

## Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children

*Erro alimentar nos primeiros meses de vida e sua associação com asma e atopia em pré-escolares*

Simone Z. Strassburger<sup>1</sup>, Márcia R. Vitolo<sup>2</sup>, Gisele A. Bortolini<sup>3</sup>, Paulo M. Pitrez<sup>4</sup>, Marcus H. Jones<sup>4</sup>, Renato T. Stein<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o impacto de amamentação exclusiva e a introdução de leite de vaca no primeiro ano de vida no diagnóstico de asma, sibilância e atopia em crianças entre 3 e 4 anos de vida.

**Métodos:** Estudo de coorte aninhado a ensaio de campo randomizado que investigou a efetividade de orientações nutricionais no primeiro ano de vida de crianças, na cidade de São Leopoldo, RS. As crianças acompanhadas em relação a sua dieta no primeiro ano de vida, nesse estudo primário, foram revisitadas três anos mais tarde. Seus pais responderam, então, a um questionário relacionado a problemas respiratórios em seus domicílios, aplicado por entrevistadores treinados. As crianças também realizaram testes cutâneos para avaliar a resposta a alérgenos ambientais comuns.

**Resultados:** Do total de 397 crianças acompanhadas no primeiro ano de vida, 354 foram reavaliadas entre 3 e 4 anos de idade. A prevalência de sibilos, avaliada no período referente aos 12 meses prévios ao questionário, foi 21,3%, a de asma, 5,5% e a de atopia, 28,7%. Crianças que consumiram leite de vaca antes de 4 meses de vida tinham chance significativamente maior de apresentar asma entre 3 e 4 anos (OR 3,22; IC95%: 1,05-9,80). Aleitamento exclusivo por período menor de 6 meses foi marginalmente associado à atopia.

**Conclusões:** A introdução precoce do leite de vaca mostrou-se importante fator de risco para o desencadeamento de sintomas da asma aos 4 anos de idade. Aleitamento materno por período superior a 6 meses está também potencialmente associado à proteção no desenvolvimento de atopia. Os resultados deste estudo sugerem haver um potencial de intervenção para diminuir o impacto da asma através de intervenções na dieta no primeiro ano de vida.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):391-399: Aleitamento materno, leite de vaca, asma, dieta, criança.*

### Abstract

**Objective:** To evaluate the impact of exclusive breastfeeding and introduction of cow's milk in the first year of life on the diagnosis of asthma, wheezing, and atopy in children aged 3 to 4 years.

**Methods:** This is a cohort study nested in a randomized field trial investigating the effectiveness of dietary guidelines during the first year of life of children in the city of São Leopoldo, southern Brazil. Children who had their diet monitored during the first year of life, in a primary study, were revisited three years later, when their parents answered a questionnaire related to respiratory problems, applied during home visits by trained interviewers. Children were also skin-prick tested to assess responses to common environmental allergens.

**Results:** Of the 397 children followed during the first year of life, 354 were reassessed between 3 and 4 years of age. Prevalence of wheezing, evaluated for the 12 months prior to questionnaires, was 21.3%, while prevalence of asthma and atopy was 5.5 and 28.7%, respectively. Children fed cow's milk previous to being four months of life were significantly more likely to have asthma between three and four years of age (OR 3.22; 95%CI 1.05-9.80). In the same line, exclusive breastfeeding for a period shorter than six months was marginally associated with atopy.

**Conclusions:** The early introduction of cow's milk was an important risk factor for triggering asthma/wheeze symptoms at the age of 4 years. Exclusive breastfeeding for longer than six months was also potentially associated with protection against the development of atopy. The results of this study suggest that dietary interventions during the first year of life have the potential to reduce the impact of asthma, and possibly, atopy.

*J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):391-399: Breastfeeding, cow's milk, asthma, diet, child.*

1. Mestre. Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.
2. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS.
3. Mestre. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, UFCSPA, Porto Alegre, RS.
4. Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina (FAMED), PUCRS, Porto Alegre, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Strassburger SZ, Vitolo MR, Bortolini GA, Pitrez PM, Jones MH, Stein RT. Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):391-399.

Artigo submetido em 07.12.09, aceito em 02.08.10.

doi:10.2223/JPED.2031

## Introdução

A asma é a doença crônica mais comum na primeira década de vida, sendo responsável pela grande frequência de sintomas respiratórios nessa idade. Vários estudos que utilizaram a base metodológica do projeto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) mostraram a alta prevalência de asma e doenças alérgicas em crianças e têm servido de padrão para estudos epidemiológicos em várias comunidades no mundo inteiro<sup>1-3</sup>. Mesmo não tendo sido desenhado para o estudo de prevalência de sintomas e doenças respiratórios em pré-escolares, o questionário ISAAC tem sido utilizado largamente na avaliação de pré-escolares<sup>4</sup>. No Brasil, os estudos também demonstram um grande impacto de asma em populações urbanas<sup>5</sup>. Uma série de fatores de risco tem sido elencada a essa alta frequência de asma ou sintomas de asma nas populações afetadas. Nas últimas duas décadas, observou-se crescente interesse em elucidar os mecanismos fisiopatológicos da doença, bem como seus principais fatores de risco. Recentemente, o papel da dieta, mais especialmente a alimentação durante o primeiro ano de vida, tem sido implicada no desenvolvimento de asma. Alguns desses estudos relataram que a amamentação exclusiva por 4 meses diminuiu o risco de asma aos 4 e 6 anos<sup>6-8</sup>.

Halken<sup>9</sup> revisou publicações que pesquisaram a associação da alimentação com asma e alergias. As conclusões dessa revisão e de outros estudos sugerem que o maior tempo de aleitamento materno exclusivo e/ou a introdução tardia da alimentação complementar têm sido associados a variáveis como: menor frequência de alergia à proteína do leite de vaca, dermatite atópica, sibilância e asma em idades tardias, especialmente entre crianças com história familiar de atopia. Há várias controvérsias nesse tópico, incluindo-se aí estudos que sugerem que a amamentação natural por mães asmáticas poderia aumentar o risco de asma mais tarde na vida, inclusive com diminuição de fluxos pulmonares expiratórios<sup>10,11</sup>. A introdução precoce do leite de vaca tem também sido associada a doenças alérgicas, perdas sanguíneas fecais e deficiência de ferro<sup>12-14</sup>.

Os estudos até hoje publicados, discutindo o impacto da dieta em doenças respiratórias, são baseados principalmente em dados recordatórios. No presente estudo, utilizamos as informações obtidas no acompanhamento prospectivo e detalhado da dieta no primeiro ano de vida, em crianças de baixa renda da região metropolitana de Porto Alegre (RS), para avaliar desfechos respiratórios e marcadores de alergia entre as idades de 3 e 4 anos<sup>15</sup>.

## Metodologia

### População e desenho do estudo

Estudo de coorte aninhado a ensaio de campo randomizado que investigou a efetividade de orientações nutricionais no primeiro ano de vida, preconizadas pelo Ministério da Saúde (2002) na cidade de São Leopoldo (RS). Essas orientações reforçam a importância da amamentação exclusiva até os 6 meses de idade. Essa metodologia e os dados referentes à intervenção de educação nutricional estão detalhados em publicação prévia de Vitolo et al.<sup>15</sup> Conforme esse estudo, um

grupo recebeu orientação sobre as vantagens da amamentação exclusiva, informação esta que não era disponibilizada de maneira formal para o grupo controle. As crianças que participaram do estudo foram recrutadas ao nascimento no Hospital Centenário, da cidade de São Leopoldo, região metropolitana de Porto Alegre, que atende pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Na primeira fase do estudo, entre outubro de 2001 e junho de 2002, estudantes de nutrição compareciam às enfermarias da maternidade todos os dias da semana para identificar os recém-nascidos elegíveis para o estudo: peso de nascimento maior de 2.500 g e idade gestacional maior que 37 semanas. Os critérios de exclusão foram: mães HIV positivas, mal-formações congênitas, recém-nascidos encaminhados à unidade de terapia intensiva e parto múltiplo. As mães dos recém-nascidos que preenchiam os requisitos foram informadas sobre o estudo e convidadas a participar. Dos recém-nascidos elegíveis para o estudo, 90% das mães aceitaram participar.

### Variáveis gerais e nutricionais

As variáveis utilizadas neste estudo foram coletadas por meio de visitas domiciliares, feitas por estudantes de graduação previamente treinados, nas idades de 6 meses, 12 meses e novamente entre 3 e 4 anos. Aos 6 meses, foram registradas variáveis que auxiliaram na composição do perfil da população estudada: escolaridade materna, renda familiar mensal, aleitamento materno exclusivo (definido como o uso de aleitamento materno como único alimento oferecido à criança, sem oferta de chá e água ou qualquer outro alimento), idade da criança no momento da introdução da fruta ou suco de fruta *in natura*, papa salgada, leite de vaca. Aos 12 meses, revisou-se a introdução dos alimentos estudados no período dos 6 aos 12 meses e analisou-se a exposição ao fumo materno ou de outro familiar no primeiro ano de vida. As variáveis utilizadas no estudo atual foram a do tempo de aleitamento materno (com variáveis dicotômicas aos 4 ou 6 meses de idade), introdução de leite de vaca, introdução de suco ou fruta e papa salgada (todas essas com ponto de corte aos 4 meses de idade).

### Avaliação de sibilos e asma brônquica

Na idade entre 3 e 4 anos, aplicou-se questionário para avaliação de sintomas respiratórios e asma. Para investigação dos problemas respiratórios, foi utilizado um questionário validado para o Brasil para crianças entre 7 e 9 anos de idade, baseado no material usado pelo estudo ISAAC. Nesse questionário, os pais responderam a perguntas específicas relacionadas a doenças respiratórias. Sibilância era definida pela pergunta: "Seu filho(a) apresentou chiado (tipo miado de gato) nos últimos 12 meses?". Asma foi definida como a combinação positiva da pergunta anterior e a pergunta: "Seu filho(a) teve asma alguma vez na vida?". Informações relativas ao meio-ambiente em que vivem as crianças, sua história médica progressiva e história familiar de doenças, além de dados demográficos, foram coletados nos domicílios das crianças por entrevistadores treinados.

### **Avaliação de atopia**

Para a avaliação de atopia nas crianças em nível ambulatorial, foram realizados testes cutâneos para alérgenos ambientais comuns ao nosso meio-ambiente (pelo de gato, pólen, mistura de árvores, e ácaros – *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*). Os testes foram realizados por um técnico que teve seu procedimento validado por testagem prévia. As lancetas, os extratos e as soluções de controle foram fornecidos pelo laboratório ALK-Abello (Espanha). Como há influência do ciclo circadiano na reação cutânea aos alérgenos e à histamina, todos os exames foram realizados no período da manhã.

A medida da reação era feita através da soma do maior diâmetro horizontal da pápula com seu maior diâmetro vertical, dividido por dois, menos o valor do controle negativo; se maior ou igual a 3 mm, o teste era considerado positivo. O paciente era considerado atópico se apresentasse ao menos um teste positivo aos alérgenos testados.

### **Análises estatísticas**

Para a análise estatística dos dados, utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 13.0. Em função do presente estudo ser derivado de um ensaio de campo randomizado sobre a efetividade de um programa de nutrição em outros desfechos, foi feita a comparação da prevalência de sibilos, asma e atopia entre os grupos que participaram do estudo inicial<sup>15</sup> para assumir a hipótese de que a intervenção não alterou a prevalência dos desfechos avaliados. As prevalências não apresentaram diferenças entre os grupos intervenção (I) e controle (C): para sibilos, I = 26,0%, C = 17,9% ( $p = 0,068$ ) asma, I = 7,5%, C = 4,0% ( $p = 0,151$ ); e atopia I = 32,8%, C = 25,7% ( $p = 0,155$ ). Confirmada a hipótese de não se haver introduzido qualquer viés de seleção, as análises foram realizadas independentemente do grupo que a criança pertenceu, aumentando, assim, o poder da amostra.

A análise univariada foi utilizada para obter a frequência de todas as variáveis de interesse e examinou sua distribuição. A análise bivariada foi realizada com cada variável independente da relação com as variáveis de desfecho (sibilos nos últimos 12 meses, asma e atopia) através do teste qui-quadrado de Pearson. Para os desfechos, foram ajustados, para cada, um modelo de regressão logística hierárquico em três níveis, selecionando as variáveis que apresentaram  $p < 0,2$  nas análises brutas. No primeiro nível, foram alocadas as variáveis condições sociodemográficas e sexo. No segundo nível, o modelo incluiu as variáveis do primeiro nível que tiveram valor de  $p < 0,05$ , além das variáveis maternas e paternas. No terceiro nível, foram incluídas as variáveis relacionadas às práticas alimentares no primeiro ano de vida, com  $p < 0,2$  nas análises brutas, e as variáveis que permaneceram nos modelos anteriores, sendo consideradas estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ . A modelagem realizada permite identificar, entre as variáveis estudadas, os principais preditores dos desfechos de interesse.

As variáveis aleitamento materno, aleitamento materno exclusivo e introdução de fruta e/ou suco de fruta, introdução de leite de vaca e introdução da papa salgada foram analisadas utilizando diferentes pontos de corte. Assim, permaneceram no modelo as variáveis dicotômicas que estiveram mais fortemente associadas aos desfechos.

### **Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Foram obtidos termos de Consentimento Livre e Esclarecido para responder ao questionário e realizar os testes cutâneos. As mães foram informadas da presença de teste positivo para atopia e receberam orientações básicas para diminuir o risco de exposição da criança.

### **Resultados**

Do total de 397 crianças visitadas no primeiro ano de vida (primeira fase do estudo), 354 foram avaliadas na segunda fase do estudo (89,2%), no período de janeiro a junho de 2006, em seus domicílios, por entrevistadores treinados para a obtenção dos dados relacionados a problemas respiratórios. Os motivos das perdas na primeira fase foram: morte da criança (1), recusa em continuar participando do estudo (5), endereço não localizado (12), mudança de endereço/outras cidades (18), mudança de endereço/sem informação (7). Na segunda fase do projeto, por meio de visita domiciliar, 347/354 mães e/ou responsáveis responderam adequadamente ao questionário sobre problemas respiratórios (7 inquiridos foram desconsiderados por preenchimento inadequado). Posteriormente, os testes cutâneos foram realizados em 328 crianças (94,5%) que compareceram a uma clínica-escola.

Das crianças que participaram deste estudo, 196 eram do sexo masculino (56,4%). O nível de renda familiar total, expresso por salários mínimos, mostrou que 2/3 (238/340) das famílias viviam com renda inferior a 3 salários mínimos. Escolaridade materna formal registrou níveis inferiores a 8 anos em 56,0% da amostra avaliada (196/347). As crianças apresentaram idade média de  $47,74 \pm 2,68$  meses de idade no momento da avaliação dos desfechos respiratórios.

As prevalências de sibilos nos últimos 12 meses anteriores à visita domiciliar, de asma e de atopia foram 21,3, 5,5 e 28,7%, respectivamente. A Tabela 1 apresenta esses dados, além do histórico familiar em relação a doenças respiratórias, exposição à fumaça de cigarro no primeiro ano de vida e dados de dieta do primeiro ano. A frequência de exposição ao tabaco através de alguma pessoa no domicílio no primeiro ano de vida foi de 41,0% para as crianças avaliadas. Somente 1/3 das crianças foram amamentadas exclusivamente ao seio além dos 4 meses de idade, e o leite de vaca já havia sido introduzido para 40% das crianças até os 4 meses de idade (Tabela 1).

**Tabela 1** - Frequência das variáveis clínicas, dieta no primeiro ano de vida e história familiar de doenças respiratórias, tomando como base as 347 crianças com questionário preenchido entre 3 e 4 anos de idade (com exceção dos testes cutâneos, n = 328)

Variáveis*	n	%
Sibilos nos últimos 12 meses	74	21,3
Asma	19	5,5
Atopia ( $\geq 1$ alérgeno positivo)	94	28,7
História materna de asma	44	12,8
História paterna de asma	26	8,0
Aleitamento materno exclusivo $\geq 4$ meses	124	36,0
Aleitamento materno exclusivo $\geq 6$ meses	41	11,9
Introdução de leite de vaca $\leq 4$ meses	119	40,3
Exposição ao tabaco no primeiro ano de vida		
Pai	38	9,6
Mãe	61	15,4
Ambos	35	8,9

\* Nem todas as variáveis têm o mesmo denominador devido à falta de informações em algumas variáveis.

A Tabela 2 descreve a prevalência de sibilos nos últimos 12 meses em cada grupo de variáveis independentes. Os *odds ratio* brutos mostraram maior chance de apresentar sibilos as crianças com pais e mães com história de rinite alérgica e asma. As variáveis de introdução precoce de leite de vaca e sucos ou aleitamento materno exclusivo até os 4 ou 6 meses de idade não foram relacionadas à sibilância aos 4 anos de idade. Após regressão, apenas história de rinite materna se manteve associada com a presença de sibilos.

A Tabela 3 apresenta os resultados das análises brutas e ajustadas dos fatores de risco para asma. Crianças que consumiram leite de vaca antes do quarto mês de vida apresentaram, significativamente, maior risco de asma. O risco de a criança ter asma na idade de 4 anos, nas análises brutas, é três vezes maior quando a criança é filha de mãe com história de rinite e quatro vezes maior quando é filha de mãe com história de asma. Após regressão hierarquizada ajustada, as crianças que consumiram leite de vaca antes de 4 meses de vida apresentaram chance três vezes maior de ter asma aos 4 anos (OR: 3,22; IC95%: 1,05-9,80).

A Tabela 4 apresenta os resultados da análise dos fatores de risco para atopia. Crianças filhas de pais com história de rinite que foram amamentadas no peito por tempo inferior a 6 meses ou que consumiram fruta ou suco de fruta antes de 4 meses apresentaram maior chance de atopia nas análises brutas. Após análise ajustada, as crianças em que o tempo de aleitamento materno exclusivo foi menor ou igual a 6 meses apresentaram marginalmente maior risco de terem, ao menos, um teste cutâneo positivo entre 3 e 4 anos de idade. Também permaneceu associada a história paterna de rinite.

## Discussão

Diversos fatores de risco têm sido apontados na tentativa de justificar os diferentes níveis de prevalências de asma e de doenças alérgicas entre diferentes países e em um mesmo país. Fatores ambientais como a sensibilização a alérgenos na infância, assim como agressões virais, bacterianas e parasitárias parecem ter forte influência na fisiopatogenia da asma e da atopia<sup>16-19</sup>. Um dos fatores que vem despertando interesse como possível variável de risco para asma e enfermidades alérgicas é o que está relacionado a aspectos de nutrição, especialmente nos primeiros anos de vida. Esse interesse em estudar a importância da dieta tem oferecido, até agora, poucas publicações em que as informações nutricionais são obtidas de maneira prospectiva, sendo essa, talvez, uma das maiores qualidades de nosso estudo.

Nosso achado mais significativo foi demonstrar que as crianças que consumiram leite de vaca antes dos 4 meses de vida, portanto, rompendo o ciclo da amamentação materna exclusiva, apresentavam três vezes mais chance de ter asma aos 4 anos, independente de outros fatores de risco reconhecidamente associados à asma. No Brasil, existem evidências de que a alimentação nos 2 primeiros anos de vida da criança tem predominância láctea, com leite de vaca em pó ou líquido, acrescida de farináceos e açúcar, e que a oferta desse alimento acontece com frequência antes dos 6 meses de vida<sup>20,21</sup>. Uma das possíveis consequências dessa introdução precoce do leite de vaca seria o observado aumento na incidência de alergia ao leite de vaca em vários países, em taxas de prevalência que variam de 1,9 a 7,5%<sup>22</sup>. Sampson<sup>23,24</sup> relaciona o aumento da prevalência das doenças alérgicas como manifestações associadas à alergia ao leite

de vaca. Estudos muito recentes sugerem que a presença de uma flora microbiana intestinal rica em bactérias ou o uso de probióticos podem inibir sintomas de doenças respiratórias em crianças<sup>25</sup> através da ativação de mecanismos de resposta imune inata<sup>26</sup>. O impacto da diminuição do período de alimentação materna exclusiva observado neste estudo e em vários outros pode sugerir que mecanismos associados

à dieta podem interferir na manifestação de doenças respiratórias em crianças.

Um dos achados recentes mais importantes do estudo ISAAC é o que define que asma em populações de altos índices de desenvolvimento está mais fortemente associada à atopia, enquanto essa relação é muito mais frágil em populações de baixa renda<sup>27</sup>. O achado importante é de que

**Tabela 2** - Análise bruta e ajustada (modelo logístico hierárquico) para fatores de risco para sibilos nos últimos 12 meses em crianças entre 3 e 4 anos de idade

Nível/variáveis*	n/N total (%)	Análise bruta		Análise ajustada	
		OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Nível I</b>					
Sexo					
Masculino	44/196 (22,4)	1,16 (0,69-1,96)	0,561	-	
Feminino	30/151 (19,9)	1	-		
Renda familiar					
< 3 salários mínimos	50/237 (21,1)	0,90 (0,52-1,58)	0,732	-	
≥ 3 salários mínimos	23/101 (22,8)	1			
Escolaridade materna					
< 8 anos	40/195 (20,5)	0,88 (0,53-1,48)	0,652	-	
≥ 8 anos	34/151 (22,5)	1			
<b>Nível II</b>					
História materna de asma					
Positiva	17/44 (38,6)	2,69 (1,37-5,27)	0,003	2,08 (0,96-4,50)	0,061
Negativa	57/301 (18,9)	1		1	
História materna de rinite					
Positiva	34/110 (30,9)	2,17 (1,27-3,68)	0,004	2,17 (1,26-3,72)	0,005
Negativa	40/234 (17,1)	1		1	
Tabagismo materno e/ou paterno no primeiro ano de vida					
Sim	28/60 (24,6)	1,30 (0,76-2,23)	0,323	-	
Não	46/281 (19,9)	1			
História paterna de asma					
Positiva	9/26 (34,6)	2,16 (0,91-5,09)	0,072	1,40 (0,52-3,72)	0,498
Negativa	59/300 (19,7)	1	1		
História paterna de rinite					
Positiva	19/60 (31,7)	2,15 (1,15-4,04)	0,015	1,85 (0,91-3,76)	0,088
Negativa	47/266 (17,7)	1		1	
<b>Nível III</b>					
Aleitamento materno exclusivo					
< 4 meses	53/220 (24,1)	1,52 (0,87-2,67)	0,139	1,33 (0,73-2,41)	0,341
≥ 4 meses	21/122 (17,2)	1		1	
Leite de vaca					
< 4 meses	28/119 (23,5)	1,26 (0,72-2,23)	0,414	-	
≥ 4 meses	34 (19,5)	1			
Introdução fruta e/ou suco de fruta					
< 4 meses	14/174 (26,4)	1,34 (0,68-2,64)	0,368	-	
≥ 4 meses	60/285 (21,1)	1			
Introdução papa salgada					
< 4 meses	10/32 (31,3)	1,73 (0,78-3,86)	0,171	1,68 (0,72-3,93)	0,229
≥ 4 meses	62/299 (20,7)	1		1	

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

\* Nem todos os sujeitos têm informações completas para todas as variáveis.

a asma, em populações brasileiras principalmente de baixa renda, apresenta alta prevalência, porém, é especialmente do fenótipo não atópico<sup>28</sup>. Uma das hipóteses mais citadas para explicar esse fenômeno é a de que um meio-ambiente menos higiênico e, portanto, mais "agressivo", é protetor de atopia, mas fortemente indutor de asma e sibilância na infância. Um estudo recente do nosso grupo<sup>29</sup> mostrou que

bronquiolite nos primeiros anos de vida é o maior fator de risco de asma aos 11 anos de idade, enquanto atopia parece ser um fator de risco menor para a determinação da doença. Nossos dados mostram que a introdução precoce de leite de vaca, interrompendo o aleitamento materno exclusivo, é um fato real e preocupante nas populações de baixa renda no Brasil, ainda mais quando se verifica que, nessa população

**Tabela 3** - Análise bruta e ajustada (modelo logístico hierárquico) para fatores de risco para asma em crianças entre 3 e 4 anos de idade

Nível/variáveis*	n/N total (%)	Análise bruta		Análise ajustada	
		OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Nível I</b>					
Sexo					
Masculino	11/196 (5,6)	1,06 (0,41-2,71)	0,899	-	
Feminino	8/151 (5,3)	1			
Renda familiar					
< 3 salários mínimos	14237 (5,9)	1,20 (0,42-3,44)	0,727	-	
≥ 3 salários mínimos	5/101 (5,0)	1			
Escolaridade materna					
< 8 anos	9/195 (4,6)	0,68 (0,27-1,72)	0,416	-	
≥ 8 anos	10/151 (6,6)	1			
<b>Nível II</b>					
História materna de asma					
Positiva	7/44 (15,9)	4,55 (1,68-12,29)	0,001	2,60 (0,78-8,61)	0,117
Negativa	12/301 (4,0)	1		1	
História materna de rinite					
Positiva	12/110 (10,9)	3,97 (1,51-10,38)	0,003	2,17 (0,71-6,65)	0,172
Negativa	7/234 (3,0)	1		1	
Tabagismo materno e/ou paterno no primeiro ano de vida					
Sim	9/114 (7,9)	1,89 (0,74-4,80)	0,172	-	
Não	10/231 (4,3)	1			
História paterna de asma					
Positiva	2/26 (7,7)	1,47 (0,32-6,8)	0,613	-	
Negativa	16/300 (5,3)	1			
História paterna de rinite					
Positiva	6/60 (10,0)	2,35 (0,84-6,54)	0,093	1,99 (0,67-5,90)	0,211
Negativa	12/266 (4,5)	1		1	
<b>Nível III</b>					
Aleitamento materno					
< 6 meses	9/128 (7,0)	1,55 (0,61-3,92)	0,351	-	
≥ 6 meses	10/215 (4,7)	1			
Introdução leite de vaca					
< 4 meses	12/119 (10,1)	3,79 (1,29-11,06)	0,010	3,22 (1,05-9,80)	0,039
≥ 4 meses	15/174 (2,9)	1		1	
Introdução fruta e/ou suco de fruta					
< 4 meses	4/53 (7,5)	1,46 (0,46-4,61)	0,507	-	
≥ 4 meses	15/285 (5,3)	1			
Introdução papa salgada					
< 4 meses	4/32 (12,5)	2,70 (0,84-8,70)	0,084	2,24 (0,62-8,10)	0,216
≥ 4 meses	15/299 (5,0)	1			

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = odds ratio.

\* Nem todos os sujeitos têm informações completas para todas as variáveis.

estudada, quase 70% das crianças não receberam aleitamento exclusivo acima dos 4 meses de idade. Os achados deste estudo adicionam, portanto, importantes e inéditas informações a um modelo que tenta explicar os fatores de risco associados à asma não atópica no Brasil.

A variável de sibilância não mostrou estar associada aos marcadores de dieta aqui estudados. Uma das hipóteses para esses resultados é que sibilância nessa faixa etária está mais associada a um fenótipo de doença transitória da infância, diferente de asma, e muito identificada com sibilância asso-

**Tabela 4 -** Análise bruta e ajustada (modelo logístico hierárquico) para fatores de risco para atopia em crianças entre 3 e 4 anos de idade

Nível/variáveis*	n/N (%)	Análise bruta		Análise ajustada	
		OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Nível I</b>					
Sexo					
Masculino	58/187 (31,0)	1,31 (0,80-2,13)	0,277	-	
Feminino	36/141 (25,5)	1			
Renda familiar					
< 3 salários mínimos	57/222 (25,7)	0,65 (0,38-1,08)	0,099	0,67 (0,38-1,16)	0,154
≥ 3 salários mínimos	34/98 (34,7)	1		1	
Escolaridade materna					
< 8 anos	51/182 (28,0)	0,92 (0,57-1,49)	0,746	-	
≥ 8 anos	43/142 (29,7)	1			
<b>Nível II</b>					
História materna de asma					
Positiva	16/42 (38,1)	1,62 (0,82-3,19)	0,156	1,64 (0,78-3,43)	0,184
Negativa	78/284 (27,5)	1		1	
História materna de rinite					
Positiva	34/104 (32,7)	1,30 (0,78-2,16)	0,304	-	
Negativa	60/221 (27,1)	1			
Tabagismo materno e/ou paterno no primeiro ano de vida					
Sim	33/105 (31,4)	1,21 (0,72-2,00)	0,461	-	
Não	61/222 (27,5)	1			
História paterna de asma					
Positiva	8/26 (30,8)	1,15 (0,48-2,76)	0,744	-	
Negativa	78/281 (27,8)	1			
História paterna de rinite					
Positiva	23/59 (39,0)	1,95 (1,07-3,56)	0,026	1,90 (1,03-3,51)	0,040
Negativa	61/248 (24,6)	1		1	
<b>Nível III</b>					
Aleitamento materno					
< 6 meses	44/122 (36,1)	1,72 (1,05-2,81)	0,028	1,61 (0,94-2,75)	0,077
≥ 6 meses	50/203 (24,6)	1		1	
Introdução leite de vaca					
< 4 meses	36/111 (32,4)	1,23 (0,73-2,08)	0,425	-	
≥ 4 meses	47/168 (28,0)	1			
Introdução fruta e/ou suco de fruta					
< 4 meses	21/52 (40,4)	1,85 (1,00-3,43)	0,048	1,39 (0,70-2,74)	0,335
≥ 4 meses	72/269 (26,8)	1		1	
Introdução papa salgada					
< 4 meses	8/31 (25,8)	0,83 (0,36-1,95)	0,682	-	
≥ 4 meses	83/283 (29,3)	1			

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

\* Nem todos os sujeitos têm informações completas para todas as variáveis.

ciada a infecções virais<sup>30</sup>. Como o estudo não foi desenhado para estudar os desfechos de dieta nos diferentes fenótipos de sibilância da infância, há a possibilidade de que a ausência de uma associação possa dever-se à falta de poder do mesmo para estudar essas relações.

Outro dos nossos achados é de que a interrupção da amamentação antes dos 6 meses de idade está potencialmente associada a um maior risco de atopia. Na análise não ajustada, esse risco é 70% maior nas crianças que receberam aleitamento materno exclusivo por menos de 6 meses, porém, essa análise perde significância estatística quando ajustada para outros fatores de risco. Uma possibilidade é que um erro tipo 2 tenha ocorrido e que, em uma amostragem maior, essa análise se mostrasse significativa. Há dados de literatura que sugerem uma associação de introdução precoce de leite de vaca a uma série de morbidades em crianças, tais como: maior frequência de doenças infecciosas, desnutrição, diarreia e carências específicas de micronutrientes como zinco, ferro e vitamina A<sup>31</sup>, todas substâncias presentes no leite materno, além dos anticorpos que protegem a criança contra infecções comuns durante a infância.

Estudos como os de Chulada et al.<sup>32</sup> e van Odjik et al.<sup>33</sup> afirmam que quanto maior a duração da amamentação, menor o risco de desenvolver doenças alérgicas. Uma ampla revisão sobre o assunto, realizada em 2005 por Friedman & Zeiger<sup>34</sup>, também conclui haver proteção do aleitamento materno contra doenças alérgicas. Mesmo assim, há autores que sugerem que o aumento do risco para asma e eczema está associado com amamentação, particularmente em mães que tenham asma e eczema<sup>10,11</sup>. Contrariamente a esses achados, alguns pesquisadores indicam que o efeito protetor do aleitamento materno sobre as doenças alérgicas e respiratórias é maior em crianças com história familiar positiva de atopia, o que sugere que dieta, como outros fatores de risco para asma e atopia, deve ser estudada em populações de asmáticos atópicos e não atópicos. O presente estudo, porém, não foi desenhado nem tinha poder para testar as populações de asma atópica e não atópica independentemente. Uma consideração que deve ser feita em relação à interpretação de alguns dos resultados do estudo é que é difícil confirmar o diagnóstico de asma em crianças menores de 5 anos e, por isso, para essa idade, alguns autores usam o termo sibilância persistente. Uma outra limitação deste estudo que merece comentário é o fato de o questionário ISAAC aqui aplicado não ter sido validado para uso em crianças dessa faixa etária. Mesmo assim, essa generalização para outros grupos de pacientes tem sido utilizada, mesmo recentemente<sup>35,36</sup>, por diferentes autores, e acreditamos que essa decisão não comprometa significativamente a importância dos resultados relatados.

Nosso estudo indica que erros nutricionais comuns na população brasileira, principalmente de baixa renda, podem estar associados a doenças de alta prevalência no país, como é o caso da asma. Ainda mais significativo é o fato de que estratégias simples de educação nutricional, como as sugeridas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde do Brasil, e aqui colocadas em prática e testadas por Vitolo et al.<sup>37</sup>, são viáveis e têm potencialmente alta chance de alterar positivamente práticas dietéticas da população. Quando se leva em conta que poucas medidas

preventivas parecem apresentar impacto significativo na prevenção de asma na infância, é importante verificar que resultados como os de nosso estudo indicam que a interrupção do aleitamento exclusivo e a consequente introdução precoce do leite vaca estão associados ao diagnóstico de asma entre 3 e 4 anos de idade e que o aleitamento materno exclusivo por período maior de 6 meses tem um potencial de proteção ao desenvolvimento de atopia em crianças. Novos estudos devem ser realizados para confirmar nossos achados, principalmente para verificar se estes marcadores de dieta estão mais associados a diferentes fenótipos de asma e se eles se aplicam em diferentes extratos sociais da população brasileira.

## Referências

1. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
2. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchel E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62:758-66.
3. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64:476-83.
4. Tai A, Volkmer R, Burton A. Prevalence of asthma symptoms and atopic disorders in preschool children and the trend over a decade. *J Asthma*. 2009;46:343-6.
5. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341-6.
6. Schneider AP, Stein RT, Fritscher CC. The role of breastfeeding, diet and nutritional status in the development of asthma and atopy. *J Bras Pneumol*. 2007;33:454-62.
7. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:755-60.
8. Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:65-7.
9. Halken S. What causes allergy and asthma? The role of dietary factors. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 2004;26:223-4.
10. Guilbert TW, Stern DA, Morgan WJ, Martinez FD, Wright AL. Effect of breastfeeding on lung function in childhood and modulation by maternal asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:843-8.
11. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:901-7.
12. Sociedade Brasileira de Pediatria. Reflexões sobre o consumo de leite de vaca integral pelo lactente: consenso do Departamento Científico de Gastroenterologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro; 2003.
13. Host A, Jacobsen MP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49 Suppl 1:S13-8.
14. Lovegrove JA, Morgan JB, Hampton SM. Dietary factors influencing levels of food antibodies and antigens in breast milk. *Acta Paediatr*. 1996;85:778-84.



15. Vitolo MR, Bortolini GA, Feldens CA, Drachler Mde L. [Impactos da implementação dos dez passos da alimentação saudável para crianças: ensaio de campo randomizado](#). *Cad Saude Publica*. 2005;21:1448-57.
16. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282-7.
17. Stein RT, Martinez FD. [Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach](#). *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:155-61.
18. Holt PG. [Parasites, atopy, and the hygiene hypothesis: resolution or a paradox?](#) *Lancet*. 2000;356:1699-701.
19. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. [Decreased atopy in children infected with \*Schistosoma haematobium\*: a role for parasite-induced interleukin-10](#). *Lancet*. 2000;356:1723-7.
20. Horta BL, Olinto MT, Victora CG, Barros FC, Guimarães PR. [Alimentação e padrões alimentares em crianças de duas coortes de base populacional no Sul do Brasil: tendência e diferenciais](#). *Cad Saude Publica*. 1996;12 Suppl 1:43-8.
21. Nejar FF, Segall-Corrêa AM, Rea MF, Vianna RP, Panigassi G. [Padrão de aleitamento materno e adequação energética](#). *Cad Saude Publica*. 2004;20:64-71.
22. Carvalho Junior FF. [Apresentação clínica da alergia ao leite de vaca com sintomatologia respiratória](#). *J Pneumologia*. 2001;27:17-24.
23. Sampson HA. [Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders](#). *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:717-28.
24. Sampson HA. [Food allergy. Part 2: Diagnosis and management](#). *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:981-9.
25. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. [Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children](#). *Pediatrics*. 2009;124:e172-9.
26. Mulder IE, Schmidt B, Stokes CR, Lewis M, Bailey M, Aminov RI, et al. [Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces](#). *BMC Biol*. 2009;7:79.
27. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, et al. [Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:565-74.
28. Pitrez PM, Stein RT. [Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic](#). *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:378-83.
29. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, Jones MH, Escouto D, Dias AC, et al. [Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children](#). *Eur Respir J*. 2007;29:1154-60.
30. Stein RT. [Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma?](#) *Paediatr Respir Rev*. 2009;10 Suppl 1:29-31.
31. O'Donnell A, Torun B, Caballero B, Pantin EL, Bengoa JM. [La alimentación del niño menores de 6 años en América Latina. Base para el desarrollo de Guías de Alimentación](#). Venezuela: Ediciones Cavendes; 1994.
32. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D, Zeldin DC. [Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:328-36.
33. van Odjik J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. [Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature \(1966-2001\) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations](#). *Allergy*. 2003;58:833-43.
34. Friedman NJ, Zeiger RS. [The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1238-48.
35. Tai A, Volkmer R, Burton AJ. [Prevalence of asthma symptoms and atopic disorders in preschool children and the trend over a decade](#). *Asthma*. 2009;46:343-6.
36. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Boner AL. [Preschool asthma in Italy: prevalence, risk factors and health resource utilization](#). *Respir Med*. 2009;103:104-8.
37. Vitolo MR, Bortolini GA, Campagnolo PD, Feldens CA. [Effectiveness of a nutrition program in reducing symptoms of respiratory morbidity in children: a randomized field trial](#). *Prev Med*. 2008;47:384-8.

## Correspondência:

Renato T. Stein  
Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS  
Departamento de Pediatria, FAMED  
Av. Ipiranga, 6690, cj 420  
CEP 90610-000 – Porto Alegre, RS  
E-mail: rstein@puccrs.br