smit HA, Brunekreef B, Kerkhof M, et al. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: The PIAMA birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10).
  38. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, McLachlan CR, Pearce MS, Sears MR. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. Vol. 64, *Thorax*. 2009.
  39. Canoy D, Pekkanen J, Elliott P, Pouta A, Laitinen J, Hartikainen AL, et al. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax*. 2007;62(5).
  40. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005.
  41. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2).
  42. Stuebe AM, McElrath TF, Thadhani R, Ecker JL. Second trimester insulin resistance, early pregnancy body mass index and gestational weight gain. *Matern Child Health J*. 2010;14(2).
  43. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: An overview. In: *Journal of Nutrition*. 2003.
  44. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: Lifelong effect on respiratory health and disease. Vol. 1, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013.
  45. Direção-Geral da Saúde. Alimentação E Nutrição Na Gravidez [Internet]. Lisboa; 2021. 16 p. Available from: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
  46. World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://icd.who.int/en>

47. Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Ravelli ACJ, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: An overview. Vol. 4, Twin Research. 2001.
48. Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: From research to practice. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(1).
49. Mitchell EA, Clayton TO, García-Marcos L, Pearce N, Foliaki S, Wong G, et al. Birthweight and the risk of atopic diseases: The ISAAC Phase III study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(3).
50. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Birth weight and childhood wheezing disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(5).
51. World Health Organization. Breastfeeding Recommendations [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_3)
52. World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding, The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding. World Health Organization. Geneva, Switzerland. Fifty Fifth World Health Assembly. 2001.
53. Liao SL, Lai SH, Yeh KW, Huang YL, Yao TC, Tsai MH, et al. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(5).
54. Lodge C, Tan D, Lau M, Dai X, Tham R, Lowe A, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2015;104:38–53.
55. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramírez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016;71(5).
56. Duchén K, Casas R, Fagerås-Böttcher M, Yu G, Björkstén B. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(1).
57. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, Baker RD, Bhatia JJS, Daniels SR, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183–91.
58. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT). *JAMA.* 2001;285(4).
59. U. H, M. K, K. L, E. I. Breast milk - Immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol Suppl.* 2001;
60. Snijders BEP, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, et al. Breast-Feeding Duration and Infant Atopic Manifestations, by Maternal Allergic Status, in the First 2 Years of Life (KOALA Study). *J Pediatr.* 2007;151(4).
61. Iyengar SR, Walker WA. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. Vol. 55, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012.
62. Minniti F, Comberiati P, Munblit D, Piacentini G, Antoniazzi E, Zanoni L, et al. Breast-Milk Characteristics Protecting Against Allergy. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets.* 2014;14(1).
63. Walker A. Breast Milk as the Gold Standard for Protective Nutrients. *J Pediatr.* 2010;156(2 SUPPL.).
64. Tomičić S, Johansson G, Voor T, Björkstén B, Böttcher MF, Jenmalm MC. Breast milk cytokine and IgA composition differ in estonian and swedish mothers-relationship to microbial pressure and infant allergy. *Pediatr Res.* 2010;68(4).
65. Prokešová L, Lodinová-Žádníková R, Žižka J, Kocourková I, Novotná O, Petrásková P, et al. Cytokine levels in healthy and allergic mothers and their children during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(3).
66. Matson AP, Thrall RS, Rafti E, Lingenheld EG, Puddington L. IgG transmitted from allergic mothers decreases allergic sensitization in breastfed offspring. *Clin Mol Allergy.* 2010;8.
67. Bigman G. Breastfeeding and Its Relationship to Childhood Respiratory Allergies and Allergic Asthma a Longitudinal Study (P11-104-19). *Curr Dev Nutr.* 2019;3(Supplement\_1):1076.
68. Dantzer JA, Wood RA. Reduced risk of peanut sensitization following exposure through breastfeeding and early peanut introduction. Vol. 142, *Pediatrics.* 2018.
69. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI Portugal 2019. Childhood Obesity Surveillance Initiative For Europe (COSI/OMS Europa). 2019;
70. Asher I, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy.* 1998;28(5):52–66.
71. Rasmussen KM, Yaktine AL. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. *Natl Acad*

- Press. 2009;184(3).
72. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2016;
  73. Direção Geral da Educação. Monitorização de Inquéritos em Meio Escolar [Internet]. Available from: <http://mime.dgeec.mec.pt/>
  74. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
  75. Lei Y, Yang H, Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):101–4.
  76. Jensen-Jarolim E, Untertsmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. Vol. 63, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008.
  77. Almquist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: A GA 2LEN review. Vol. 63, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008.
  78. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. Vol. 18, *Nature Medicine*. 2012.
  79. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(3):222–31.
  80. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby AL, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1).
  81. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2).
  82. Ho MHK, Wong WHS, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3).
  83. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014;11(3).
  84. Chen Y, Zhu J, Lyu J, Xia Y, Ying Y, Hu Y, et al. Association of maternal prepregnancy weight and gestational weight gain with children's allergic diseases. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9).
  85. Sun Y, Hou J, Sheng Y, Kong X, Weschler LB, Sundell J. Modern life makes children allergic. A cross-sectional study: associations of home environment and lifestyles with asthma and allergy among children in Tianjin region, China. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019;92(4).
  86. Owora AH, Zhang Y. Childhood wheeze trajectory-specific risk factors: A systematic review and meta-analysis. Vol. 32, *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021.
  87. Krautenbacher N, Kabesch M, Horak E, Braun-Fahrlander C, Genuneit J, Boznanski A, et al. Asthma in farm children is more determined by genetic polymorphisms and in non-farm children by environmental factors. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(2).
  88. Dumas O, Varraso R, Gillman MW, Field AE, Camargo CA. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(9).
  89. Den Dekker HT, Sonnenschein-Van Der Voort AMM, De Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, 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*. 2016;137(4).
  90. Gabet S, Just J, Couderc R, Seta N, Momas I. Allergic sensitisation in early childhood: Patterns and related factors in PARIS birth cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(8).
  91. Oliveira M. Aleitamento Materno: Estudo de Prevalência e Fatores Condicionantes nos Primeiros Seis Meses de Vida Breastfeeding: Study of Prevalence and Determinant Factors in the First Six Months of Life. 2016;20:4–15. Available from: [http://pensarenfermagem.esel.pt/files/Artigo1\\_4\\_15.pdf](http://pensarenfermagem.esel.pt/files/Artigo1_4_15.pdf)
  92. Silva T. Aleitamento materno: prevalência e fatores que influenciam a duração da sua modalidade exclusiva nos primeiros seis meses de idade. *Acta Pediátrica Port*. 2013;44(5).
  93. Wehrmeister FC, Peres KG de A. Desigualdades regionais na prevalência de diagnóstico de asma em crianças: uma análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2003. *Cad Saude Publica*. 2010;26(9).
  94. Kim JH, Lee SW, Lee JE, Ha EK, Han MY, Lee E. Breastmilk feeding during the first 4 to 6 months of age and childhood disease burden until 10 years of age. *Nutrients*. 2021;13(8).

95. Kim JH. Role of breast-feeding in the development of atopic dermatitis in early childhood. Vol. 9, Allergy, Asthma and Immunology Research. 2017.
96. Mathias JG, Zhang H, Soto-Ramirez N, Karmaus W. The association of infant feeding patterns with food allergy symptoms and food allergy in early childhood. *Int Breastfeed J*. 2019;14(1).
97. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10017):475–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS

Destacar por fim, que à exceção da variável do estado nutricional infantil utilizada que já constava da base de dados COSI, todas as restantes variáveis em estudo foram recolhidas apenas para a finalidade deste trabalho com vista à conclusão do mestrado em epidemiologia.

Foi desenvolvido um novo questionário para recolher as variáveis sobre a sintomatologia relacionada com as doenças alérgicas, pelo que todo o trabalho para a realização do presente artigo desde o desenho de estudo, planeamento estratégico de recolha da amostra, entrega e recolha dos questionários nas escolas participantes, inserção de dados e gestão da base de dados foi da responsabilidade da aluna mestranda. Estes procedimentos permitiram enriquecer a experiência de realização da tese de mestrado, através dos diversos desafios e barreiras que foram surgindo ao longo de todo o processo.

No futuro, estudar a temática dos 1100 dias de vida, exige um registo sistematizado desta informação ao nível dos cuidados de saúde primários, de forma estratégica ao longo do tempo para produzir informação e resultados mais robustos sobre os resultados em saúde de determinadas práticas inerentes ao início da vida.

Este trabalho pretende trazer novamente para a discussão científica a temática do excesso de peso infantil e realçar o seu papel condicionante da qualidade de vida das crianças, que irão ser adultos no futuro.

Também serve para reforçar a necessidade de mudar algumas práticas e recomendações no que diz respeito à abordagem multidisciplinar das doenças imunoalérgicas, e também relativas aos fatores dos primeiros 1100 dias de vida, com argumentos que sustentam a necessidade de ampliar a abrangência dos programas de educação alimentar materno-infantil que transmitam às grávidas e posteriormente, aos seus descendentes, ferramentas e conhecimentos que lhes permitam manter hábitos alimentares saudáveis ao longo de todas as fases do crescimento e potenciar a sua saúde de forma duradoura ao longo da vida.

**Grávidas com maior literacia em saúde serão capazes de educar crianças mais saudáveis que por sua vez serão os pais do futuro e por aí em diante.**

**Grávida a grávida, criança a criança, família a família, é possível quebrar o ciclo vicioso do excesso de peso e doenças crónicas não transmissíveis.**