



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**CAROLINE ALVES FEITOSA**

**ASMA E DETERMINANTES PSICOSSOCIAIS: A CONTRIBUIÇÃO DAS  
ALTERAÇÕES INTERNALIZANTES E DA VIOLÊNCIA COMUNITÁRIA PARA  
OCORRÊNCIA E CURSO DOS SINTOMAS DE ASMA NA INFÂNCIA E  
ADOLESCÊNCIA**

**TESE DE DOUTORADO**

Salvador  
2017

CAROLINE ALVES FEITOSA

**ASMA E DETERMINANTES PSICOSSOCIAIS: A CONTRIBUIÇÃO DAS  
ALTERAÇÕES INTERNALIZANTES E DA VIOLÊNCIA COMUNITÁRIA PARA  
OCORRÊNCIA E CURSO DOS SINTOMAS DE ASMA NA INFÂNCIA E  
ADOLESCÊNCIA**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação  
*Stricto Sensu* do Instituto de Saúde Coletiva, da  
Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para  
obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof Dr. Maurício Lima Barreto.

Co-Orientadora: Prof. Dr. Darci Neves dos Santos

Salvador  
2017

CAROLINE ALVES FEITOSA

**ASMA E DETERMINANTES PSICOSSOCIAIS: A CONTRIBUIÇÃO DAS  
ALTERAÇÕES INTERNALIZANTES E DA VIOLÊNCIA COMUNITÁRIA PARA  
OCORRÊNCIA E CURSO DOS SINTOMAS DE ASMA NA INFÂNCIA E  
ADOLESCÊNCIA**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação  
*Stricto Sensu* do Instituto de Saúde Coletiva, da  
Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para  
obtenção do Título de Doutor em Saúde Coletiva.

Data da Defesa: 30 de outubro de 2017

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Maurício Lima Barreto**

Fundação Oswaldo Cruz

**Profa. Dra. Darci Neves dos Santos**

Instituto de Saúde Coletiva

Universidade Federal da Bahia

**Profa. Dra. Leila Denise Alves Ferreira Amorim**

Departamento de Estatística, Instituto de Matemática

Universidade Federal da Bahia

**Prof. Dr. Álvaro Cruz**

Faculdade de Medicina

Universidade Federal da Bahia

**Prof. Dr. Ney Cristian Amaral Boa-Sorte**

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Universidade do Estado da Bahia

**Profa. Dra. Cláudia de Souza Lopes**

Instituto de Medicina Social

Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Para minha avó, Maria Dalva Feitosa. Sertaneja, semianalfabeta, sobrevivente, que me salvou e continua salvando todos os dias.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Maurício Barreto, por todos os ensinamentos teóricos e de vida. A Laura Rodrigues, a epidemiologista mais encantadora e sábia que cruzou o meu caminho, e a quem sou grata diariamente. A Darci Neves, minha co-orientadora de tese, e eterna orientadora de Iniciação Científica.

A toda a equipe do SCAALA, que me acolheu no mais fértil ambiente acadêmico, permitindo a vivência da interdisciplinaridade e do fazer ciência de forma séria, comprometida e leve. Aos companheiros epidemiologistas e estatísticos do quarto e quinto andar do ISC, com quem dividi muitos cafés, angústias e sorrisos.

A todos os amigos do doutorado, com quem tive o prazer de compartilhar preciosos momentos durante nossa trajetória. Aos queridos parceiros presentes e passados do grupo de pesquisa da professora Darci.

A toda a equipe de funcionários do ISC. Aos docentes do programa de pós-graduação do ISC, que me inspiraram nos mais diferentes caminhos do percurso de construção desse doutorado.

Aos amigos e companheiros de trabalho da EBMSP, comprometidos em manter o ensino superior como local de transformação da sociedade. Em especial, à equipe da Pró-reitoria de Pesquisa e Inovação, pelo apoio e parceria.

Aos meus alunos da UFBA e da EBMSP, por me ensinarem sobre as dores e as delícias da docência, mas principalmente pelo carinho e aprendizado.

Aos meus amigos queridos (você sabem quem são), pela leveza, acolhimento e carinho de sempre.

Aos que já se foram, especialmente Matildes. À criança que sobreviveu, e continua sobrevivendo. A Gaia e Nix, que se tornaram doces companheiras na escrita desse documento. A minha família, especialmente ao meu irmão, Tito.

A Bruno, melhor amigo, marido e amor de todos os dias, que nunca deixou de acreditar.

A todos os cientistas, teóricos e epidemiologistas que defendem o uso ético e comprometido da ciência para transformação do mundo num lugar mais justo, mais igualitário, e mais saudável, para todos. Aos Membros da banca pela cuidadosa revisão e valiosas contribuições. Especialmente a Leila Amorim, que não apenas inspirou o uso de metodologias desafiadoras, como foi fonte de suporte, sempre com clareza, coerência, cuidado e carinho.

Especialmente, gostaria de agradecer a todas as famílias das crianças e adolescentes participantes do projeto SCAALA, que doaram seu tempo, abriram suas portas e acreditaram na importância dessa pesquisa.

Meu mais doce agradecimento a todos que de alguma forma, direta, ou indiretamente, estiveram presentes nessa trajetória.

*Apenas o equilíbrio entre a evidência e o lirismo nos  
permite aquiescer ao mesmo tempo à emoção e à  
clareza. Camus. O mito de Sísifo, 1942.*

## RESUMO

A investigação da asma implica em importantes desafios, particularmente devido à ausência de consenso sobre sua definição fenotípica, etiologia e fatores que influenciam no seu curso. Embora as primeiras descrições da doença já relatassem a importância dos fatores psicológicos e psicossociais para ocorrência e prognóstico dos sintomas asmáticos, apenas recentemente foram identificadas evidências epidemiológicas dessa associação, sendo sua causalidade ainda controversa. Além disso, sugere-se que esses fenômenos ocorrem em conjunto por compartilharem exposições de fonte comum, particularmente estressores ambientais, como a violência comunitária. A identificação dos mecanismos associados à asma na adolescência pode contribuir substancialmente para formulação de políticas de prevenção e cuidado, num país caracterizado por elevadas prevalências desse fenômeno. O objetivo da presente tese foi identificar a contribuição dos problemas internalizantes e de outros fatores psicossociais no surgimento e evolução dos sintomas de asma, assim como investigar os potenciais mecanismos imunológicos e de alergia envolvidos nessa relação. Especificamente, buscou-se: (1) descrever o panorama geral das pesquisas sobre o curso da asma, buscando identificar os principais fatores de risco para remissão descritos na literatura; (2) avaliar o efeito dos sintomas de ansiedade e depressão, expressos através dos problemas internalizantes sobre a incidência, remissão e curso dos sintomas de asma em adolescentes; (3) identificar os possíveis mecanismos imunológicos e alérgicos mediadores da associação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e a ocorrência de asma em adolescentes. Visando responder à lacuna sobre a escassez de informações sobre o curso da asma da infância para a adolescência, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, a qual identificou elevada variabilidade no tamanho amostral dos estudos, nos fatores de risco avaliados e nas metodologias empregadas, particularmente nas estratégias de definição de remissão. A severidade dos sintomas foi o mais importante preditor da remissão da asma da infância para a adolescência, e não foram identificadas investigações sobre o efeito dos fatores emocionais/psicossociais sobre o curso da asma. Seguiu-se então com a análise dos dados da coorte SCAALA (Social Changes Asthma and Allergies in Latin America), composta por aproximadamente 1.200 adolescentes de 12 a 19 anos, avaliados

através de entrevistas domiciliares e coleta de material biológico em dois momentos distintos: durante a infância, na linha de base, em 2005, e posteriormente em 2013. Questionário adaptado do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) foi utilizado para avaliação dos desfechos asmáticos. O Child Behavior Checklist (CBCL) e Youth Self-report (YSR) foram aplicados na linha de base e no acompanhamento para avaliação dos sintomas internalizantes. Foram utilizados modelos de regressão logística multivariada com efeitos aleatórios e modelo de análise de caminhos (*Path analysis*) para identificar as associações entre exposições e desfechos. Identificou-se forte evidência do efeito dos sintomas internalizantes, particularmente na infância, na remissão da asma na adolescência, mesmo levando em consideração o efeito de potenciais confundidores (OR: 0,29; IC95%: 0,12-0,53). As associações com a incidência foram limítrofes (OR:2,7 IC95%: 0,94-7,63). Os sintomas internalizantes também estiveram associadas à ocorrência de asma na adolescência ( $p=0,009$ ), particularmente asma não-atópica e sem envolvimento das variáveis imunológicas ou marcadores de alergia ( $p>0,05$ ). Identificou-se evidência de um possível efeito mediador dos problemas internalizantes na relação entre violência comunitária e ocorrência de sintomas de asma em adolescentes. Os achados sugerem que os problemas internalizantes contribuem significativamente para a ocorrência e curso dos sintomas de asma, sem envolvimento de mecanismos alérgicos e imunológicos nessa relação. Reforça-se a necessidade de implementação de estratégias para redução da violência e promoção de saúde mental em crianças e adolescentes, assim como de estudos que abordem modelos alternativos para investigação dos mecanismos envolvidos na relação entre fatores psicossociais e asma.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fatores psicossociais, Internalização, Asma, Estudo prospectivo, Epidemiologia social.



# **ASTHMA AND PSYCHOSOCIAL DETERMINANTS: THE ROLE OF INTERNALIZING PROBLEMS AND COMMUNITY VIOLENCE IN THE OCCURRENCE AND COURSE OF ASTHMA SYMPTOMS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE**

## **ABSTRACT**

The investigation of asthma presents serious challenges, particularly due to the lack of consensus about its phenotypic definition, etiology and factors associated with its course. Although early descriptions of asthma have already reported the importance of psychological and psychosocial factors in the occurrence and prognosis of asthma symptoms, epidemiological evidence of this association has only recently been identified, and its causality remains controversial. In addition, it has been suggested that these phenomena occur together by sharing common exposures, particularly environmental stressors, such as community violence. The identification of mechanisms associated with asthma in adolescence can contribute substantially to the formulation of prevention and care policies in a country characterized by high prevalence of asthma. The objective of this thesis was to identify the role of internalizing problems and other psychosocial factors in the onset and evolution of asthma symptoms, as well as to investigate the potential immunological and allergy mechanisms involved in this relationship. Specifically, we aimed to: (1) describe the general scenario of research on the course of asthma, seeking to identify the main risk factors for remission described in the literature; (2) to assess the effect of anxiety and depression symptoms, expressed through internalizing problems on the incidence, remission and course of asthma symptoms in adolescents; (3) identify the possible immunological and allergic mechanisms mediating the association between community violence, internalizing symptoms and the occurrence of asthma in adolescents. In order to address the lack of information about the course of asthma from childhood to adolescence, a systematic review of the literature was conducted, which identified a high variability in the sample size of the studies, in the risk factors evaluated and in the methods used, particularly in the definition of remission strategies. Severity of symptoms was the most important predictor of remission of asthma from childhood to adolescence, and no investigations into the effect of emotional / psychosocial factors on the course of asthma were identified. Furthermore, an analysis of data from the SCAALA (Social Changes Asthma and Allergies in Latin America)

cohort was carried out. This cohort consists of approximately 1,200 adolescents between 12 and 19 years old, who were evaluated through home interviews and collection of biological material at two different moments: during childhood, in 2005, and seven years later, in 2013. Adapted Questionnaire from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) was used to assess asthma outcomes. The Childhood Behavior Checklist (CBCL) and Youth Self-Report (YSR) were used to evaluate the presence of internalizing problems in both assessments. Multivariate logistic regression models with random effects and model of path analysis were used to identify the associations between exposures and outcomes. There was strong evidence of the effect of internalizing problems, particularly in childhood, on the remission of asthma in adolescence, even when taking into account the effect of potential confounders (OR: 0.29; 95% CI: 0.12-0.53). Associations with the incidence were borderline (OR: 2.7 95% CI: 0.94-7.63). Internalizing symptoms were also associated with the occurrence of asthma ( $p=0.009$ ), especially non-atopic, and without involvement of immunological variables or allergy markers ( $p>0.05$ ). There was evidence of a possible mediating effect of the internalizing problems in the relationship between community violence and the occurrence of asthma symptoms in adolescents. Our findings suggest that the internalizing problems contribute significantly to the occurrence and course of asthma symptoms, without the involvement of allergic and immunological mechanisms in this relationship. It reinforces the need to implement strategies to reduce violence and promote mental health in children and adolescents, but it also points to the need for more studies addressing alternative models for investigating the mechanisms involved in the relationship between psychosocial factors and asthma.

**KEY WORDS:** Psychosocial Factors, Internalization, Asthma, Prospective Study, Social Epidemiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### ARTIGO 1

Figura 1: Diagrama do PRISMA ilustrando o processo de seleção dos artigos.....	36
Figura 2: Tamanho amostral dos estudos selecionados.....	37
Figura 3: Frequência de remissão reportada nos estudos selecionados.....	37

### ARTIGO 2

Figura 1: Distribuição da coorte segundo presença de sintomas de asma na linha de base e no seguimento.....	71
Figura 2: Modelo preditivo para avaliação do efeito pontual e acumulado dos sintomas internalizantes sobre os desfechos asmáticos.....	75

### ARTIGO 3

Figura 1: Modelo preditivo para avaliação da relação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e asma, levando em consideração os marcadores imunológicos e de alergia.....	107
Figura 2a: Análise de caminhos ( <i>path analysis</i> ) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos sintomas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia (definida pelo IgE) na ocorrência de asma na adolescência.....	110
Figura 2b: Análise de caminhos ( <i>path analysis</i> ) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos sintomas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia (definida pelo SPT) na ocorrência de asma na adolescência.....	111
Figura 3: Análise de caminhos ( <i>path analysis</i> ) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos problemas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia nos sintomas de asma não-atópica na adolescência.....	125
Figura 4: Análise de caminhos ( <i>path analysis</i> ) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos problemas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia nos sintomas de asma atópica na adolescência.....	126
Figura 5: Análise de caminhos ( <i>path analysis</i> ) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos problemas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia na <u>remissão</u> dos sintomas de asma da infância à adolescência.....	127

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

**Tabela 1:** Sumarização dos principais fatores de risco associados à remissão dos sintomas de asma na transição da infância para a adolescência. .... 38

### ARTIGO 2

**Tabela 1:** Distribuição dos participantes segundo presença de sintomas internalizantes na infância e adolescência (N: 985). ....76

**Tabela 2:** Fatores potencialmente associados à incidência de asma nos adolescentes. ....78

**Tabela 3:** Associação entre a presença de problemas internalizantes e incidência de sintomas de asma da coorte SCAALA (N: 685). ....79

**Tabela 4:** Fatores potencialmente associados à remissão de asma nos adolescentes. ....81

**Tabela 5:** Associação entre a presença de problemas internalizantes e remissão de sintomas de asma da coorte SCAALA (N: 298). ....82

**Tabela 1 (Apêndice):** Análise comparativa entre os participantes que permaneceram no estudo e as perdas de seguimento. ....92

**Tabela 2 (Apêndice):** Principais características das crianças e suas famílias durante a linha de base, 2005 (N: 1.206). ....93

**Tabela 3 (Apêndice):** Novos casos de sintomas de asma segundo principais variáveis do estudo (N: 810). ....94

**Tabela 4 (Apêndice):** Remissão dos sintomas de asma segundo principais variáveis do estudo (N: 351). ....95

### ARTIGO 3

**Tabela 1:** Descrição das variáveis investigadas segundo presença de sintomas de asma na adolescência (N=1.161). ....109

**Tabela 2:** Modelo de regressão logística com estimação dos efeitos diretos das variáveis na ocorrência de asma na adolescência (N: 810). ....110

**Tabela 3:** Estimação dos efeitos indiretos da associação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e ocorrência de asma. ....112

**Tabela 4:** Dados da bondade de ajuste do modelo. ....113

**Tabela 1 (Apêndice):** Análise comparativa entre os participantes que permaneceram no estudo e as perdas. ....124

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CBCL</b>	Child Behavior Checklist
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CFI</b>	Comparative Fit Index
<b>DSM</b>	Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders
<b>HPA</b>	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IgE</b>	Imunoglobulina E
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>ISAAC</b>	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
<b>LCA</b>	Latent Class Analysis
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<b>RMSEA</b>	Root Mean Square Errors of Approximation
<b>SCAALA</b>	Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SPT</b>	Skin Prick Test
<b>SRQ</b>	Self-Report Questionnaire
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral alpha
<b>TLI</b>	Tucker-Lewis index
<b>TMC</b>	Transtorno Mental Comum
<b>YSR</b>	Youth Self Report

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
ASMA COMO PROBLEMA DE SAÚDE DINÂMICO, COMPLEXO E DE DIFÍCIL CONTROLE .....	17
SINTOMAS INTERNALIZANTES.....	19
SINTOMAS INTERNALIZANTES E ASMA.....	21
<b>ARTIGO 1: FATORES DE RISCO PARA REMISSÃO DE ASMA NA ADOLESCÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....</b>	<b>30</b>
<b>ARTIGO 2: EFEITO PASSADO, PRESENTE E CUMULATIVO DOS PROBLEMAS INTERNALIZANTES SOBRE A INCIDÊNCIA E CURSO DOS SINTOMAS DE ASMA DA INFÂNCIA À ADOLESCÊNCIA .....</b>	<b>64</b>
<b>ARTIGO 3: O PAPEL DOS MARCADORES IMUNOLÓGICOS E DE ALERGIA NA RELAÇÃO ENTRE VIOLÊNCIA COMUNITÁRIA, SINTOMAS INTERNALIZANTES E ASMA EM ADOLESCENTES.....</b>	<b>97</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>128</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>130</b>

## APRESENTAÇÃO

Apesar dos inúmeros avanços na compreensão das complexas relações que conduzem ao adoecimento dos indivíduos, algumas doenças permanecem provocando discordâncias na comunidade científica, seja sobre suas formas de apresentação, ou sua etiologia. Dentre elas, destaca-se a asma, que, embora tenha sido descrita formalmente desde 1.500 a.C<sup>1</sup>, permanece ainda a ausência de consenso sobre os fatores de risco associados, e principalmente, sobre os motivos que justifiquem seu expressivo aumento nas últimas décadas.

A presente tese propõe-se a apresentar uma discussão acerca da complexa história do curso da asma na transição da infância para a adolescência, e sua relação com os aspectos psicossociais e psicológicos, particularmente os sintomas internalizantes. Para a produção das evidências, essa investigação utilizou dados oriundos da coorte SCAALA (Social Changes, Asthma and Allergies in Latin America), um estudo populacional realizado na cidade de Salvador, que inclui aproximadamente 1.200 adolescentes acompanhados desde a infância, através de coletas de dados domiciliares conduzidas em períodos distintos, visando identificar fatores de risco potencialmente associados com os sintomas de asma.

O objetivo geral dessa tese foi identificar a contribuição dos problemas internalizantes e de outros fatores psicossociais no surgimento e evolução dos sintomas de asma. Apresenta-se inicialmente uma introdução ao tema, abordando os principais aspectos conceituais e históricos da relação entre asma e fatores psicossociais, assim como as principais evidências e mecanismos biológicos que justificam essa relação.

Posteriormente, serão apresentados os três artigos, que visam responder aos seguintes objetivos específicos:

- (1) Descrever o panorama geral das pesquisas sobre o curso da asma, buscando identificar os principais fatores de risco para remissão descritos na literatura;

---

<sup>1</sup> Papiro de Ebers

- (2) Avaliar o efeito dos sintomas de ansiedade e depressão, expressos através dos problemas internalizantes sobre a incidência, remissão e curso dos sintomas de asma em adolescentes;
- (3) Identificar os possíveis mecanismos imunológicos e alérgicos mediadores da associação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e a ocorrência de asma em adolescentes.



## **INTRODUÇÃO**

### **ASMA COMO PROBLEMA DE SAÚDE DINÂMICO, COMPLEXO E DE DIFÍCIL CONTROLE**

A asma é uma doença respiratória complexa e heterogênea, de apresentação dinâmica ao longo do curso de vida (ARSHAD et al., 2014). Caracteriza-se pela inflamação crônica das vias aéreas, envolvendo obstrução reversível no fluxo de ar, que resulta em sintomas como sibilância, falta de ar, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã (DOUWES et al., 2002).

Considerada uma das doenças crônicas não-transmissíveis mais comuns no mundo (BEASLEY; SEMPRINI; MITCHELL, 2015), e a mais comum na infância, a asma afeta cerca de 5 a 16 % da população mundial (MARTINEZ; VERCELLI, 2013; MASOLI et al., 2004) . Nas últimas décadas, as ações de saúde têm priorizado a melhoria no diagnóstico e manejo da asma (BEASLEY; SEMPRINI; MITCHELL, 2015), tendo como consequência uma redução de 42% na mortalidade por essa doença entre os anos de 1990 e 2013 (GBD 2013, 2015). No entanto, apesar dessa redução nos óbitos, não há, em geral, sinais de declínio da carga de morbidade por asma (MASOLI et al., 2004).

As prevalências de asma nos países da América Latina têm se destacado nos últimos inquéritos do ISAAC entre as mais altas no mundo - 24,3% no Brasil e 34% no Equador (SOLÉ et al., 2002). Em Salvador-Brasil, foram identificadas prevalências de 25,6%, para crianças entre 13 e 14 anos, e de 17,3%, para crianças entre 6 e 7 anos (AMORIM et al., 2001). Um levantamento recente, realizado com escolares brasileiros na região Nordeste, apresentou uma prevalência de 19,8% de chiado no peito nos últimos 12 meses e 12,8% para ocorrência de asma (BARRETO et al., 2014).

Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (2006), são realizadas cerca de 350.000 internações anuais por asma no Brasil, sendo a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e a terceira causa entre crianças e jovens. Os custos com internação por asma no sistema público de saúde brasileiro aumentaram, chegando a 96 milhões de reais por

ano em 2006, correspondendo ao terceiro maior valor gasto com uma única doença (ABAI, 2006; BRASIL, 2004; NUNES, 2004).

Apesar das elevadas prevalências e exorbitantes gastos, ainda são escassas as políticas voltadas para o controle da asma (MENEZES; PALMA; LEITE, 2012). Dentre as ações, destacam-se programas recentes, como o “Brasil Carinhoso”<sup>2</sup>, e, particularmente em Salvador, o programa ProAr, que têm contribuído significativamente para melhoria do manejo de formas graves da doença em adultos, reduzindo gastos e hospitalizações por asma em toda a cidade (CRUZ et al., 2010). No entanto, não foram ainda implementadas estratégias voltadas para a prevenção primária da doença, principalmente em virtude da escassez de consenso sobre os fatores de risco associados à asma. Além disso, os fatores que favorecem à persistência da asma da infância para as outras etapas do desenvolvimento permanecem pouco compreendidos (GUERRA et al., 2004; SOTO-RAMÍREZ et al., 2013).

A ausência de clareza sobre os fatores de risco associados ao curso da asma na transição da infância à adolescência motivou a elaboração do primeiro artigo da presente tese, que aponta para caminhos importantes no estudo desse complexo fenômeno de saúde que é a asma durante as primeiras etapas do desenvolvimento humano.

Nesse sentido, avanços significativos têm sido realizados pelo Projeto SCAALA (Social Changes, Asthma and Allergy in Latin América), que assume o desafio conceitual e analítico na investigação de múltiplos fatores de risco para asma, numa coorte de crianças residentes em área urbana da cidade de Salvador e acompanhadas até a adolescência. O presente estudo pretende contribuir com o esforço de investigação em andamento no Projeto SCAALA, propondo um modelo de investigação que integra os aspectos psicossociais, ambientais e imunológicos na tentativa de produzir evidências que contribuam para uma melhor compreensão da asma.

---

<sup>2</sup> O programa “Brasil Carinhoso” foi implementado em 2012, e, dentre o conjunto de ações voltadas para redução da pobreza na infância, prevê a disponibilização de três medicações para tratamento da asma (brometo de ipratrópio, beclometasona e salbutamol), em integração com o programa “Saúde Não tem preço” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E, 2012)

## SINTOMAS INTERNALIZANTES

A abordagem dessa tese constitui uma tentativa de aplicar um modelo mais amplo para explicação da asma, que leve em consideração o efeito dos sintomas internalizantes, os quais, embora em um nível de exposição individual (MARTIKAINEN, 2002) e igualmente afetados por fatores contextuais, são parte do conjunto dos determinantes psicossociais da asma (CALAM et al., 2003; WEIL et al., 1999; WRIGHT; RODRIGUEZ; COHEN, 1998).

No entanto, a investigação da influência desses fatores na etiologia e evolução dos problemas de saúde das populações implica em importantes desafios conceituais e metodológicos, especialmente relacionados à sua definição e mensuração. O termo “sintomas ou problemas internalizantes” reflete uma combinação de sintomas relacionados principalmente à depressão e ansiedade (LINDBLOM et al., 2017; MERIKANGAS et al., 2003). Essa definição é adotada particularmente no *modelo psicométrico-dimensional*<sup>3</sup> de classificação das psicopatologias na infância e adolescência (LACALLE SISTERÉ; EZPELETA ASCASO; DOMÉNECH, 2012). As categorias sindrômicas utilizadas nesse modelo representam agrupamentos de sintomas que, em conjunto, indicam a necessidade de cuidado em saúde mental (KASIUS et al., 1997; VERHULST; ACHENBACH, 1995). Dentre as categorias, destacam-se os problemas internalizantes (LINDBLOM et al., 2017; MERIKANGAS et al., 2003).

Uma revisão sistemática de estudos em países em desenvolvimento reportou uma prevalência de problemas comportamentais em crianças e adolescentes variando de 10-20%, com os sintomas internalizantes sendo os

---

<sup>3</sup> Durante os últimos cinquenta anos, duas abordagens básicas têm contribuído mutuamente para compreensão dos fenômenos psicopatológicos da infância e adolescência. O modelo *médico-categórico* foca nos aspectos clínicos, sendo os problemas de saúde mental acessados de forma qualitativa através de entrevistas e classificados conforme critérios diagnósticos especificados em manuais técnicos, a exemplo dos DSMs (Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders) (ASSOCIATION, 1994; LACALLE SISTERÉ; EZPELETA ASCASO; DOMÉNECH, 2012). Já o *modelo psicométrico-dimensional* resultou da aplicação de técnicas estatísticas para comparação de diferentes grupos de sintomas e baseia-se na aplicação de instrumentos padronizados, a exemplo de inventários, questionários e escalas (ACHENBACH, 1990; KASIUS et al., 1997).

mais comuns (KIELING et al., 2011). Em Salvador, a prevalência de problemas de comportamento foi de 35% (FEITOSA et al., 2011), sendo os sintomas de internalização presentes em 9,7% de pré-escolares (DOS SANTOS et al., 2016). Além disso, as evidências apontam para aumento nas prevalências nas últimas décadas, embora seja ainda escasso o número de estudos, principalmente nos países de baixa e média renda (MATIJASEVICH et al., 2014; PATEL et al., 2007).

Os principais fatores associados à ocorrência de sintomas internalizantes em crianças e adolescentes são a exposição à violência no contexto doméstico e comunitário (CHEN, 2010; MOHAMMAD et al., 2015; MRUG; WINDLE, 2010; TAYLOR et al., 2016), a presença de problemas de saúde mental na mãe, particularmente depressão (MATIJASEVICH et al., 2015), fatores socioeconômicos (DOS SANTOS et al., 2016; MARTINEZ; BETSY LOZOFF, 2015), assim como alguns fatores genéticos (HETTEMA et al., 2015).

A presença de sintomas internalizantes na infância não só é uma importante fonte de sofrimento e problemas funcionais para criança (DOS SANTOS et al., 2016; KIELING et al., 2011), como é também um relevante preditor de problemas relacionados à saúde mental na vida adulta (MERIKANGAS et al., 2003; STERBA; PRINSTEIN; COX, 2007). Além disso, evidências apontam para a relevância dos problemas de internalização para a etiologia e curso de diversas doenças crônicas, como diabetes (MUNHOZ; SANTOS; MATIJASEVICH, 2015), dor crônica (NOEL et al., 2016; STONE; WILSON, 2016), obesidade (ESPOSITO et al., 2014) e asma (GOODWIN et al., 2012; RICHARDSON et al., 2009), sendo também importantes preditores da mortalidade prematura em adultos (MUNHOZ; SANTOS; MATIJASEVICH, 2015).

## SINTOMAS INTERNALIZANTES E ASMA

Desde as primeiras descrições da asma, as alterações emocionais, particularmente aquelas associadas aos sintomas de depressão, ansiedade, estresse crônico e agudo, têm sido apontadas como relevantes para a compreensão do desenvolvimento, manejo e curso da doença (DOUWES; BROOKS; PEARCE, 2011). No entanto, embora a existência dessa relação não seja novidade no meio acadêmico e clínico, os mecanismos através dos quais ela se estabelece ainda não estão completamente compreendidos (OPOLSKI; WILSON, 2005). Além disso, os resultados de estudos observacionais recentes são contraditórios (VAN LIESHOUT; MACQUEEN, 2012), não havendo ainda consenso no que diz respeito à direção da causalidade dessa relação.

A primeira descrição de um possível relacionamento entre asma e fatores emocionais foi feita por Hipócrates (ADAMS, 1849), 400 a.C., ao afirmar que, para prevenir um ataque de asma, o paciente deveria se resguardar de sentir raiva. Já no século XII, em um famoso e talvez o primeiro documento sobre asma já escrito, Moses Maimonides sugere que a agitação mental afetará o bem estar físico do indivíduo, podendo, em consequência, causar uma doença física (ROSNER, 1981). Essa afirmação é, talvez, uma das primeiras descrições da medicina psicossomática, indicando que a história da asma se entrelaça, desde o princípio, com a história das explicações psicossociais do adoecimento humano.

No fim do século XIX, no primeiro tratado médico sobre asma, a doença é descrita como quase exclusivamente emocional, sendo o sistema nervoso a base para compreensão dessa condição patológica (SALTER, 1860). Esse raciocínio é novamente enfatizado com a publicação de outro manual de princípios e práticas médicas, que descreve a asma como uma “afecção nervosa” (OSLER, 1892).

Como consequência dessa visão, o início do século XX foi marcado por diversas pesquisas visando compreender a asma enquanto uma doença exclusivamente psicossomática. Essas pesquisas, no entanto, eram dificilmente generalizáveis, a maioria relatos de caso com abordagem psicanalítica

(LEHRER; ISENBURG; HOCHRON, 1993). Concomitante a isso, a chamada “medicina tradicional” passa a investir intensamente na investigação dos mecanismos envolvidos na etiologia da asma. Durante os anos 80 observa-se o estabelecimento do paradigma alérgico da asma. Além disso, com os avanços na biologia e estudos sobre processos moleculares, muitas doenças que tinham os fatores emocionais como um dos elementos de explicação passaram a ser compreendidas apenas a partir de seus mecanismos biológicos, desaparecendo durante quase toda a década os estudos sobre a relação entre fatores emocionais e asma (DOUWES; BROOKS; PEARCE, 2011). Além da redução nas investigações na área da psicossomática, a principal consequência desse foco nos mecanismos biológicos da doença foi a minimização sistemática dos problemas psicológicos e psiquiátricos nas crianças asmáticas (MRAZEK, 2003), com conceitualizações reducionistas da complexa interação entre os aspectos emocionais dos indivíduos e os sintomas de asma.

A retomada dos estudos sobre fatores emocionais e asma se deu no final dos anos 90, em consequência do crescente interesse na Teoria do Estresse, sobre a perspectiva da psiconeuroimunologia (DOUWES; BROOKS; PEARCE, 2011; WRIGHT; RODRIGUEZ; COHEN, 1998). Essa área do conhecimento se propõe a investigar os mecanismos que conectam o sistema nervoso central com as respostas imunes, examinando as implicações clínicas das alterações imunes e endócrinas decorrentes de eventos estressores ou das alterações emocionais no risco de doenças inflamatórias e infecciosas, assumindo também um papel recíproco dos mediadores imunológicos no comportamento humano (BESEDOVSKY; REY, 2007; IRWIN, 2008).

Segundo essa perspectiva, os sintomas internalizantes podem ser um fator etiologicamente associado à asma, visto que a desregulação emocional que os acompanha, particularmente em períodos críticos do desenvolvimento infantil, é acompanhada de uma desregulação crônica nos níveis de cortisol (EL-SHEIKH et al., 2011; LAURENT; VERGARA-LOPEZ; STROUD, 2016). Esse processo pode promover alterações funcionais na homeostase neuro-imunológica, afetando o eixo HPA (Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal) e polarizando o sistema imunológico para um fenótipo TH2, com aumento na produção de IgE

(Imunoglobulina E) e de células inflamatórias associadas à resposta asmática (CHEN et al., 2006; WRIGHT et al., 2004). Essa desregulação no eixo HPA foi também reportada em crianças cujas mães eram vítimas de violência doméstica (BAIR-MERRITT et al., 2015).

Além disso, evidências indicam que, em indivíduos predispostos experimentando estresse crônico ou outras condições crônicas psicológicas, o eixo HPA pode não responder adequadamente à estimulação do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), levando ao agravamento da inflamação (WAMBOLDT; SCHMITZ; MRAZEK, 1998; WRIGHT; RODRIGUEZ; COHEN, 1998). Particularmente em pacientes com asma grave, os níveis de cortisol também estiveram associados ao controle dos sintomas (ABURUZ et al., 2007).

Explicações alternativas a este modelo também vêm sendo exploradas. A principal delas parte do pressuposto que os indivíduos com alterações psicológicas estão mais susceptíveis à apresentarem comportamentos de enfrentamento nocivos, como o hábito de fumar, maior consumo de álcool e outras drogas, dieta e padrões alimentares inadequados e diminuição das horas de sono. Todos eles compõem o conjunto de fatores de risco para o desenvolvimento da asma (MC DADE, 2005; WRIGHT et al., 2004; WRIGHT et al., 2002; WRIGHT et al., 1998). De acordo com esta perspectiva, seriam os comportamentos de risco eliciados pelas alterações psicológicas que estariam relacionados à etiologia da doença, e não os processos bioquímicos diretamente envolvidos na resposta ao estresse.

No entanto, estudo realizado por Wright (2004) demonstrou que, mesmo sendo controlados na análise fatores como exposição ao fumo, dieta, padrões de aleitamento e baixo peso ao nascer, o estresse psicossocial se mostrou envolvido na etiologia da asma alérgica em crianças e apresentou associação com marcadores imunológicos e alérgicos, dentre eles algumas citocinas e IgE (WRIGHT et al., 2004).

Outro fator que adiciona complexidade à relação entre os sintomas internalizantes e asma é a interrelação desses dois fenômenos com outros fatores psicossociais, particularmente aqueles relacionados à saúde mental

materna (BARRETO DO CARMO et al., 2009; LINDBLOM et al., 2017), suporte social (MARQUES DOS SANTOS et al., 2012; WEIL et al., 1999; WRIGHT; RODRIGUEZ; COHEN, 1998), violência comunitária (ALVES et al., 2012; COOLEY-QUILLE et al., 2001; MARGOLIN; GORDIS, 2000; STERNTHAL et al., 2010), e condições socioeconômicas (CHEN et al., 2006; MARTINEZ; BETSY LOZOFF, 2015).

Esse cenário aponta para a necessidade de aprofundamento dos estudos acerca do papel dos fatores psicossociais na multicausalidade da asma e principalmente sobre os possíveis mecanismos envolvidos nessa relação, visto que uma série de questões fundamentais para seu entendimento ainda permanecem em aberto.

Os artigos 2 e 3 utilizam os dados oriundos do projeto SCAALA para produzir evidências acerca do papel dos problemas internalizantes no desenvolvimento e curso dos sintomas de asma na adolescência, assim como para investigar o papel da violência comunitária e dos marcadores alérgicos e imunológicos nessa relação.



## REFERÊNCIAS

- ABURUZ, S. et al. A cross-sectional study evaluating the relationship between cortisol suppression and asthma control in patients with difficult asthma. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 1, p. 110–115, 2007.
- ACHENBACH, T. M. Conceptualization of developmental psychopathology. In: **Handbook of developmental psychopathology**. New York: Plenum Press, 1990. p. 3–14.
- ADAMS, F. **The Genuine Works of Hippocrates**. London: The Sydenham Society, 1849.
- ALVES, G. DA C. et al. Community violence and childhood asthma prevalence in peripheral neighborhoods in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 28, n. 1, p. 86–94, jan. 2012.
- ARSHAD, S. H. et al. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence. **Respiratory research**, v. 15, p. 153, 2014.
- ASSOCIATION, A. P. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Re ed. Washington, DC: [s.n.].
- BAIR-MERRITT, M. H. et al. Maternal intimate partner violence exposure, child cortisol reactivity and child asthma. **Child Abuse & Neglect**, v. 48, p. 50–57, 2015.
- BARRETO, M. L. et al. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil : Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar ( PeNSE 2012 ). **REV BRAS EPIDEMIOL**, n. Suppl, p. 106–115, 2014.
- BARRETO DO CARMO, M. B. et al. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5, p. 416–420, 30 maio 2009.
- BEASLEY, R.; SEMPRINI, A.; MITCHELL, E. A. Risk factors for asthma : is prevention possible ? **The Lancet**, v. 386, n. 9998, p. 1075–1085, 2015.
- BESEDOVSKY, H. O.; REY, A. Physiology of psychoneuroimmunology : A personal view. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 21, p. 34–44, 2007.
- CALAM, R. et al. Childhood asthma, behavior problems, and family functioning. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 112, n. 3, p. 499–504, set. 2003.
- CHEN, E. et al. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: The role of psychological stress. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 5, p. 1014–1020, maio 2006.
- CHEN, W. Y. Exposure to community violence and adolescents' internalizing behaviors among African American and Asian American adolescents. **Journal of Youth and Adolescence**, v. 39, n. 4, p. 403–413, 2010.
- COOLEY-QUILLE, M. et al. Emotional and Behavioral Impact of Exposure to Community Violence in Inner-City Adolescents. [http://dx.doi.org/10.1207/S15374424JCCP3002\\_7](http://dx.doi.org/10.1207/S15374424JCCP3002_7), v. 30, n. 1, p. 199–206, 2001.
- CRUZ, A. A. et al. The Impact of a Program for Control of Asthma in a Low-Income Setting. **The World Allergy Organization journal**, v. 3, n. 4, p. 167–174, 23 abr. 2010.
- DOS SANTOS, L. M. et al. Prevalence of behavior problems and associated factors in

preschool children from the city of Salvador, state of Bahia, Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, n. 1, p. 46–52, 2016.

DOUWES, J. et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. **Thorax**, v. 57, p. 643–648, 2002.

DOUWES, J.; BROOKS, C.; PEARCE, N. Asthma nervosa : old concept , new insights. **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 5, p. 986–990, 2011.

EL-SHEIKH, M. et al. Children's internalizing symptoms: The role of interactions between cortisol and respiratory sinus arrhythmia. **Physiology and Behavior**, v. 103, n. 2, p. 225–232, 2011.

ESPOSITO, M. et al. Anxiety and depression levels in prepubertal obese children: a case-control study. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 10, p. 1897–1902, 2014.

FEITOSA, C. A. et al. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–165, set. 2011.

GOODWIN, R. D. et al. Asthma and mental health among youth: etiology, current knowledge and future directions. **Expert review of respiratory medicine**, v. 6, n. 4, p. 397–406, 2012.

GUERRA, S. et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 1, p. 78–85, 2004.

HETTEMA, J. M. et al. Direct, indirect and pleiotropic effects of candidate genes on internalizing disorder psychopathology. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 10, p. 2227–2236, 2015.

IRWIN, M. R. Human psychoneuroimmunology : 20 Years of discovery. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, p. 129–139, 2008.

KASIUS, M. C. et al. Associations between Different Diagnostic Approaches for Child and Adolescent Psychopathology. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 38, n. 6, p. 625–632, set. 1997.

KIELING, C. et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. **Lancet (London, England)**, v. 378, n. 9801, p. 1515–1525, out. 2011.

LACALLE SISTERÉ, M.; EZPELETA ASCASO, L.; DOMÉNECH, J. M. DSM-Orientated Scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report in Clinically Referred Spanish Children. **The Spanish Journal of Psychology**, v. 15, n. 1, p. 377–387, 2012.

LAURENT, H.; VERGARA-LOPEZ, C.; STROUD, L. R. Differential Relations Between Youth Internalizing/Externalizing Problems and Cortisol Responses to Performance vs. Interpersonal Stress. **Stress**, v. 19, n. 5, p. 492–498, 2016.

LEHRER, P. M.; ISENBERG, S.; HOCHRON, S. M. Asthma and emotion: A review. **Journal of Asthma**, v. 30, n. 1, p. 5–21, 1993.

LINDBLOM, J. et al. From early family systems to internalizing symptoms: The role of emotion regulation and peer relations. **Journal of Family Psychology**, v. 31, n. 3, p. 316–326, 2017.

MARGOLIN, G.; GORDIS, E. B. THE EFFECTS OF FAMILY AND COMMUNITY VIOLENCE ON CHILDREN. **Annu. Rev. Psychol**, v. 51, p. 445–479, 2000.

MARQUES DOS SANTOS, L. et al. Maternal mental health and social support: effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, nov. 2012.

MARTIKAINEN, P. Psychosocial determinants of health in social epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 6, p. 1091–1093, 2002.

MARTINEZ, F.; VERCELLI, D. Asthma. **The Lancet**, v. 382, n. 9901, p. 1360–1372, 2013.

MARTINEZ, S. M.; BETSY LOZOFF, M. C. Socioeconomic Status and Internalizing Symptoms in Chilean Children: Does Reserve Capacity Matter. **Journal of Child and Adolescent Behaviour**, v. 3, n. 5, 2015.

MASOLI, M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. **Allergy**, v. 59, n. 5, p. 469–478, maio 2004.

MATIJASEVICH, A. et al. Increase in child behavior problems among urban Brazilian 4-year olds: 1993 and 2004 Pelotas birth cohorts. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, v. 55, n. 10, p. 1125–1134, 16 out. 2014.

MATIJASEVICH, A. et al. Trajectories of maternal depression and offspring psychopathology at 6 years: 2004 Pelotas cohort study. **Journal of Affective Disorders**, v. 174, p. 424–431, 15 mar. 2015.

MENEZES, L.; PALMA, P. V.; LEITE, I. C. G. Evolução das políticas públicas e programas de controle da asma no Brasil sob a perspectiva dos consensos. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 4, p. 518–525, 2012.

MERIKANGAS, K. R. et al. Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: the Zurich Cohort Study. **Archives of general psychiatry**, v. 60, n. 10, p. 993–1000, 2003.

MOHAMMAD, E. T. et al. Impacts of Family and Community Violence Exposure on Child Coping and Mental Health. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 43, n. 2, p. 203–215, 2015.

MRAZEK, D. A. Psychiatric symptoms in patients with asthma causality, comorbidity, or shared genetic etiology. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 12, n. 3, p. 459–471, 2003.

MRUG, S.; WINDLE, M. Prospective Effects of Violence Exposure across Multiple Contexts on Early Adolescents' Internalizing and Externalizing Problems. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 51, n. 8, p. 211–220, 2010.

MUNHOZ, T. N.; SANTOS, I. S.; MATIJASEVICH, A. Depression among Brazilian adolescents: a cross-sectional population-based study. **Journal of affective disorders**, v. 175, p. 281–286, abr. 2015.

NOEL, M. et al. Chronic pain in adolescence and internalizing mental health disorders: a nationally representative study. **Pain**, v. 157, n. 6, p. 1333–1338, jun. 2016.

OPOLSKI, M.; WILSON, I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. **Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH**, v. 1, p. 18, 2005.

OSLER, W. **The Principles and Practice of Medicine**. New York: D. Appleton and Company, 1892.

PATEL, V. et al. Mental health of young people: a global public-health challenge. **Lancet**, v. 369, n. 9569, p. 1302–1313, 2007.

RICHARDSON, L. P. et al. The effect of comorbid anxiety and depressive disorders on health care utilization and costs among adolescents with asthma. **General hospital psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 398–406, 2009.

ROSNER, F. Maimonides  $\hat{\epsilon}$ <sup>TM</sup> Treatise on Asthma. **Thorax**, v. 36, p. 245–251, 1981.

SALTER, H. **On Asthma: Its Pathology and Treatment**. London: John Churchill and Sons, 1860.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E, T. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. Suppl 1, p. S01-S46, 2012.

SOTO-RAMÍREZ, N. et al. Epidemiologic methods of assessing asthma and wheezing episodes in longitudinal studies: measures of change and stability. **Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association**, v. 23, n. 6, p. 399–410, 2013.

STERBA, S. K.; PRINSTEIN, M. J.; COX, M. J. Trajectories of internalizing problems across childhood: heterogeneity, external validity, and gender differences. **Development and psychopathology**, v. 19, n. 2, p. 345–66, 2007.

STERNTHAL, M. J. et al. Community violence and urban childhood asthma: a multilevel analysis. **Eur Respir J**, v. 36, n. 6, p. 1400–1409, 2010.

STONE, A. L.; WILSON, A. C. Transmission of risk from parents with chronic pain to offspring: an integrative conceptual model. **Pain**, v. 157, n. 12, p. 2628–2639, dez. 2016.

TAYLOR, J. J. et al. Exposure to Community Violence and the Trajectories of Internalizing Problems and Externalizing Problems in a Sample of Low-Income Urban Youth. **Association for Behavioral and Cognitive Therapies 46rd Annual Convention**, v. 4416, n. August, p. 1–15, 2016.

VAN LIESHOUT, R. J.; MACQUEEN, G. . Relations between Asthma and Psychological Distress: An Old Idea Revisited. In: **Allergy and the Nervous System**. [s.l: s.n.]. p. 1–11.

VERHULST, F. C.; ACHENBACH, T. M. Empirically based assessment and taxonomy of psychopathology: cross-cultural applications. A review. **European child & adolescent psychiatry**, v. 4, n. 2, p. 61–76, 1995.

WAMBOLDT, M. Z.; SCHMITZ, S.; MRAZEK, D. Genetic association between atopy and behavioral symptoms in middle childhood. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 39, n. 7, p. 1007–16, 1998.

WEIL, C. M. et al. The Relationship Between Psychosocial Factors and Asthma Morbidity in Inner-City Children With Asthma. **Pediatrics**, v. 104, n. 6, p. 1274 LP-1280, 1 dez. 1999.

WRIGHT, R. J. et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 6, p. 1051–1057, 2004.

WRIGHT, R. J.; RODRIGUEZ, M.; COHEN, S. Review of psychosocial stress and asthma : an integrated biopsychosocial approach. p. 1066–1074, 1998.

**ARTIGO 1**

FATORES DE RISCO PARA REMISSÃO DE ASMA NA ADOLESCÊNCIA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## ARTIGO 1: FATORES DE RISCO PARA REMISSÃO DE ASMA NA ADOLESCÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Embora a asma seja a doença crônica mais comum na infância, a maior parte dos casos irá remitir na adolescência e vida adulta. Apesar das elevadas taxas de remissão, os fatores que contribuem para sua ocorrência permanecem desconhecidos, ou ainda pouco investigados. **OBJETIVO:** revisar sistematicamente as publicações sobre a remissão de asma da infância à adolescência, possibilitando assim sistematizar os conhecimentos sobre a trajetória da asma neste período do curso da vida e identificar os principais fatores associados. **METODOLOGIA:** Foram utilizados os guidelines do PRISMA e a seguinte equação no PUBMED: *(asthm\* OR wheez\*) AND (remiss\* OR remit\*) AND (adoles\* OR child\* OR puber\*) AND (coho\* OR prospect\* OR longitu\*)*. **RESULTADOS:** Foram encontrados 158 artigos, sendo 30 incluídos na análise, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. A média da remissão reportada foi de 44,5%, variando de 10% a 91,3%. A severidade dos sintomas foi o mais importante preditor da remissão da asma da infância para a adolescência. Identificou-se elevada variabilidade no tamanho amostral dos estudos, nos fatores de risco avaliados e nas metodologias empregadas, particularmente nas estratégias de definição de remissão. **CONCLUSÃO:** Existe uma escassez de estudos sobre o curso da asma na transição da infância à adolescência, particularmente em regiões em desenvolvimento, além da ausência de consenso sobre os fatores de risco associados à remissão. Não foram identificadas investigações sobre o efeito dos fatores emocionais/psicossociais sobre o curso da asma.

**PALAVRAS-CHAVE:** asma; prognóstico; remissão; revisão sistemática; fatores de risco.

## RISK FACTORS FOR ASTHMA REMISSION FROM CHILDHOOD TO ADOLESCENCE: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Although asthma is the most common chronic illness in childhood, most cases will outgrow in adolescence and adulthood. Despite the high rates of remission, the factors contributing to its occurrence remain unknown, or still under-researched. **OBJECTIVE:** To systematically review publications on the remission of asthma from childhood to adolescence, thus allowing important reflections on the course of asthma and its main associated factors. **METHODOLOGY:** The PRISMA guidelines and the following equation were used in PUBMED: *(asthm \* OR wheez \*) AND (adoles \* OR child \* OR puber \*) AND (coho \* OR prospect \* OR longitu \*)*. **RESULTS:** A total of 158 articles were found, of which 30 were included in the analysis, after applying the inclusion and exclusion criteria. The mean remission rate was 44.5%, ranging from 10% to 91.3%. The severity of symptoms was the most important predictor of remission of asthma from childhood to adolescence. There was a high variability in the sample size of the studies, in the risk factors evaluated and in the methodologies used, particularly in the definition of remission. **CONCLUSION:** There is a lack of studies on the course of asthma in the transition from childhood to adolescence, particularly in developing regions, in addition to the lack of consensus on the risk factors associated with remission. No research has been identified on the effect of emotional / psychosocial factors on the course of asthma.

**KEY WORDS:** asthma; prognosis; remission; systematic review; risk factors.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença de apresentação complexa e multifatorial, caracterizada por episódios recorrentes de obstrução reversível das vias aéreas (MARTINEZ; VERCELLI, 2013). É considerada a doença crônica mais comum na infância, com cerca de 30 a 50% de pré-escolares referindo sintomas de sibilância em algum momento das suas vidas (SEARS, 2015). No entanto, as evidências clínicas e epidemiológicas apontam que mais da metade dessas crianças deixarão de apresentar sintomas de asma na adolescência, com relatos de taxas de remissão variando entre 10% a 70% (ANDERSSON et al., 2013; SEARS, 2015; TAI et al., 2014).

Apesar do elevado percentual de casos que passam a não apresentar mais sintomas de asma na adolescência e vida adulta, ainda não há consenso sobre os fatores que contribuem para sua remissão (GUERRA et al., 2004). Dentre os fatores estudados, destacam-se a severidade dos sintomas (SEARS et al., 2003) e sensibilização alérgica (BÄCKLUND; PERZANOWSKI, 2006), enquanto o papel de fatores como hereditariedade, gênero, tabagismo, e sensibilização a outros alérgenos permanece ainda controverso (ANDERSSON et al., 2013). A identificação e conhecimento mais detalhados destes fatores poderá permitir a elaboração de estratégias que contribuam para que os sintomas de asma na infância não persistam em etapas posteriores da vida.

Além disso, são escassos os estudos populacionais sobre a temática, particularmente investigações longitudinais (ANDERSSON et al., 2013). Outra lacuna importante diz respeito à variabilidade nas definições de remissão, tamanhos amostrais, local de realização do estudo e tempo de acompanhamento, o que amplia a dificuldade de obtenção de consensos sobre o tema.

Adicionalmente, os principais estudos que avaliam fatores de risco associados à remissão pesquisaram apenas a etapa da infância (JAVED et al., 2013), ou observaram a progressão dos sintomas até a vida adulta/velhice (DE MARCO et al., 2002), sendo a etapa da adolescência muitas vezes ignorada nessas investigações. A identificação de fatores associados à remissão nessa



etapa do desenvolvimento poderá contribuir substancialmente para entender sobre a persistência e as características da asma na vida adulta, dado que as evidências sugerem que a persistência da asma na infância e adolescência seria um preditor da cronicidade da asma na vida adulta (OWENS et al., 2017; TAI et al., 2014).

Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo revisar sistematicamente as publicações sobre a remissão de asma entre a infância e adolescência, possibilitando assim organizar os conhecimentos existentes sobre a trajetória da asma e seus principais fatores associados nesta importante fase do desenvolvimento humano.

## **METODOLOGIA**

Esse trabalho é uma revisão sistemática da literatura, que busca identificar os fatores de risco associados à remissão de asma, na transição da infância para a adolescência.

Para elaboração da revisão sistemática, foram utilizados os *guidelines* do PRISMA (MOHER et al., 2009). Dessa forma, a seguinte combinação de termos foi utilizada para realização da busca dos artigos no PubMed: (*asthm\* OR wheez\**) AND (*remiss\* OR remit\**) AND (*adoles\* OR child\* OR puber\**) AND (*coho\* OR prospect\* OR longitu\**).

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, com populações humanas de crianças e/ou adolescentes, que investigaram a remissão de asma entre a infância e adolescência. Foram excluídos os artigos cujo desfecho não foi asma ou sibilo; estudos de caso; ensaios clínicos; estudos descritivos que não apresentam medidas de remissão; estudos com populações de adultos ou idosos, ou restritos ao período da infância. Para a presente investigação, o limite de idade para adolescência correspondeu à faixa etária de 10 a 19 anos, conforme recomendação de comitês de saúde em adolescentes (FINDLEY, 2003). Não foi estabelecido período de tempo para realização da revisão, sendo identificados artigos desde 1980.

Dada a ausência de trabalhos em países em desenvolvimento, e dado o particular interesse em achados da América Latina, a mesma estratégia foi empregada na base de dados do LILACS, com os descritores em inglês, espanhol e português. Foram identificados 07 artigos indexados exclusivamente à base de dados do LILACS, sendo que apenas 01 deles apresentou os critérios de inclusão necessários. Entretanto, este artigo não foi incluído na análise final, dada a ausência de informações para cálculo do percentual de remissão e fatores associados.

A extração dos dados para análise foi feita através da leitura do texto completo dos artigos e elaboração de planilhas no Excel®. As variáveis analisadas foram: Local do estudo (país, caracterização da amostra conforme residência urbana ou rural); Amostra de participantes e amostra de asmáticos; Tipo de coorte; Definição de remissão. As medidas calculadas foram: frequência de remissão (considerando os casos em remissão como numerador e o total de casos de asma no denominador), média do tempo de seguimento e média do tamanho amostral dos estudos. As associações entre o desfecho (remissão) e os fatores de risco e/ou proteção foram avaliadas pelos seus respectivos valores de p e interpretação dos intervalos de confiança das medidas de associação reportadas pelos artigos.

O escore de qualidade para avaliação dos estudos foi elaborado segundo os seguintes critérios: (I) Amostra (clínica=0, comunitária=1); (II) Grupo de comparação (amostra geral=0, grupo com asma persistente=1); (III) Apresentação da definição de remissão (não=0, sim=1); (IV) Uso/apresentação de medidas de associação (não=0, sim=1); (V) Controle por confundidores (não=0, sim=1); (VI) Apresentação clara dos dados (não=0, sim=1). O somatório dos pontos referentes a cada item compôs o escore, com possibilidade de variação entre 0 e seis pontos, sendo as pontuações mais elevadas indicativas de maior qualidade do estudo, segundo os critérios acima definidos. Essa estratégia foi adaptada de outras revisões sistemáticas sobre asma (BARKER; KOLVES; DE LEO, 2015; CLARK et al., 2017).

## RESULTADOS:

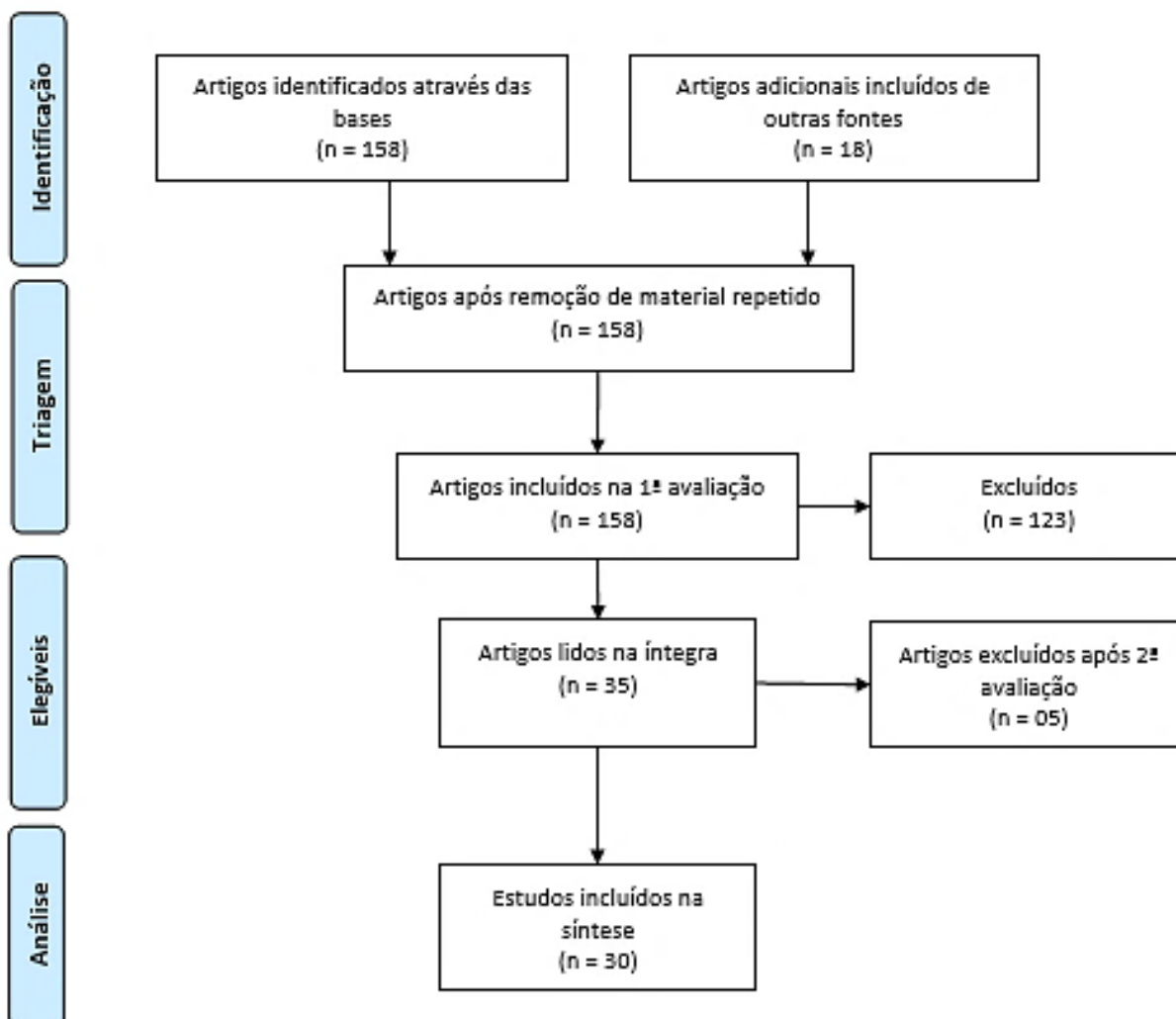
Utilizando a estratégia de busca descrita na metodologia, foram encontrados 158 artigos, com o mais antigo datando 1980 e o mais recente em 2017. Na figura 1 estão descritas as etapas de coleta e seleção dos estudos para realização da revisão.

O país com mais estudos na área de remissão de asma da infância à adolescência foi os Estados Unidos, com 6 estudos (20%). Reino Unido e Austrália contribuíram com 4 estudos cada (13%). Destacam-se também os países escandinavos, com aproximadamente 25% do total de estudos dessa revisão. Os outros estudos foram identificados no Líbano, Japão, Canadá, Nova Zelândia e Holanda (um estudo em cada país) (Quadro 1).

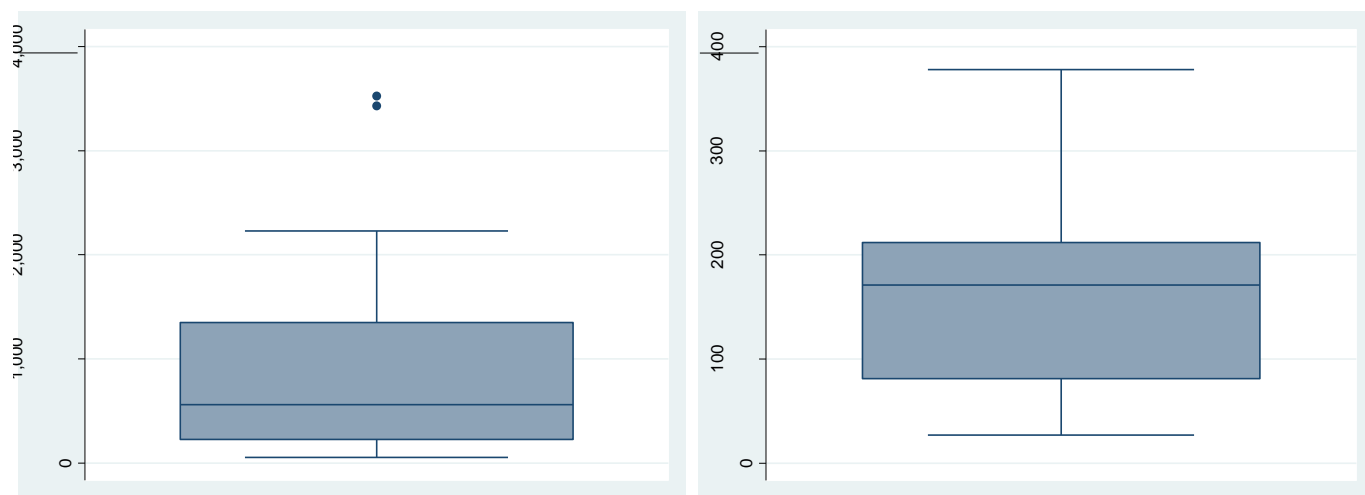
A maior parte dos estudos investigou populações urbanas, com exceção do estudo libanês (SCHACHTER; DOYLE; BECK, 1984) que investigou população em zona rural, e do estudo na Suécia (ANDERSSON et al., 2013), que comparou o contexto rural e urbano. No entanto, embora essa comparação tenha sido feita, nenhum estudo reportou o local de residência como um fator de risco associado à remissão de asma.

No que diz respeito à idade dos participantes, os estudos em seu conjunto investigaram crianças e adolescentes desde o nascimento até os 24 anos, com tempo de seguimento que variou entre 12 meses a 24 anos. Destacam-se nesse levantamento importantes coortes, como a coorte de Tucson (TCRS – USA), da Isle of Wight (UK) e os projetos ISAAC Sweden (Suécia), e ORACLE (Noruega).

**Figura 1:** Diagrama do PRISMA ilustrando o processo de seleção dos artigos.



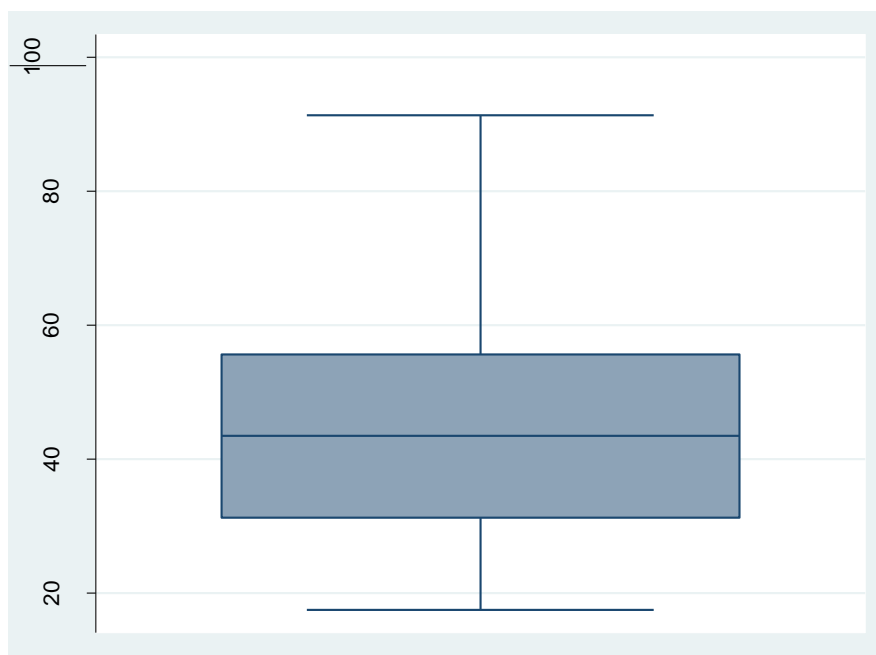
O tamanho amostral dos estudos variou de 52 a 34.216 indivíduos, com uma média de 2.240 indivíduos. Excluindo-se o estudo canadense com 34.216 (outlier), identificamos uma média de 1.138, com amplitude de 52 a 3.525 (Figura 2A). No que diz respeito ao número de asmáticos nos estudos, observa-se uma variação de 27 a 378 participantes, com uma média de 146, sendo que metade dos estudos contou com menos de 171 asmáticos nas suas respectivas linhas de base (Figura 2B).

**Figura 2:** Tamanho amostral dos estudos selecionados

(2A): Amostras totais

(2B): Amostras de crianças asmáticas

Sobre os indicadores de remissão, identificou-se que, em média, aproximadamente 44,5% das crianças com asma apresentaram remissão dos sintomas na transição para a adolescência. A frequência de remissão variou de 10% a 91,3% (figura 3).

**Figura 3:** Frequência de remissão reportada nos estudos selecionados.

**Tabela 1:** Sumarização dos principais fatores de risco associados à remissão dos sintomas de asma na transição da infância para a adolescência.

FATORES DE RISCO	ASSOCIAÇÃO COM REMISSÃO DE ASMA		
	SIM	NÃO	
<b>INDIVIDUAIS</b>	Gênero (meninos)	+++++++	***
	Etnia		*
	Estágio puberal	+	*
	Peso ao nascer		*
	IMC ( $\geq 25\text{kg/m}^2$ )	-	*
	Aleitamento (superior a 4 meses)	+	
<b>ASMA / ALERGIA</b>	Hiperresponsividade das vias aéreas	+++++	
	Infecções no trato inferior/bronquite	-	
	Função pulmonar	+++++++	***
	Severidade dos sintomas (hospitalização, número de sintomas)	+++++++	*
	Tratamento (medicação)	+	*
	Tratamento alternativo		*
	Imunoterapia		**
	Eosinofilia		*
	Atopia (IgE ou SPT)	++++	****
	Sensibilização alérgica	+++	*
	Rinite/dermatite/eczema	+++	
	Desenvolvimento tardio de sintomas	+++++	-
<b>FAMILIARES</b>	Histórico familiar de asma/atopia	+++	***
	Tabagismo (ativo ou passivo)	-	***
	Status socioeconômico (educação, renda)	++	***
	Residência rural		*
	Mofo/umidade		**
	Tamanho da família		*
	Divórcio entre os pais	?	
	Estresse familiar perinatal		*

+ Os sinais positivos indicam o número de estudos que reportaram associações estatisticamente significantes positivas entre os fatores descritos e a remissão dos sintomas de asma (ou seja, a presença do fator aumentou a probabilidade de remissão na transição da infância para a adolescência).

- Os sinais negativos referem-se ao quantitativo de estudos que indicaram associações negativas com a remissão (a presença do fator reduziu a probabilidade de ocorrência do desfecho).

\* Os asteriscos indicam o número de estudos em que não foram reportadas associações estatisticamente significantes entre os fatores descritos e a remissão dos sintomas de asma.

? Não foi possível identificar a direção da associação entre essa exposição e a remissão dos sintomas de asma

No que diz respeito aos fatores de risco, identifica-se forte evidência de que a severidade dos sintomas na infância (medida através de indicadores de função pulmonar, ou frequência de crises, ou visitas a hospital, ou hiperresponsividade das vias aéreas) parece ser o mais importante preditor da permanência dos sintomas na adolescência. As crianças com sintomas mais severos, ou reduzido desempenho nos marcadores de função pulmonar ou com mais visitas ao médico apresentam menor probabilidade de remissão dos sintomas de asma na transição da infância para a adolescência. Além disso, 09 estudos investigaram o papel da atopia e, em metade deles as crianças atópicas tiveram menor redução na remissão do que aquelas não-atópicas. As evidências para o tipo de sensibilização alérgica e presença de rinite ou eosinofilia, no entanto, permanecem contraditórias (Tabela 1).

Para os fatores de risco individuais, permanece controverso o papel do gênero, embora aproximadamente 30% dos estudos tenham identificado menores frequências de remissão entre as meninas. Fatores como etnia, residência rural, mofo/umidade na residência e tamanho da família, embora pouco investigados, parecem não ter influência no curso da asma da infância para a adolescência.

Especificamente para a definição de remissão, identificou-se grande variabilidade entre os estudos, porém a maior parte dos mesmos utilizou o seguinte critério: apresentar asma ou sibilo na infância (linha de base dos estudos) e não apresentar sintomas ou não estar em uso de medicação específica para asma na adolescência (a partir dos 10 anos). Houve importante variabilidade do que diz respeito ao grupo de comparação, visto que parte dos estudos reportaram comparação entre os grupos que remeteram *versus* os que persistiram, enquanto outros compararam o grupo que remitiu com o total de participantes, potencialmente subestimando as medidas de associação entre a magnitude da remissão e os fatores de risco.

A média de qualidade dos estudos foi de 3,8 pontos, com apenas 30% (9 estudos) apresentando escores acima de 5 pontos.

## DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática da literatura identificou que, em média, aproximadamente 44,5% das crianças com asma apresentaram remissão dos sintomas na transição para a adolescência, com variação de 10% a 91,3% entre os diferentes estudos. Os marcadores clínicos de severidade dos sintomas na infância, assim como presença de alergia, foram os principais fatores associados à remissão, sendo as evidências ainda controversas para os outros determinantes.

Observou-se uma grande variabilidade entre os estudos no que diz respeito ao delineamento, tamanho amostral, tempo de acompanhamento, definição de remissão e fatores de risco associados. Além disso, verifica-se uma lacuna importante, que é a ausência de estudos em países em desenvolvimento, particularmente na América Latina, onde investigações recentes demonstram características peculiares dos fenótipos de asma, com diferentes fatores de risco, além de importantes contrastes acerca do acesso ao cuidado e tratamento para asma (COOPER et al., 2009; MALLOL et al., 2010).

Dentre os fatores de risco associados, destacam-se aqueles relacionados à severidade dos sintomas na infância, avaliados pela carga de sintomas, número de hospitalizações ou visitas ao médico. Outras investigações também reportaram consistentemente a relevância dos sintomas na infância como importantes preditores de asma e outras doenças respiratórias na adolescência, vida adulta e velhice (BELSKY; SEARS, 2014; RONMARK; JONSSON; LUNDBACK, 1999).

De maneira geral, a frequência de remissão foi maior nos meninos e entre as crianças que desenvolvem os sintomas de asma mais tardiamente. Embora os estudos apontem para uma mudança de perfil da ocorrência de asma da infância para a adolescência, com as meninas adolescentes apresentando menores percentuais de remissão e maiores de incidência (POSTMA, 2007), não há evidências de que essa mudança ocorra por conta das alterações hormonais típicas dessa etapa do desenvolvimento (VINK et al., 2010), sendo a



plausibilidade dessa relação ainda não completamente compreendida, e possivelmente explicada por fatores genéticos ou sociais.

Outro importante aspecto de variabilidade entre os estudos é o tempo entre as avaliações. Os estudos da coorte sueca (ANDERSSON et al., 2013; BJERG; RÖNMARK, 2008), que realizava avaliações sobre remissão a cada dois anos, apresentaram percentuais de remissão consideravelmente menores (média de 10%) do que a coorte da Turquia (BAĞ et al., 2013), que reportou 53% de remissão dos sintomas de asma, após 9 anos desde a primeira avaliação.

Além disso, é válido apontar para a necessidade de padronização do grupo de comparação para os cálculos e avaliação dos fatores de risco para atopia. Considerando-se que a remissão só ocorre nos indivíduos que apresentavam a doença no passado, o cálculo do seu percentual deverá ser feito utilizando o total de casos de asma no passado como denominador. A utilização do total de indivíduos como denominador pode levar a subestimação do percentual de remissão (BJERG; RÖNMARK, 2008). Adicionalmente, para identificação de fatores possivelmente associados, recomenda-se a utilização do grupo com asma persistente (ou seja, que não remitem) como referência. Dessa forma, será possível identificar que fatores contribuem, positiva ou negativamente, para que os indivíduos asmáticos apresentem remissão de sintomas, comparados com aqueles que persistiram com a doença.

A análise dos estudos aponta para a necessidade de realização de mais investigações, preferencialmente realizando mais de um acompanhamento em intervalos menores, uma vez que identificou-se evidências importantes de que alguns adolescentes em remissão voltam a apresentar sintomas mais tarde, a exemplo do estudo de Taylor e colaboradores (TAYLOR; COWAN, 2005), o qual relatou que 1 a cada 3 adolescentes em remissão voltaram a apresentar sintomas de asma em avaliações subsequentes. Isso ilustra a complexidade da evolução e trajetória da asma e a necessidade de mais investigações ao longo do curso de vida.

Outra importante lacuna é a ausência de investigação dos fatores de risco psicossocial, embora os mesmos já tenham sido apontados como relevantes para remissão em diversas etapas do desenvolvimento (CALAM et al., 2003;

FEITOSA et al., 2016; WRIGHT; RODRIGUEZ; COHEN, 1998). Apenas um artigo avaliou aspectos relacionados ao ambiente psicossocial (HOVLAND et al., 2015). No estudo, dentre um conjunto de vinte outras variáveis, foram avaliados a ocorrência de divórcio entre os pais e estresse familiar durante o período perinatal – acessado segundo resposta positiva a questões sobre eventos estressantes (morte/doença/acidente na família, problemas financeiros, ou outros), disponibilidade de recursos financeiros para arcar com custos inesperados, ou dificuldade em acionar rede de apoio para cuidado à criança. Embora tenha sido reportada uma associação entre a ocorrência de divórcio e a asma em remissão na adolescência, os autores não apontam se essa associação é positiva, ou negativa, além de não discutirem esse resultado.

Essa revisão de literatura é a primeira a sumarizar os achados acerca dos fatores de risco associados à remissão da asma na progressão da infância para a adolescência. No entanto, o estudo apresenta algumas limitações. Dentre elas, destacam-se o uso apenas de artigos científicos (não sendo incluídos trabalhos em formatos de dissertação, tese, ou “literatura cinzenta”), em línguas inglesa, português e espanhol, oriundos das bases de indexação do PUBMED e LILACS, podendo assim ter limitado o acesso a informações mais amplas que potencialmente contribuiriam para uma melhor discussão sobre o fenômeno. Além disso, é possível ainda que a presente revisão esteja sujeita a viés de publicação, uma vez que estudos não publicados podem ter identificado ausência de associações significantes entre fatores de risco com a remissão de asma.

## CONCLUSÕES

A presente revisão de literatura identificou considerável escassez e variabilidade nos estudos sobre a remissão dos sintomas de asma da infância para a adolescência.

Apesar das discrepâncias metodológicas, os estudos demonstram que o principal preditor da remissão da asma da infância para a adolescência foi a severidade dos sintomas, sendo recomendado que as ações voltadas para prevenção e tratamento da asma sejam formuladas visando atender para esse grupo, uma vez que o risco de persistência é alto, talvez demandando a utilização de estratégias de cuidado mais específicas.

Persiste a ausência de consenso sobre o papel da maior parte dos fatores individuais, socioeconômicos, exposição ao tabagismo e outros marcadores de alergia e inflamação na transição da asma da infância para a adolescência.

A partir da avaliação crítica dos artigos aqui apresentados, recomenda-se a condução de novas investigações longitudinais, preferencialmente levando em consideração os seguintes aspectos:

- I. Aumento da periodicidade dos acompanhamentos (visando identificar mais flutuações na apresentação dos sintomas, tendo em vista a elevada ocorrência de 'recaídas' de crises de asma);
- II. Avaliação de marcadores de alergia e sensibilização alérgica, potencialmente contribuindo para um melhor esclarecimento do papel da atopia no curso da asma;
- III. Utilização do grupo com asma persistente como referência para cálculo de remissão e associação com fatores de risco;
- IV. Investigação de fatores de risco socioeconômicos, nutricionais, psicossociais e genéticos;
- V. Aumento das pesquisas em regiões em desenvolvimento, particularmente na América Latina.
- VI. Apresentação de medidas de associação (ORs, RRs, HRs) para comparação da força das associações entre os estudos e cálculo de medidas mais globais.

## REFERÊNCIAS

ABURUZ, S. et al. A cross-sectional study evaluating the relationship between cortisol suppression and asthma control in patients with difficult asthma. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 1, p. 110–115, 2007.

ACHENBACH, T. M. Conceptualization of developmental psychopathology. In: **Handbook of developmental psychopathology**. New York: Plenum Press, 1990. p. 3–14.

ACHENBACH, T. M. et al. Multicultural assessment of child and adolescent psychopathology with ASEBA and SDQ instruments: research findings, applications, and future directions. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 251–275, mar. 2008.

ACHENBACH, T. M.; EDELBROCK, C. Child behavior checklist. **Burlington (Vt)**, v. 7, 1991.

ACHENBACH, T. M.; RESCORLA, L. **ASEBA school-age forms & profiles** Aseba Burlington, VT, , 2001.

ADAMS, F. **The Genuine Works of Hippocrates**. London: The Sydenham Society, 1849.

AHMADIAFSHAR, A. et al. The High Prevalence of Depression Among Adolescents With Asthma in Iran. **Psychosomatic Medicine**, v. 78, n. 1, p. 113–114, jan. 2016.

AL GHRIWATI, N. et al. Family Functioning and Child Asthma Severity: A Bio-Behavioral Approach. **Families, Systems and Health**, 2017.

ALATI, R. et al. Asthma and Internalizing Behavior Problems in Adolescence: A Longitudinal Study. **Psychosomatic Medicine**, v. 67, n. 3, p. 462–470, maio 2005.

ALVES, G. DA C. et al. Community violence and childhood asthma prevalence in peripheral neighborhoods in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 28, n. 1, p. 86–94, jan. 2012.

ANDERSSON, M. et al. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. **Pediatrics**, v. 132, n. 2, p. e435-42, 2013.

ARSHAD, S. H. et al. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence. **Respiratory research**, v. 15, p. 153, 2014.

ASSOCIATION, A. P. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Re ed. Washington, DC: [s.n.].

ATIENZO, E. E.; BAXTER, S. K.; KALTENTHALER, E. Interventions to prevent youth violence in Latin America: a systematic review. **International Journal of Public Health**, v. 62, n. 1, p. 15–29, 2017.

AVANCI, J. Q. et al. Violência comunitária e transtorno de estresse pós-traumático em crianças e adolescentes. **Psicologia: Reflexão e Crítica (UFRGS. Impresso)**, v. 26, p. 443–450, 2013.

BÄCKLUND, A.; PERZANOWSKI, M. Asthma during the primary school ages—prevalence, remission and the impact of allergic sensitization. **Allergy**, v. 61, n. 5, p. 549–555, 2006.

BADURA, K. et al. [Anxiety and depression in bronchial asthma]. **Psychiatria polska**, v. 35, n. 5, p. 755–762, 2001.

- BAĞ, O. et al. The long-term outcomes of persistent childhood allergic asthma: A cross-sectional study from western Anatolia. Childhood persistent asthma in western Anatolia. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 41, n. 5, p. 315–319, 2013.
- BAHREINIAN, S. et al. Depression is more common in girls with nonatopic asthma. **Chest**, v. 140, n. 5, p. 1138–1145, nov. 2011.
- BAIR-MERRITT, M. H. et al. Maternal intimate partner violence exposure, child cortisol reactivity and child asthma. **Child Abuse & Neglect**, v. 48, p. 50–57, 2015.
- BARKER, E.; KOLVES, K.; DE LEO, D. The relationship between asthma and suicidal behaviours: a systematic literature review. **The European respiratory journal**, v. 46, n. 1, p. 96–106, jul. 2015.
- BARRETO, M. L. et al. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children : background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil ( Salvador-SCAALA study ). **BMC pulmonary medicine**, v. 6, n. 5, 2006.
- BARRETO, M. L. et al. Effect of city-wide sanitation programme on reduction in rate of childhood diarrhoea in northeast Brazil: assessment by two cohort studies. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1622–1628, 12 jan. 2007.
- BARRETO, M. L. et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 167, 1 dez. 2010.
- BARRETO, M. L. et al. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil : Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar ( PeNSE 2012 ). **REV BRAS EPIDEMIOL**, n. Supl, p. 106–115, 2014.
- BARRETO DO CARMO, M. B. et al. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5, p. 416–420, 30 maio 2009.
- BEASLEY, R.; SEMPRINI, A.; MITCHELL, E. A. Risk factors for asthma : is prevention possible ? **The Lancet**, v. 386, n. 9998, p. 1075–1085, 2015.
- BELL, I. R. et al. Depression and Allergies: Survey of a Nonclinical Population. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 55, n. 1, p. 24–31, 1991.
- BELSKY, D. W.; SEARS, M. R. The potential to predict the course of childhood asthma. **Expert review of respiratory medicine**, v. 8, n. 2, p. 137–41, 2014.
- BENNETT, I. M. et al. Maternal mental health, and child growth and development, in four low-income and middle-income countries. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 2, p. 168–173, fev. 2016.
- BESEDOVSKY, H. O.; REY, A. Physiology of psychoneuroimmunology : A personal view. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 21, p. 34–44, 2007.
- BITSKO, M. J.; EVERHART, R. S.; RUBIN, B. K. The Adolescent with Asthma. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 15, n. 2, p. 146–153, 2014.
- BJERG, A.; RÖNMARK, E. Asthma in school age: prevalence and risk factors by time and by age. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 2, p. 123–126, 2008.
- BOLLEN, K. A. Total, direct, and indirect effects in structural equation models. **Sociological methodology**, p. 37–69, 1987.
- BORDIN, I. A et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form(TRF): an overview of the development of the original and

- Brazilian versions. **Cadernos de saúde pública**, v. 29, n. 1, p. 13–28, 2013.
- BORDIN, I. A.; MARI, J. J.; CAEIRO, M. F. Validação da versão brasileira do “Child Behavior Checklist”(CBCL)(Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. **Rev ABPAPAL**, p. 55–66, 1995.
- BRICEÑO-LEÓN, R. Urban violence and public health in Latin America : a sociological explanatory framework. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1629–1648, 2005.
- BROWN, E. S. et al. Escitalopram for Severe Asthma and Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Study. **Psychosomatics**, v. 53, n. 1, p. 75–80, jan. 2012.
- BRUZZESE, J.-M. et al. Asthma education: the adolescent experience. **Patient education and counseling**, v. 55, n. 3, p. 396–406, dez. 2004.
- CALAM, R. et al. Childhood asthma, behavior problems, and family functioning. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 112, n. 3, p. 499–504, set. 2003.
- CALAM, R. et al. Behavior Problems Antecede the Development of Wheeze in Childhood. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 4, p. 323–327, 15 fev. 2005.
- CAPITANIO, J. P. et al. Behavioral inhibition is associated with airway hyperresponsiveness but not atopy in a monkey model of asthma. **Psychosomatic medicine**, v. 73, n. 4, p. 288–294, maio 2011.
- CHEN, E. et al. Symptom perception in childhood asthma: The role of anxiety and asthma severity. **Health Psychology**, v. 25, n. 3, p. 389–395, 2006a.
- CHEN, E. et al. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: The role of psychological stress. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 5, p. 1014–1020, maio 2006b.
- CHEN, R. et al. Expression of Serotonin Receptor and Transporter Related Genes of CD4+ T Lymphocytes in Patients with Asthma and Depression. **Journal of Sichuan University. Medical science edition**, v. 47, n. 2, p. 222–226, mar. 2016.
- CHEN, W. Y. Exposure to community violence and adolescents’ internalizing behaviors among African American and Asian American adolescents. **Journal of Youth and Adolescence**, v. 39, n. 4, p. 403–413, 2010.
- CHIDA, Y.; HAMER, M.; STEPTOE, A. A Bidirectional Relationship Between Psychosocial Factors and Atopic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 70, n. 1, p. 102–116, jan. 2008.
- CLARK, V. L. et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. **Respirology**, v. 22, n. 7, p. 1262–1275, 1 out. 2017.
- CONNOLLY, M. J.; YOHANNES, A. M. The impact of depression in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. **Maturitas**, v. 92, p. 9–14, out. 2016.
- COOLEY-QUILLE, M. et al. Emotional and Behavioral Impact of Exposure to Community Violence in Inner-City Adolescents. [http://dx.doi.org/10.1207/S15374424JCCP3002\\_7](http://dx.doi.org/10.1207/S15374424JCCP3002_7), v. 30, n. 1, p. 199–206, 2001.
- COOPER, P. J. et al. Asthma in Latin America: A public health challenge and research opportunity. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 64, n. 1, p. 5–17, 2009.

- COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Influence of poverty and infection on asthma in Latin America. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 12, n. 2, p. 171–8, 2012.
- CRUZ, A. A. et al. The Impact of a Program for Control of Asthma in a Low-Income Setting. **The World Allergy Organization journal**, v. 3, n. 4, p. 167–174, 23 abr. 2010.
- D'INNOCENZO, S. et al. Condições socioeconômicas e padrões alimentares de crianças de 4 a 11 anos: estudo SCAALA - Salvador/ Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 11, n. 1, p. 41–49, 2011.
- DE MARCO, R. et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 110, n. 2, p. 228–35, ago. 2002.
- DOS SANTOS, L. M. et al. Prevalence of behavior problems and associated factors in preschool children from the city of Salvador, state of Bahia, Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, n. 1, p. 46–52, 2016.
- DOUWES, J. et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. **Thorax**, v. 57, p. 643–648, 2002.
- DOUWES, J.; BROOKS, C.; PEARCE, N. Asthma nervosa : old concept , new insights. **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 5, p. 986–990, 2011.
- EL-SHEIKH, M. et al. Children's internalizing symptoms: The role of interactions between cortisol and respiratory sinus arrhythmia. **Physiology and Behavior**, v. 103, n. 2, p. 225–232, 2011.
- ESPOSITO, M. et al. Anxiety and depression levels in prepubertal obese children: a case-control study. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 10, p. 1897–1902, 2014.
- FEITOSA, C. A. et al. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–165, set. 2011.
- FEITOSA, C. A. et al. The effect of internalization and other psychologic factors on the remission and severity of wheeze in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 4, p. 398–403, jun. 2016.
- FIGUEIREDO, C. A. et al. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: New evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 4, p. 1064–1069, 2013.
- FINDLEY, S. Age limits and adolescents. **Paediatrics & child health**, v. 8, n. 9, p. 577–578, 2003.
- FOWLER, P. J. et al. Community violence: A meta-analysis on the effect of exposure and mental health outcomes of children and adolescents. **Development and Psychopathology**, v. 21, n. 1, p. 227–259, 2009.
- GABBAY, V. et al. A preliminary study of cytokines in suicidal and nonsuicidal adolescents with major depression. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 19, n. 4, p. 423–430, ago. 2009.
- GAYLORD-HARDEN, N. K.; CUNNINGHAM, J. A.; ZELENCIK, B. Effects of exposure to community violence on internalizing symptoms: Does desensitization to violence occur in African American youth? **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 39, n. 5, p. 711–719, 2011.

- GENTILE, D. Link Between Childhood Asthma and Mental Health Conditions. **Journal of Asthma**, v. 45, n. sup1, p. 37–40, 1 jan. 2008.
- GOODWIN, R. D. et al. Asthma and mental health among youth: etiology, current knowledge and future directions. **Expert review of respiratory medicine**, v. 6, n. 4, p. 397–406, 2012.
- GOODWIN, R. D.; FERGUSSON, D. M.; HORWOOD, L. J. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. **Psychological medicine**, v. 34, n. 8, p. 1465–74, nov. 2004.
- GUERRA, S. et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 1, p. 78–85, 2004.
- GUGLANI, L. et al. Effect of depressive symptoms on asthma intervention in urban teens. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 109, n. 4, p. 237–242, 2012.
- HEFFNER, K. L. et al. Stress and Anxiety Effects on Positive Skin Test Responses in Young Adults with Allergic Rhinitis Kathi. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 113, n. 1, p. 13–18, 2014.
- HELENIAK, C. et al. Disruptions in Emotion Regulation as a Mechanism Linking Community Violence Exposure to Adolescent Internalizing Problems. **Journal of research on adolescence : the official journal of the Society for Research on Adolescence**, jun. 2017.
- HENJE BLOM, E. et al. Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs. **Journal of affective disorders**, v. 136, n. 3, p. 716–723, fev. 2012.
- HETTEMA, J. M. et al. Direct, indirect and pleiotropic effects of candidate genes on internalizing disorder psychopathology. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 10, p. 2227–2236, 2015.
- HOOPER, D.; COUGHLAN, J.; MULLEN, M. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. **Articles**, p. 2, 2008.
- HOVLAND, V. et al. Early risk factors for pubertal asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 45, n. 261357, p. 164–176, 2015.
- IRWIN, M. R. Human psychoneuroimmunology : 20 Years of discovery. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, p. 129–139, 2008.
- JAVED, A. et al. Characteristics of Children with Asthma Who Achieved Remission of Asthma. **Journal of Asthma**, v. 50, n. 5, p. 472–479, 30 jun. 2013.
- JĘDRYCHOWSKI, W. et al. Reversibility of asthma-like symptoms and lung function growth over two-year follow-up in preadolescent children. **Med Sci Monit**, v. 7, n. 2, p. 293–298, 2001.
- JIANG, M.; QIN, P.; YANG, X. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis. **Journal of affective disorders**, v. 166, p. 22–29, set. 2014.
- JOHNSON, C. C. et al. Birth weight and asthma incidence by asthma phenotype pattern in a racially diverse cohort followed through adolescence. **J Asthma**, v. 52, n. 10, p. 1006–1012, 2016.
- KASIUS, M. C. et al. Associations between Different Diagnostic Approaches for Child and Adolescent Psychopathology. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 38, n. 6, p. 625–632, set. 1997.



KATHLEEN RIES MERIKANGAS; NAKAMURA, E. F.; C. KESSLER, R. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 7–20, 2009.

KATON, W. et al. The Prevalence of DSM-IV Anxiety and Depressive Disorders in Youth with Asthma Compared with Controls. **Journal of Adolescent Health**, v. 41, n. 5, p. 455–463, nov. 2007.

KIELING, C. et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. **Lancet (London, England)**, v. 378, n. 9801, p. 1515–1525, out. 2011.

KLINNERT, M. D. Evaluating the effects of stress on asthma: a paradoxical challenge. **European Respiratory Journal**, v. 22, p. 574–575, 2003.

KLOKK, M.; GÖTESTAM, K. G.; MYKLETUN, A. There are no association between IgE levels and symptoms of anxiety and depression in the adult female general population. The Hordaland Health Study (HUSK). **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 410–417, 2007.

KROMMYDAS, G. C. et al. Depression and pulmonary function in outpatients with asthma. **Respiratory Medicine**, v. 98, n. 3, p. 220–224, mar. 2004.

KUPEK, E. Beyond logistic regression: Structural equations modelling for binary variables and its application to investigating unobserved confounders. **BMC Medical Research Methodology**, v. 6, p. 1–10, 2006.

LACALLE SISTERÉ, M.; EZPELETA ASCASO, L.; DOMÉNECH, J. M. DSM-Orientated Scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report in Clinically Referred Spanish Children. **The Spanish Journal of Psychology**, v. 15, n. 1, p. 377–387, 2012.

LAURENT, H.; VERGARA-LOPEZ, C.; STROUD, L. R. Differential Relations Between Youth Internalizing/Externalizing Problems and Cortisol Responses to Performance vs. Interpersonal Stress. **Stress**, v. 19, n. 5, p. 492–498, 2016.

LEBOWITZ, M. D.; HOLBERG, C. J.; MARTINEZ, F. D. A LONGITUDINAL STUDY OF RISK FACTORS IN ASTHMA AND CHRONIC BRONCHITIS IN CHILDHOOD. **Eur. J. Epidemiol**, v. 6, n. 4, p. 341–347, 1990.

LEHRER, P. M.; ISENBERG, S.; HOCHRON, S. M. Asthma and emotion: A review. **Journal of Asthma**, v. 30, n. 1, p. 5–21, 1993.

LENGUA, L. J. et al. Rationally and empirically derived dimensions of children's symptomatology: expert ratings and confirmatory factor analyses of the CBCL. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 69, n. 4, p. 683–698, ago. 2001.

LINDBLOM, J. et al. From early family systems to internalizing symptoms: The role of emotion regulation and peer relations. **Journal of Family Psychology**, v. 31, n. 3, p. 316–326, 2017.

LODRUP CARLSEN, K. C. et al. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 4, p. 917–923.e7, 2014.

MALLOL, J. et al. Regional Variation in Asthma Symptom Prevalence in Latin American Children. **Journal of Asthma**, v. 47, n. 6, p. 644–650, 1 ago. 2010.

MARGOLIN, G.; GORDIS, E. B. THE EFFECTS OF FAMILY AND COMMUNITY VIOLENCE ON CHILDREN. **Annu. Rev. Psychol**, v. 51, p. 445–479, 2000.

MARI, J. D. J.; MELLO, M. F. DE; FIGUEIRA, I. The impact of urban violence on

mental health. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 30, n. 3, p. 183–184, 2008.

MARI, J. D. J.; WILLIAMS, P. A Validity Study of a Psychiatric Screening Questionnaire. **British Journal of Psychiatry**, v. 148, p. 23–27, 1986.

MARIN, T. J. et al. Double-exposure to acute stress and chronic family stress is associated with immune changes in children with asthma. **Psychosom Med**, v. 71, n. 4, p. 378–84, 2009.

MARQUES DOS SANTOS, L. et al. Maternal mental health and social support: effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, nov. 2012.

MARTIKAINEN, P. Psychosocial determinants of health in social epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 6, p. 1091–1093, 2002.

MARTIN, A. J. et al. The natural history of childhood asthma to adult life. **British medical journal**, v. 280, n. June, p. 1397–1400, 1980.

MARTINEZ, F.; VERCELLI, D. Asthma. **The Lancet**, v. 382, n. 9901, p. 1360–1372, 2013.

MARTINEZ, S. M.; BETSY LOZOFF, M. C. Socioeconomic Status and Internalizing Symptoms in Chilean Children: Does Reserve Capacity Matter. **Journal of Child and Adolescent Behaviour**, v. 3, n. 5, 2015.

MASOLI, M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. **Allergy**, v. 59, n. 5, p. 469–478, maio 2004.

MATIJASEVICH, A. et al. Increase in child behavior problems among urban Brazilian 4-year olds: 1993 and 2004 Pelotas birth cohorts. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, v. 55, n. 10, p. 1125–1134, 16 out. 2014.

MATIJASEVICH, A. et al. Trajectories of maternal depression and offspring psychopathology at 6 years: 2004 Pelotas cohort study. **Journal of Affective Disorders**, v. 174, p. 424–431, 15 mar. 2015.

MATSUZAKA, C. T. et al. Correlations between caregiver psychiatric symptoms and offspring psychopathology in a low-resource setting. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2017.

MENEZES, L.; PALMA, P. V.; LEITE, I. C. G. Evolução das políticas públicas e programas de controle da asma no Brasil sob a perspectiva dos consensos. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 4, p. 518–525, 2012.

MERIKANGAS, K. et al. Lifetime Prevalence of Mental Disorders in US Adolescents: Results from the National Comorbidity Study-Adolescent Supplement. **Journal of the American Academy Children Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 10, p. 980–989, 2011.

MERIKANGAS, K. R. et al. Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: the Zurich Cohort Study. **Archives of general psychiatry**, v. 60, n. 10, p. 993–1000, 2003.

MILLER, B. D.; WOOD, B. L. Psychophysiological reactivity in asthmatic children: a cholinergically mediated confluence of pathways. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 33, n. 9, p. 1236–1245, 1994.

MILLS, N. T. et al. Research Review : The role of cytokines in depression in adolescents : a systematic review. 2013.

- MOCHIZUKI, H. et al. Relationship between bronchial hyperreactivity. v. 103, p. 201–205, 2009.
- MOHAMMAD, E. T. et al. Impacts of Family and Community Violence Exposure on Child Coping and Mental Health. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 43, n. 2, p. 203–215, 2015.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (Chinese edition). **Journal of Chinese Integrative Medicine**, v. 7, n. 9, p. 889–896, 2009.
- MRAZEK, D. A. Psychiatric symptoms in patients with asthma causality, comorbidity, or shared genetic etiology. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 12, n. 3, p. 459–471, 2003.
- MRUG, S.; WINDLE, M. Prospective Effects of Violence Exposure across Multiple Contexts on Early Adolescents' Internalizing and Externalizing Problems. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 51, n. 8, p. 211–220, 2010.
- MULLANE, D. et al. Reduced infant lung function, active smoking, and wheeze in 18-year-old individuals. **JAMA pediatrics**, v. 167, n. 4, p. 368–73, 2013.
- MUNHOZ, T. N.; SANTOS, I. S.; MATIJASEVICH, A. Depression among Brazilian adolescents: a cross-sectional population-based study. **Journal of affective disorders**, v. 175, p. 281–286, abr. 2015.
- MUTHÉN, L. K.; MUTHÉN, B. O. Mplus. **Statistical analysis with latent variables. Version**, v. 3, 2007.
- NOEL, M. et al. Chronic pain in adolescence and internalizing mental health disorders: a nationally representative study. **Pain**, v. 157, n. 6, p. 1333–1338, jun. 2016.
- OPOLSKI, M.; WILSON, I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. **Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH**, v. 1, p. 18, 2005.
- ORTEGA, A. N. et al. Comorbidity of Asthma and Anxiety and Depression in Puerto Rican Children. **Psychosomatics**, v. 45, n. 2, p. 93–99, mar. 2004.
- OSLER, W. **The Principles and Practice of Medicine**. New York: D. Appleton and Company, 1892.
- OWENS, L. et al. Infant lung function predicts asthma persistence and remission in young adults. **Respirology**, v. 22, n. 2, p. 289–294, 2017.
- PARAVENTI, F. et al. Psychometric properties of the self-reporting questionnaire (SRQ-20): Measurement invariance across women from Brazilian community settings. **Comprehensive Psychiatry**, v. 58, p. 213–220, 2015.
- PATEL, V. et al. Mental health of young people: a global public-health challenge. **Lancet**, v. 369, n. 9569, p. 1302–1313, 2007.
- PAVON, L. et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. **Journal of neuroimmunology**, v. 172, n. 1–2, p. 156–165, mar. 2006.
- PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 758–766, 2007.
- PEKKANEN, J.; PEARCE, N. Defining asthma in epidemiological studies. **The European respiratory journal**, v. 14, n. 4, p. 951–957, out. 1999.

PORSBJERG, C.; LINSTOW, M. VON; ULRİK, C. S. Risk Factors for Onset of Asthma: A 12-Year Prospective Follow-up Study. **Chest**, p. 309–316, 2007.

POSTMA, D. S. Gender Differences in Asthma Development and Progression. **Gender Medicine**, v. 4, n. SUPPL. 2, p. 133–146, 2007.

REICHENHEIM, M. E. et al. Violence and injuries in Brazil: the effect, progress made, and challenges ahead. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1962–1975, 2011.

RHODES, H.; THOMAS, P. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. **American journal of ...**, v. 165, p. 176–180, 2002.

RICHARDSON, L. P. et al. Asthma Symptom Burden: Relationship to Asthma Severity and Anxiety and Depression Symptoms. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 1042 LP-1051, 1 set. 2006.

RICHARDSON, L. P. et al. The effect of comorbid anxiety and depressive disorders on health care utilization and costs among adolescents with asthma. **General hospital psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 398–406, 2009.

RITZ, T. et al. Airway response to emotional stimuli in asthma: the role of the cholinergic pathway. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 108, n. 6, p. 1542–9, 2010.

RONMARK, E.; JONSSON, E.; LUNDBACK, B. Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study. **Thorax**, v. 54, n. 7, p. 611–613, jul. 1999.

ROSNER, F. Maimonides â€™™ Treatise on Asthma. **Thorax**, v. 36, p. 245–251, 1981.

ROUSSOS, A. et al. The standardization of Achenbach's Youth Self-Report in Greece in a national sample of high school students. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 47–53, 2001.

SALTER, H. **On Asthma: Its Pathology and Treatment**. London: John Churchill and Sons, 1860.

SCHACHTER, N. E.; DOYLE, C. A.; BECK, G. J. A Prospective Study of Asthma in a Rural Community. **CHEST**, v. 85, n. 5, p. 623–630, 1984.

SCOTT, M.; KURUKULAARATCHY, R. J.; ARSHAD, S. H. Definitions are important and not all wheeze is asthma. **Thorax**, v. 66, n. 7, p. 633–633, 1 jul. 2011.

SEARS, M. R. et al. A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 15, p. 1414–1422, 2003.

SEARS, M. R. Predicting asthma outcomes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 4, p. 829–836, 2015.

SEKEREL, B. E. et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? **Allergy**, v. 61, n. 7, p. 869–77, 2006.

SHANAHAN, L. et al. Children with Both Asthma and Depression Are at Risk for Heightened Inflammation. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 5, p. 1443–1447, nov. 2013.

SMITH, H. E. et al. The effects of expressive writing on lung function, quality of life, medication use, and symptoms in adults with asthma: A randomized controlled trial.

**Psychosomatic Medicine**, v. 77, n. 4, p. 429–437, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E, T. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. Suppl 1, p. S01-S46, 2012.

SOTO-RAMÍREZ, N. et al. Epidemiologic methods of assessing asthma and wheezing episodes in longitudinal studies: measures of change and stability. **Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association**, v. 23, n. 6, p. 399–410, 2013.

SOUZA, S. et al. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.

STERBA, S. K.; PRINSTEIN, M. J.; COX, M. J. Trajectories of internalizing problems across childhood: heterogeneity, external validity, and gender differences. **Development and psychopathology**, v. 19, n. 2, p. 345–66, 2007.

STERN, D. A. et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. **The Lancet**, v. 372, n. 9643, p. 1058–1064, 2010.

STERNTHAL, M. J. et al. Community violence and urban childhood asthma: a multilevel analysis. **Eur Respir J**, v. 36, n. 6, p. 1400–1409, 2010.

STEVENSON, J. Relationship between behavior and asthma in children with atopic dermatitis. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 6, p. 971–5, 2003.

STONE, A. L.; WILSON, A. C. Transmission of risk from parents with chronic pain to offspring: an integrative conceptual model. **Pain**, v. 157, n. 12, p. 2628–2639, dez. 2016.

STRACHAN, D. P. Wheezing presenting in general practice. **Archives of Disease in Childhood**, v. 60, p. 457–460, 1985.

TAI, A. et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 6, p. 1572–1578.e3, 2014.

TANDON, CARDELI, L. Internalizing disorders in early childhood: A review of depressive and anxiety disorders. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 18, n. 3, p. 593–610, 2009.

TAYLOR, D.; COWAN, J. Asthma in Remission Can Relapse in Early Adulthood Be Predicted at 18 Years of Age? **Chest** ..., p. 845–850, 2005.

TAYLOR, J. J. et al. Exposure to Community Violence and the Trajectories of Internalizing Problems and Externalizing Problems in a Sample of Low-Income Urban Youth. **Association for Behavioral and Cognitive Therapies 46rd Annual Convention**, v. 4416, n. August, p. 1–15, 2016.

TERESA, T. et al. Persistence and Remission in Childhood Asthma. **ARCH PEDIATR ADOLESC MED**, v. 161, n. 12, p. 1197–1204, 2007.

TIMONEN, M. et al. Atopy and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. **Molecular Psychiatry**, v. 8, n. 8, p. 738–744, 2003.

TÓFOLI, L. F.; ANDRADE, L. H.; FORTES, S. Somatização na América Latina : uma revisão sobre a classificação de transtornos somatoformes , síndromes funcionais e sintomas sem explicação médica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. s1, p. s59–s69, 2011.

VAN CLEAVE, J. Dynamics of Obesity and Chronic Health Conditions Among Children

and Youth. **Jama**, v. 303, n. 7, p. 623, 2010.

VAN LIESHOUT, R. J.; BIENENSTOCK, J.; MACQUEEN, G. M. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, n. 2, p. 187–195, 2009.

VAN LIESHOUT, R. J.; MACQUEEN, G. . Relations between Asthma and Psychological Distress: An Old Idea Revisited. In: **Allergy and the Nervous System**. [s.l.: s.n.]. p. 1–11.

VERHULST, F. C.; ACHENBACH, T. M. Empirically based assessment and taxonomy of psychopathology: cross-cultural applications. A review. **European child & adolescent psychiatry**, v. 4, n. 2, p. 61–76, 1995.

VERKLEIJ, M. et al. The prospective association between behavioural problems and asthma outcome in young asthma patients. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 102, n. 5, p. 504–509, 2013.

VINK, N. M. et al. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 3, p. 498–504.e6, 2010.

WAMBOLDT, M. Z.; SCHMITZ, S.; MRAZEK, D. Genetic association between atopy and behavioral symptoms in middle childhood. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 39, n. 7, p. 1007–16, 1998.

WEIL, C. M. et al. The Relationship Between Psychosocial Factors and Asthma Morbidity in Inner-City Children With Asthma. **Pediatrics**, v. 104, n. 6, p. 1274 LP-1280, 1 dez. 1999.

WRIGHT, R. J. et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 6, p. 1051–1057, 2004a.

WRIGHT, R. J. et al. Community Violence and Asthma Morbidity: The Inner-City Asthma Study. **American Journal of Public Health**, v. 94, n. 4, p. 625–632, 2004b.

WRIGHT, R. J.; RODRIGUEZ, M.; COHEN, S. Review of psychosocial stress and asthma : an integrated biopsychosocial approach. p. 1066–1074, 1998.

WRIGHT, R. J.; STEINBACH, S. F. Violence: An unrecognized environmental exposure that may contribute to greater asthma morbidity in high risk inner-city populations. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 10, p. 1085–1089, 2001.

XUAN, W. et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. **Thorax**, v. 57, n. 2, p. 104–9, 2002.

YAVUZ, S. T. et al. Development of rhinitis may be an indicator for the persistence of childhood asthma. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 78, n. 5, p. 843–9, 2014.

### MATERIAL SUPLEMENTAR

**QUADRO 1:** Síntese dos estudos sobre a remissão dos sintomas de asma da infância até a adolescência (N=30)

Ano	Autor/Local	Amostra	Amostra de asmáticos	Idade	Coorte de nasc.	Definição de remissão	% de remissão	Fatores associados	Escore de Qualidade
2017	Owens L(OWENS et al., 2017) Austrália	253	50*	1, 6, 12 meses e 6, 11, 18, 24 anos	sim	'resolved asthma' – Presença de sintomas em algum ponto da avaliação e ausência de sintomas ou uso de medicação nos últimos 12 meses	30%	Função pulmonar na infância	4
2016	Johnson CC(JOHNSON et al., 2016) USA	680	121*	6, 11 e 17 anos	não	'remittent asthma' - Presença de sintomas em algum ponto da avaliação e ausência de sintomas ou uso de medicação nos últimos 12 meses	20%*	Nenhuma associação com peso ao nascer.	3
2015	Hovland V(HOVLAND et al., 2015) Noruega	550	228	0, 2, 10 e 16	sim	'asthma in remission' – Obstrução crônica recorrente (rBO) e/ou asma na infância e ausência de asma entre 10 e 16 anos.	53%	Severidade dos sintomas; número de infecções no trato inferior e aleitamento materno.	5

2014	Arshad SH(ARSHAD et al., 2014) Reino Unido	1.456	181	1, 2, 4, 10, 18	sim	'remission' – asma aos 10 anos e ausência de sintomas de asma ou uso de medicação nos últimos 12 meses aos 18 anos.	31%	Tratamento para asma; atopia; perturbações durante o sono.	5
2014	Lødrup CKC(LODRUP CARLSEN et al., 2014) Noruega	329	98*	0, 10, 16	sim	'asthma in remission' - Obstrução crônica recorrente (rBO) e/ou asma na infância e ausência desses após os 10 anos.	42,8%*	Função pulmonar; ausência de associação com atopia.	4
2014	Yavuz ST(YAVUZ et al., 2014) Turquia	115	78	5,8 a 18,6	não	'clinical remission of asthma (CR)' – ausência de sintomas de asma ou uso de medicação no último ano.	53%	Rinite e função pulmonar.	4
2014	Tai A(TAI et al., 2014) Austrália	479	113	10 a 50 (incluídos na revisão: 10 e 14 anos)	não	'asthma remission' – ausência de sintomas de asma nos últimos 3 anos sem uso de medicação.	~40%*	Severidade dos sintomas na infância; função pulmonar.	3



2013	Soto-Ramírez N(SOTO-RAMÍREZ et al., 2013) Reino Unido	1.456	181	1, 2, 4, 10, 18	sim	'outgrown asthma' – ausência de sintomas de asma em um acompanhamento, quando o anterior foi positivo.	(10 anos): 89,5% (18 anos): 93,1%	Gênero (mais remissão nos meninos)	6
2013	Andersson M(ANDERSSON et al., 2013) Suécia	3.430	248	7 a 19 anos	não	'remissão' – ausência de sintomas de asma ou uso de medicação nos últimos 12 meses	21%	Gênero (meninos), severidade dos sintomas e sensibilização alérgica a animais. Hereditariedade, umidade, moradia rural e tabagismo não estiveram associados.	5
2013	Mullane D(MULLANE et al., 2013) Austrália	150	27	1 mês a 18 anos	sim	'remittent wheeze' – presença de sibilos aos 6 ou 12 e ausência aos 18.	55,5%*	Atopia, asma materna, função pulmonar e tabagismo	5
2013	Bağ Ö(BAĞ et al., 2013) Turquia	52	52	10 – 26 (média 16,7)	não	'clinical asthma remission' – ausência de necessidade de uso de medicação pulmonar.	38,5%	Nenhuma associação (gênero, atopia, eosinofilia, atopia nos pais, IgE, alérgenos, sensibilização alérgica, imunoterapia, sintomas leves).	3

2013	Hovland V(HOVLAND et al., 2015) Noruega	550	228	0, 2, 10 e 16	sim	Diversos critérios, que misturam a definição de asma (sibilos e sibilos com outros sintomas) Obstrução crônica recorrente (rBO).	(2-10 anos): 29% (10-16 anos): 66%	Sintomas, responsividade brônquica, uso de medicação	3
2010	Vink NM(VINK et al., 2010) Holanda	2.230	154	Médias de 11 a 16,3 anos	não	'remission of asthma' – ausência de asma (diagnóstico médico e/ou sintomas e/ou uso de medicação) num levantamento e presença no anterior.	31,2%*	Gênero (menos remissão nas meninas). Nenhuma associação com estágio puberal, IgE, função pulmonar.	4
2010	Van Cleave(VAN CLEAVE, 2010) USA	5.001	362	2-8, 8-16	não	Sem definição	58%*	Associações descritas apenas com prevalência de asma na adolescência.	2
2009	Mochizuki H(MOCHIZUKI et al., 2009) Japão	160	160	5 a 19 anos	não	'symptom-free asthma' – nenhum ataque de asma ou uso de medicação no último ano ou mais.	16,9%*	Velocidade da constrição brônquica. Nenhuma associação (função pulmonar e resistência respiratória)	3

2008	Bjerg A(BJERG; RÖNMARK, 2008) Suécia	3.430	Não informado	7 a 12 anos	não	Não apresentada.	9,95% (média das 4 avaliações)	Sensibilização alérgica e desenvolvimento tardio de sintomas. Outras associações descrita para asma presente, não para remissão.	3
2008	Stern DA(STERN et al., 2010) USA	1.246	137	0 aos 22 anos	sim	'inactive asthma' – diagnóstico de asma entre 2 e 16 anos e ausência de sintomas aos 22.	38,9%	Maior remissão nos meninos, asma parental, eczema, sintomas tardios de sibilo, responsividade brônquica ao ar frio. Sem associação com tabagismo ou função pulmonar.	4
2007	To T(TERESA et al., 2007) Canadá	34.216	34.216	6 aos 12 anos	não	'remission' – ausência de hospitalização ou visita ao médico por conta de sintomas de asma.	48.6%	Severidade (hospitalizações e visitas ao médico na linha de base)	5
2006	Sekerel BE(SEKEREL et al., 2006) Turquia	672	115	6 a 21 anos	não	'complete remission' – ausência de sintomas de asma, uso de medicação, limitação do fluxo ou hiperresponsividade	31,3%*	Idade dos primeiros sintomas e Atopia	3

						das vias aéreas. 'clinical remission' – nenhum sintoma ou uso de medicação no último ano			
2006	Bäcklund AB(BÄCKLUND; PERZANOWSKI, 2006) Suécia	3.525	177-215	7 a 12 anos	Não	'asthma remission' – asma em algum ponto do acompanhamento, e ausência de sibilo ou uso de medicação durante o período restante do estudo.	10% (anualmente)	Sensibilização alérgica	3
2006	Porsbjerg C(PORSBJERG; LINSTOW; ULRİK, 2007) Dinamarca	291	57	7 a 17 anos	Não	Ausência de definição.	40%	Apona apenas os fatores de risco associados à incidência de asma.	2
2005	Taylor DR(TAYLOR; COWAN, 2005) Nova Zelândia	1.037	176	9, 11, 13, 15, 18, 21	sim	'remission' – ausência de relato de sibilo que era presente em duas ou mais avaliações anteriores.	38,6%	Idade dos primeiros sintomas, função pulmonar, atopia, hiperresponsividade das vias aéreas. Elevada proporção de 'recaídas' (35%)	3
2004	Guerra S(GUERRA et al., 2004) USA	781	166	6, 8, 11, 13, e 16	sim	'remitting' – presença de sibilos na infância e ausência desses	55,4%*	Gênero, Idade de início da puberdade. (sem associação com exposição	4

						sintomas após o início da puberdade		passiva ou ativa ao cigarro e etnia)	
2002	Xuan W(XUAN et al., 2002) Austrália	498	70	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20,	não	'remission' – presença de sibilo na primeira ou segunda avaliação e ausência de relato desse sintoma nas avaliações subsequentes.	40%	Hiperresponsividade das vias aéreas. (sem associação com gênero, asma parental e atopia)	5
2002	Rhodes HL(RHODES; THOMAS, 2002) Reino Unido	100	58	0 aos 10, 11 e 22 anos	sim	Ausência de definição	21%	idade e persistência de sibilos na infância.	3
2001	Jędrychowski W(JĘDRYCHOWSKI et al., 2001) Polônia	1.129	84	9 a 11 anos	não	'remission' – síndrome presente em 1995 e ausente em 1997.	64,3%	Função pulmonar, baixa escolaridade parental e gênero.	5
1990	Lebowitz MD(LEBOWITZ; HOLBERG; MARTINEZ, 1990) USA	568	48	0 a 14 anos	não	'remission' – presença de asma na primeira avaliação e ausência no acompanhamento	72,9%	História familiar de asma, tamanho da família, mobilidade (limiar). Sem associação com renda e gênero.	5
1985	Strachan DP(STRACHAN, 1985) Reino Unido	1.058	54	5 a 7, 12 a 14, 19 a 21	não	Definida através de diagnóstico médico	Não reportada	Maior remissão nos meninos	3
1984	Schachter NE(SCHACHTER;	1.303	50	7 a 45+ (incluídos na	não	'remission' – resposta positiva à pergunta "você já	68%	sem avaliações diretamente com remissão	4

	DOYLE; BECK, 1984) Líbano			revisão: 7 a 17)		teve ou tem asma” na linha de base e negativa no acompanhamento.			
1980	Martin AJ(MARTIN et al., 1980) USA	483	378	7, 14 e 21 anos	não	Ausência de definição	55%	Menos remissão nas meninas. 45% de recaídas aos 21 anos.	3

\*Valores indiretos, calculados especificamente para essa revisão, usando como base as informações fornecidas nos artigos.

Foram considerados os percentuais segundo a divisão entre os casos remitentes (numerador) com os casos de sibilo/asma no passado (denominador - soma entre remitentes e persistentes).

**ARTIGO 2:**

EFEITO PASSADO, PRESENTE E CUMULATIVO DOS PROBLEMAS  
INTERNALIZANTES SOBRE A INCIDÊNCIA E CURSO DOS SINTOMAS DE  
ASMA DA INFÂNCIA À ADOLESCÊNCIA

## ARTIGO 2: EFEITO PASSADO, PRESENTE E CUMULATIVO DOS PROBLEMAS INTERNALIZANTES NA INCIDÊNCIA E CURSO DOS SINTOMAS DE ASMA DA INFÂNCIA À ADOLESCÊNCIA

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A investigação da asma implica em importantes desafios, particularmente devido à ausência de consenso sobre sua definição fenotípica, etiologia e fatores que influenciam no seu curso. Embora as primeiras descrições da asma já relatassem a importância dos fatores psicológicos para sua ocorrência e prognóstico, apenas recentemente foram identificadas evidências epidemiológicas dessa associação, sendo sua causalidade ainda controversa.

**OBJETIVO:** Avaliar o efeito passado, presente e cumulativo dos problemas internalizantes sobre a incidência, remissão e curso dos sintomas de asma em adolescentes. **METODOLOGIA:** Aproximadamente 1.206 crianças residentes na cidade de Salvador-BA foram acompanhadas até a adolescência. Questionário adaptado do ISAAC foi utilizado para avaliação dos desfechos asmáticos (incidência e remissão/persistência dos sintomas de asma). O Child Behavior Checklist (CBCL) e Youth Self-report (YSR) foram aplicados na linha de base e no acompanhamento para avaliação dos sintomas internalizantes. **RESULTADOS:** Entre os não-asmáticos em 2005, a incidência de sintomas de asma foi de 5,7%, enquanto a frequência de remissão entre os asmáticos foi 79,3%. Identificou-se forte evidência do efeito dos problemas internalizantes, particularmente na infância, na remissão da asma na adolescência, mesmo levando em consideração o efeito de potenciais confundidores (OR: 0,29; IC95%: 0,12-0,53). As associações com a incidência foram limítrofes (OR:2,7 IC95%: 0,94-7,63). **CONCLUSÃO:** Os sintomas internalizantes contribuíram significativamente para um pior curso da asma, reduzindo a sua remissão na passagem da infância para a adolescência. Reforça-se a necessidade de inclusão de estratégias de cuidado em saúde mental para as crianças e adolescentes asmáticos. Mais estudos sobre a incidência de asma na adolescência são necessários para melhor esclarecimento sobre o papel dos fatores psicológicos na sua etiologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Asma; Etiologia; Remissão; Internalização; Determinantes sociais.



THE PAST, PRESENT AND CUMMULATIVE EFFECT OF INTERNALIZING PROBLEMS ON THE INCIDENCE AND COURSE OF ASTHMA SYMPTOMS FROM CHILDHOOD TO ADOLESCENCE.

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The investigation of asthma implies important challenges, particularly due to the lack of consensus about its phenotypes, etiology and factors that influence its course. Although the earliest descriptions of asthma have already reported the importance of psychological factors for asthma occurrence and prognosis, only recently epidemiological evidence of this association has been identified, but its causality is still controversial. **AIM:** To evaluate the past, present and cumulative effect of internalizing problems on the incidence, remission and course of asthma symptoms in adolescents. **METHODOLOGY:** Approximately 1,206 children living in Salvador, Brazil were followed up until adolescence. Questionnaire adapted from ISAAC was used to evaluate asthma outcomes (incidence and remission / persistence of asthma symptoms). The Child Behavior Checklist (CBCL) and Youth self-report (YSR) were applied at the baseline and in the follow-up to evaluate the presence of internalizing symptoms. **RESULTS:** The incidence of asthma symptoms was 5.7%, while the frequency of remission was 79.3%. Strong evidence of the effect of internalizing symptoms, particularly in childhood, on the remission of asthma in adolescence, even considering the effect of potential confounders (OR: 0,29; IC95%: 0,12-0,53) was found. The associations with the incidence were borderline (OR: 2.7 95% CI: 0.94-7.63). **CONCLUSION:** The presence of internalizing symptoms contributed significantly to a worse course of asthma, reducing remission from childhood to adolescence. It reinforces the need to include mental health care strategies for children and adolescents with asthma. Further studies on the incidence of asthma in adolescence are needed to better elucidate the role of psychological factors in their etiology.

**KEY WORDS:** Asthma; Etiology; Remission; Internalization; Social determinants.

## INTRODUÇÃO

A investigação da asma implica em importantes desafios conceituais e metodológicos. Apesar de ser uma das doenças crônicas mais comuns do mundo (MASOLI et al., 2004), as pesquisas sobre a asma ainda apresentam importantes discordâncias, sejam sobre definições e fenótipos utilizados (DOUWES et al., 2002), sejam sobre seus entendimentos da etiologia e dos determinantes da sua ocorrência (SEARS, 2015; WRIGHT; RODRIGUEZ; COHEN, 1998).

As prevalências de asma têm aumentado nas últimas décadas em diversas regiões do mundo, particularmente na América Latina (PEARCE et al., 2007). As ações de saúde recentes têm priorizado a melhoria no diagnóstico e manejo clínico da asma (BEASLEY; SEMPRINI; MITCHELL, 2015), tendo como consequência uma redução de 42% na mortalidade por essa doença entre os anos de 1990 e 2013 (GBD 2013, 2015). No entanto, apesar dessa importante redução nos óbitos, não há, em geral, declínio correspondente da sua carga de morbidade (MASOLI et al., 2004).

Há importantes oscilações na frequência dos sintomas durante a infância e na transição para a adolescência, quando a asma apresenta características particulares (HOVLAND et al., 2015), as quais podem se relacionar com maior risco de morbidade e mortalidade (BRUZZESE et al., 2004). A adolescência é um período do desenvolvimento humano marcado por importantes mudanças, associadas ao início da puberdade e subseqüentes transformações biológicas, psicológicas e sociais (FINDLEY, 2003). A incidência de asma neste período do curso de vida tende a ser mais elevada entre as meninas (PORSBJERG; LINSTOW; ULRİK, 2007), que apresentam também sintomas mais severos (BITSKO; EVERHART; RUBIN, 2014). Além disso, os sintomas de asma presentes ou desenvolvidos na puberdade tendem a persistir durante a vida adulta (BELSKY; SEARS, 2014).

É também na adolescência que a maior parte dos casos que apresentaram asma na infância deixará de apresentar sintomas (BITSKO; EVERHART; RUBIN, 2014). No entanto, as mudanças e os fatores que favorecem à remissão da asma no curso deste período do desenvolvimento, permanecem pouco compreendidos (SOTO-RAMÍREZ et al., 2013).

Dentre os determinantes da asma, destacam-se os fatores psicológicos, que têm sido apontados como relevantes na sua etiologia e no seu curso, desde as primeiras descrições da doença (OPOLSKI; WILSON, 2005). Apesar de estudos de base populacional reportarem associação entre aspectos psicológicos em crianças e asma (CALAM et al., 2003; ORTEGA et al., 2004), adolescentes (GOODWIN; FERGUSON; HORWOOD, 2004; KATON et al., 2007) e adultos (OPOLSKI; WILSON, 2005), a direção da causalidade e a possibilidade de causalidade reversa permanecem como importantes questões, dado que grande parte dos estudos nesta área são transversais, existindo escassos estudos prospectivos.

Além disso, embora alguns estudos demonstrem que problemas comportamentais de qualquer natureza contribuem para a morbidade asmática (CALAM et al., 2003; FEITOSA et al., 2011), as evidências revelam que os problemas relacionados à depressão e à ansiedade (sintomas internalizantes) são aqueles cujas associações com asma são mais consistentes (FEITOSA et al., 2016; GOODWIN; FERGUSON; HORWOOD, 2004). A comorbidade entre os sintomas de asma com depressão e/ou ansiedade acarreta em diversos problemas relacionados ao prognóstico da doença, incluindo mais perdas funcionais (ORTEGA et al., 2004), prejuízos na qualidade de vida (VERKLEIJ et al., 2013), maior carga de sintomas (LODRUP CARLSEN et al., 2014), maior utilização dos serviços de saúde, e maiores custos com tratamento (RICHARDSON et al., 2009).

Tendo em vista que os problemas psicológicos, particularmente os relacionados a ansiedade e depressão são fatores de risco modificáveis (GOODWIN et al., 2012), a identificação de relações causais com os desfechos asmáticos pode contribuir para a elaboração de estratégias de controle da asma, principalmente no Brasil, onde as prevalências são elevadas (BARRETO et al., 2014) e há uma escassez de estratégias voltadas para prevenção e cuidado à doença.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo investigar, numa coorte de crianças acompanhadas até a adolescência, o efeito dos problemas internalizantes sobre a incidência, remissão e curso dos sintomas de asma.

## **METODOLOGIA**

### **Desenho de pesquisa**

Estudo analítico longitudinal, integrado ao programa Social Changes, Asthma and Allergy in Latin América – SCAALA Salvador (BARRETO et al., 2006).

### **População de estudo**

A coorte do SCCALA formou-se a partir das crianças que participaram originalmente do projeto Bahia Azul. O projeto Bahia Azul foi desenvolvido entre 1997 e 2004 para avaliar o efeito da implementação de um programa de saneamento na incidência de diarreias em crianças residentes em áreas pobres e sem saneamento da cidade de Salvador, Bahia. (BARRETO et al., 2007) A seleção dos participantes ocorreu através de amostragem aleatória por conglomerados, a partir de 24 áreas sentinelas da cidade. Em 2005, os participantes do estudo Bahia Azul com idade superior a 4 anos foram convidados para compor a linha de base da coorte SCAALA, que contou com 1.445 crianças, com idade variando entre 4 e 12 anos (BARRETO et al., 2006). Predominaram nessa etapa os participantes do sexo masculino (53,4%), com idade inferior a 8 anos (SOUZA et al., 2010), peso normal (82%) e com indicador socioeconômico baixo (51,5%) (D'INNOCENZO et al., 2011).

Os participantes foram re-avaliados em 2013, quando tinham idade entre 12 e 20 anos. De forma geral, houve uma perda total de 16,5% da amostra inicial. Especificamente para os dados psicossociais, essa perda foi de 23,4%, visto que, das 1336 crianças com dados psicossociais na linha de base, apenas 1023 foram localizadas e/ou aceitaram participar da coleta de dados do seguimento. A comparação entre o grupo que permaneceu no estudo e as perdas não identificou diferenças significantes em termos de sexo, renda familiar, presença de sintomas de asma e problemas internalizantes (Apêndice 1). Dessa forma, a amostra do presente estudo foi composta pelos 1.206 adolescentes de ambos os sexos, que participaram dos dois momentos de coleta de dados do projeto SCAALA.

## Técnicas e procedimentos para a coleta de dados

A linha de base do presente projeto foi estabelecida em 2005, quando a primeira coleta de dados domiciliares do projeto SCAALA foi realizada. Durante essas visitas, foi aplicado nos cuidadores das crianças um questionário sociodemográfico para obter dados sobre composição familiar, sexo e idade da criança, escolaridade dos cuidadores, condições de moradia, exposições intradomiciliares, consumo de cigarro, histórico familiar de asma e doenças alérgicas, dentre outras variáveis.

As estratégias para avaliação das infecções na infância e obtenção dos dados imunológicos estão descritas detalhadamente em publicação anterior, que compila todas as informações acerca das variáveis ambientais e biológicas que foram foco de investigação do projeto SCAALA (BARRETO et al., 2006). Em resumo, foram coletadas duas amostras de fezes, 10ml de sangue e realizado teste cutâneo para alergia (Skin Prick Test – SPT). As fezes foram analisadas utilizando a técnica de Hoffman, Pons & Janner para detectar a presença de helmintos e protozoários. Todas as crianças com resultados positivos foram tratadas com medicações antiparasitárias. As amostras de sangue foram estimuladas com *D pteronyssinus*, *B tropicalis*, *B germanica*, *P americana*, utilizando o Immunocap assay (Phadia Diagnostics AB, Uppsala Sweden), para identificação de IgE específico, sendo consideradas positivas quando pelo menos uma das amostras apresentou valores superiores a 0,70 KU/mL (FIGUEIREDO et al., 2013). O teste cutâneo foi realizado no antebraço das crianças, através da estimulação com extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, fungos, e epitélio de gato e cachorro. Circunferências com tamanho superior a 3mm foram consideradas positivas (SOUZA et al., 2010).

Foi aplicado também questionário adaptado do *ISAAC (International Study of Allergy and Asthma in childhood)* e traduzido em português, para avaliar a ocorrência e intensidade de sintomas de asma e alergia (BARRETO et al., 2006).

A resposta positiva ao item “presença de sibilo, piado ou chiado no peito nos últimos 12 meses” foi utilizada para definir a presença de sintomas de asma. A remissão foi definida quando houve resposta positiva na linha de base e negativa no acompanhamento. A persistência foi definida como a presença de sintomas nos

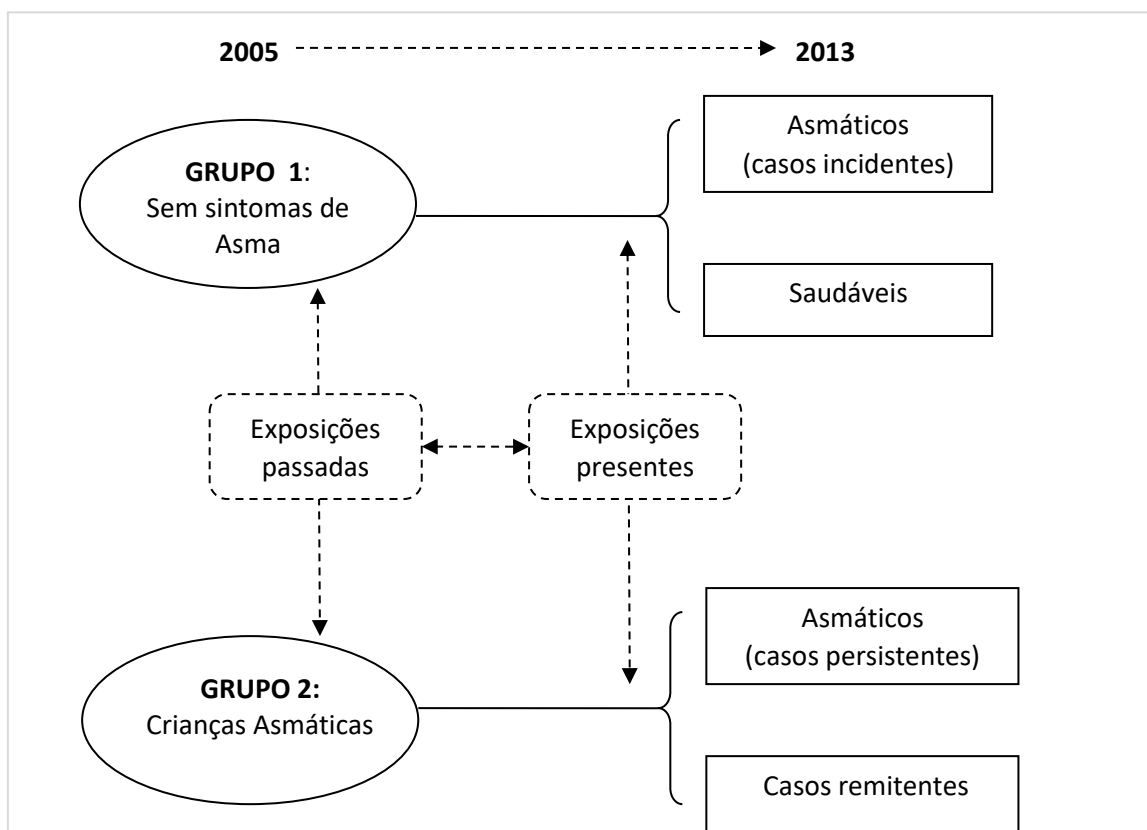
dois momentos do estudo. A incidência foi acessada conforme resposta negativa na linha de base e positiva no acompanhamento.

Em 2006, realizou-se o 1º inquérito psicossocial, também através de visitas domiciliares, quando os sintomas internalizantes e outras variáveis de ordem psicossocial foram avaliadas, sendo os cuidadores os principais respondentes (ALVES et al., 2012; BARRETO DO CARMO et al., 2009; MARQUES DOS SANTOS et al., 2012).

Em 2013 foi realizada uma nova coleta de dados sobre asma e fatores de risco, assim como uma nova avaliação psicossocial. Nessa etapa, os cuidadores responderam novamente ao questionário adaptado do ISAAC sobre asma e fatores de risco, assim como ao questionário sociodemográfico. Já os instrumentos de avaliação psicossocial foram respondidos pelos próprios adolescentes, tendo em vista que todos já possuíam mais de 11 anos, idade mínima necessária para auto aplicação do YSR (Youth Self-Report).

A partir da comparação entre a presença de sintomas de asma nos dois momentos de coleta (linha de base e seguimento), foram identificados dois grupos da coorte. O primeiro grupo é composto pelas crianças classificadas como não asmáticas a linha de base (em 2005), sendo a base para identificação dos casos novos de asma em 2013 e permitindo a estimativa da incidência de sintomas de asma no período. O segundo grupo é formado pelas crianças que apresentavam sintomas de asma na linha de base. Nesse grupo, após a avaliação em 2013, foram identificados o subgrupo com sintomas persistentes, e o subgrupo em que os sintomas remeteram no seguimento (Figura 1).

**Figura 1:** Distribuição da coorte segundo presença de sintomas de asma na linha de base e no seguimento.



### Aspectos Éticos

O SCAALA teve todas as suas etapas de investigação aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Para os dados do baseline, foram elaborados termos de consentimento informado e a confidencialidade dos dados foi mantida de acordo com os dispositivos da resolução 196/96 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (Registro no CEP: 003-05/CEP-ISC).

Para a coleta dos dados referentes ao acompanhamento, em 2013, a pesquisa seguiu todas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos descritas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), e foi aprovada pelo comitê de ética através do caae: 07017212.6.0000.5030.

É válido enfatizar que foram garantidos os princípios de autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade. Além disso, os mesmos princípios serão garantidos durante a publicação dos resultados das investigações do projeto SCAALA. Foram garantidas as salvaguardas éticas, no sentido de esclarecer os participantes e seus cuidadores sobre os objetivos e benefícios futuros que poderão advir deste trabalho, bem como de assegurar que os riscos são similares aos encontrados no cotidiano. A confidencialidade e o sigilo das identidades foram e também serão garantidos.

Especificamente para os dados psicossociais, toda a equipe era composta por psicólogas e estudantes da área de saúde devidamente treinados para aplicação dos questionários. Além disso, os adolescentes ou cuidadores que apresentaram sofrimento emocional, ou que espontaneamente solicitaram assistência foram devidamente orientados para a rede de assistência em saúde mental, através de lista devidamente atualizada de todos os serviços de atenção psicológica gratuitos da cidade.

### **Instrumentos de avaliação psicossocial**

O *CBCL (Child Behavior Checklist)* foi empregado para avaliar os problemas de comportamento das crianças durante o primeiro inquérito psicossocial do programa SCAALA, em 2006. Em 2013, os problemas comportamentais foram avaliadas através do *YRS (Youth self-report)*, instrumento equivalente ao CBCL, mas desenvolvido para investigação de adolescentes a partir dos 11 anos de idade.

O YRS e o CBCL fornecem uma ampla cobertura dos principais sintomas psicopatológicos da infância e adolescência (ACHENBACH; EDELBROCK, 1991; BORDIN; MARI; CAEIRO, 1995; BORDIN et al., 2013) . Os questionários são compostos por 118 itens respondidos conforme a presença e frequência dos comportamentos da criança ou adolescente nos últimos seis meses. Os problemas comportamentais são classificados em 8 sub-escalas (síndromes): Retraimento, Queixas Somáticas, Ansiedade/Depressão, Problemas com Contato social, Problemas com o Pensamento, Problemas com a Atenção. Os pontos de corte para o total de problemas são calculados a partir do escore T (padronizado por sexo e



idade) e assim categorizados: até 60 pontos, escore normal; entre 61 e 63 pontos, limítrofe e a partir de 64 pontos, escore clínico para o problema referido. Esse ponto de corte é baseado em estudos multiculturais, nos quais o instrumento apresentou elevada sensibilidade na identificação de casos clínicos para problemas de saúde mental (ACHENBACH et al., 2008). Na versão brasileira do CBCL, esse ponto de corte demonstrou uma boa sensibilidade (87%), identificando 95% dos casos moderados e 100% dos casos graves (BORDIN; MARI; CAEIRO, 1995). Diversos estudos realizados no Brasil já utilizaram a versão brasileira do YSR, que tem demonstrado boa validade interna para ambas as escalas de internalização e externalização (BORDIN et al., 2013).

Especificamente para os objetivos do presente estudo, a variável de exposição principal foi a presença de sintomas internalizantes, avaliados segundo escore padronizado acima de 70 na escala de internalização do CBCL e YSR (ACHENBACH; RESCORLA, 2001; LENGUA et al., 2001) que se refere à presença de sintomas de ansiedade e depressão, retraimento e somatização.

O SRQ-20 (Self Reporting Questionnaire) foi utilizado para identificar a presença de Transtornos Mentais Comuns (TMC) nas mães/cuidadoras das crianças durante a linha de base. A presença de transtornos mentais nos familiares, particularmente nas mães, é considerada um dos principais fatores associados à ocorrência de problemas de saúde mental infanto-juvenis (BENNETT et al., 2016; MATSUZAKA et al., 2017), além de já terem sido associados à prevalência de asma atópica e não-atópica (BARRETO DO CARMO et al., 2009; MARQUES DOS SANTOS et al., 2012). Trata-se de um inventário desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde, validado para a população brasileira. Composto por 20 questões dicotômicas (Sim/Não) sobre presença ou ausência de sintomas sugestivos dos seguintes transtornos: depressivo; distímia; fóbico-ansiosos; somatização e neurastenia (CID10). A presença de Transtorno mental comum foi definida a partir da presença de 6 respostas positivas, sendo esse ponto de corte amplamente utilizado por apresentar alta sensibilidade (85%) e especificidade (80%), comparando-se com a entrevista psiquiátrica diagnóstica (MARI; WILLIAMS, 1986; PARAVENTI et al., 2015).

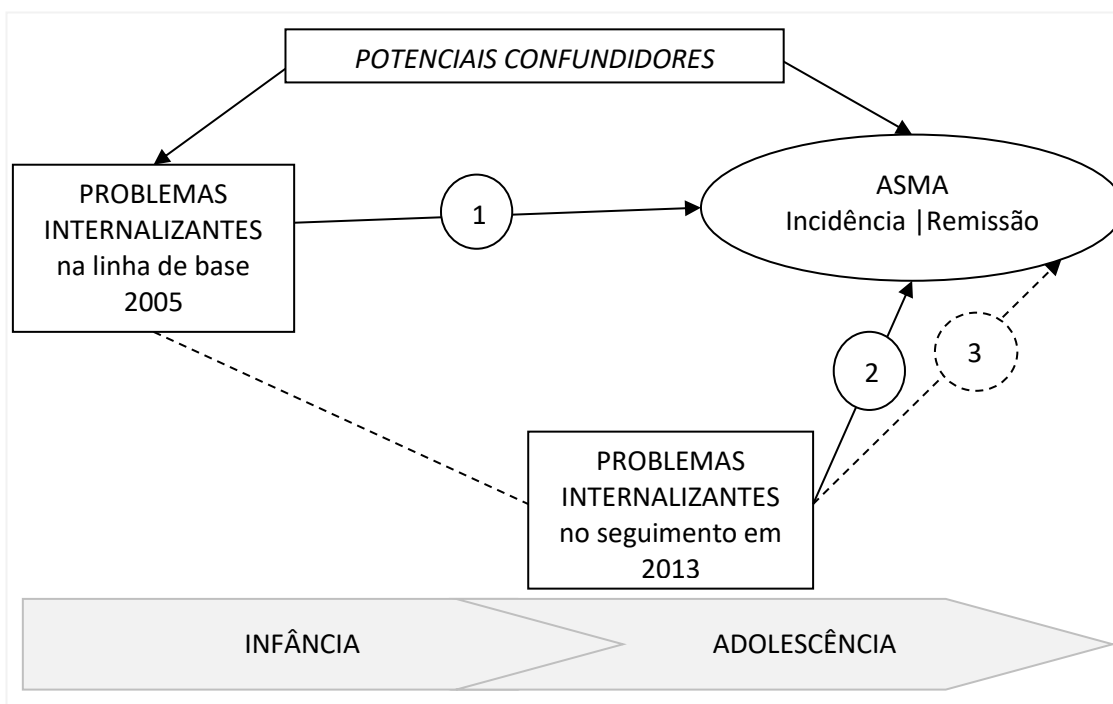
#### 4.1 Análise dos dados

Inicialmente foram realizadas análises descritivas de todas as variáveis da linha de base do estudo. Posteriormente, as análises foram realizadas separadamente para cada um dos grupos (crianças com sintomas de asma e crianças sem sintomas de asma). Análises bivariadas foram realizadas para comparar os perfis comportamentais de cada grupo, segundo desfecho em questão (incidência, remissão e persistência de sintomas asmáticos).

Para estabelecer uma relação entre os sintomas internalizantes com os desfechos em asma foi utilizada a regressão logística com efeitos aleatórios, levando em consideração o possível efeito de *cluster* (dado que a coorte foi uma amostra estratificada em que a primeira etapa foram micro-áreas da cidade de Salvador). Visando observar a existência de um efeito cumulativo, a exposição principal (sintomas internalizantes) foi organizada da seguinte forma (Figura 2):

- A. Ausência de sintomas em qualquer etapa
- B. Sintomas presentes apenas na infância (SETA 1)
- C. Sintomas presentes apenas na adolescência (SETA 2)
- D. Sintomas presentes nos dois momentos (SETA 3 – pontilhada)

**Figura 2:** Modelo preditivo para avaliação do efeito pontual e acumulado dos sintomas internalizantes sobre os desfechos asmáticos.



Como os adolescentes foram acompanhados por períodos diferentes de tempo (média de 94 meses – 7 anos e 8 meses), essa diferença foi levada em consideração, através de um ajuste pelo tempo de contribuição entre os inquéritos. Todos os modelos foram inicialmente ajustados por sexo, idade e tempo de seguimento entre a linha de base e a segunda coleta de dados. A seleção das variáveis para o modelo final foi realizada através do algoritmo *Backward*, para estimação das *Odds Ratios* (OR's) e correspondentes intervalos de 95% de confiança. Considerou-se um nível de significância de 5%. Os dados foram analisados através do *software* STATA versão 12.0.

## RESULTADOS

### 1 - Características dos participantes na linha de base

As principais características dos participantes durante a linha de base (2005) estão descritas no Apêndice 2. Na linha de base, a idade dos participantes variou entre 4 e 12 anos, com a maioria deles com até 8 anos. A prevalência de sensibilização alérgica com IgE foi de 37,7% e de sensibilização cutânea foi de 29,7%. A prevalência de rinite foi 21,9%. Mofo foi observado em 67% dos domicílios e a presença de fumantes foi identificada em aproximadamente 30% desses (Apêndice 2)

### 2 – Caracterização da exposição principal (sintomas internalizantes)

No que diz respeito aos sintomas internalizantes, observa-se que, dos 985 adolescentes com dados disponíveis, 537 (52,5%) não apresentaram problemas de internalização em nenhum ponto de avaliação, seja na infância ou durante a adolescência. Aproximadamente 23% apresentaram sintomas na infância, mas não durante a adolescência. Por outro lado, 14% dos adolescentes não apresentavam sintomas internalizantes na infância, porém foram considerados positivos na adolescência. Cerca de 8,3% da amostra apresentou sintomas em ambos os períodos, demonstrando uma possível cronicidade desses sintomas, que provavelmente mantiveram-se presentes ao longo do curso do desenvolvimento desses jovens (Tabela 1).

**Tabela 1:** Distribuição dos participantes segundo presença de sintomas internalizantes na infância e adolescência (N: 985)

<b>Presença de sintomas internalizantes</b>		
	n	%
Sem sintomas	537	54,5
Apenas na infância	230	23,3
Apenas na adolescência	136	13,8
Sintomas na infância e adolescência	82	8,3

### 3 – Incidência de asma entre a infância e a adolescência

Fizeram parte do estudo 810 crianças que não apresentavam sintomas de asma na linha de base.

Durante a segunda avaliação, em 2013, observou-se uma frequência de 49 novos casos de asma, correspondendo a uma incidência de 5,7% (49/854). As análises completas, incluindo todo o conjunto de fatores ambientais e sociais potencialmente associados à incidência de asma estão apresentados no Apêndice 3. A Tabela 2 apresenta apenas os fatores com associações estatisticamente significantes ou limítrofes com o desfecho.

A incidência de asma foi aproximadamente duas vezes maior no grupo de adolescentes que apresentaram reatividade cutânea na linha de base (OR: 2,00, IC95%: 1,10-3,65). A presença de IgE, entretanto não esteve associada com esse desfecho (dados apresentados no Apêndice 3).

A incidência de asma foi maior nos adolescentes cujas mães apresentavam menor escolaridade ( $p=0,026$ ) e entre aqueles que residiam em moradias com maior nível de aglomeração ( $p=0,048$ ). A presença de rinite na infância também esteve positivamente associada à incidência de asma ( $p=0,031$ ). A ocorrência de infecções por *ascaris* e *trichuris* na infância aumentaram a chance de incidência de sintomas de asma na adolescência ( $p=0,007$ , e  $0,04$ , respectivamente). Tipo de residência, hábito de fumar da mãe e a presença de fumante no domicílio apresentaram associação limítrofe com a incidência de sintomas de asma ( $p=0,06$ ). Embora a incidência tenha sido ligeiramente maior nos adolescentes cujas mães apresentavam suspeita de transtornos mentais comuns (6,4 versus 5,6), essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,651$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2:** Fatores potencialmente associados à incidência de asma nos adolescentes

POTENCIAIS CONFUNDIDORES	INCIDÊNCIA				
	n/N	%	OR*	95% IC	Valor de p
<b>ATOPIA</b>					
SPT negativo	28/596	4,7	<i>ref</i>		
SPT positivo	20/229	8,7	2,00	1,10 3,65	0,001
<b>ESCOLARIDADE MATERNA</b>					
12 anos ou mais	7/277	2,5	<i>ref</i>		
6 a 11 anos	29/401	7,2	3,05	1,31 7,1	0,009
Analfabeto ou até 5 anos	13/176	7,4	3,12	1,22 8,01	0,018
0,026 <sup>a</sup>					
<b>TIPO DE RESIDÊNCIA</b>					
Casa/apto	45/826	5,5	<i>ref</i>		
Quarto/barraco	04/28	14,3	2,88	0,95 8,71	0,06
<b>CONSUMO DE CIGARRO NA MÃE</b>					
Não	39/754	5,2	<i>ref</i>		
Sim	10/100	10	2,02	0,97 4,18	0,06
<b>PRESENÇA DE FUMANTE NO DOMICÍLIO</b>					
Não	30/621	4,8	<i>ref</i>		
Sim	19/233	8,2	1,81	0,99 3,29	0,054
<b>RINITE NA INFÂNCIA</b>					
Não	37/737	5	<i>ref</i>		
Sim	12/117	10,3	2,12	1,07 4,21	0,031
<b>DENSIDADE DO DOMICÍLIO</b>					
<2 pessoas/quarto	32/664	4,8	<i>ref</i>		
2 ou mais	17/190	9	1,86	1 3,45	0,048
<b>INFECÇÃO POR ASCARIS</b>					
Não	34/710	4,8	<i>ref</i>		
Sim	15/144	10,4	2,42	1,27 4,61	0,007
<b>INFECÇÃO POR TRICHURIS</b>					
Não	39/726	5,4	<i>ref</i>		
Sim (<=média)	02/57	3,5	0,65	0,15 2,77	0,6
Sim (>média)	09/71	11,3	2,34	1,04 5,29	0,04
0,09 <sup>a</sup>					
<b>TMC NAS MÃES</b>					
Ausente	32/569	5,6	<i>ref</i>		
Presente	17/265	6,4	1,15	0,63 2,11	0,651

\*Ajustada por sexo e idade. SPT= Skin Prick Test. <sup>a</sup>Teste de tendência. TMC= Transtornos Mentais Comuns.

A incidência de sintomas de asma foi menor entre os indivíduos que nunca apresentaram problemas internalizantes (4,6%), e maior entre aqueles com sintomas internalizantes presentes durante a infância e adolescência (11,36%). (Tabela 3).

O modelo 1 (ajustado por sexo, idade e tempo de seguimento) identificou que a incidência de sintomas de asma foi aproximadamente 2,7 vezes maior naqueles jovens que apresentaram problemas internalizantes em ambos os períodos de desenvolvimento (OR=2,7 IC95%: 0,94-7,63), comparados com aqueles que nunca apresentaram problemas, com significância borderline ( $p=0,064$ ). Os resultados do modelo 2 (Ajustado por sexo, idade, tempo de seguimento, escolaridade materna, atopia, e saúde mental materna) apresentou resultados semelhantes, com um possível aumento da incidência de asma associada à ocorrência de sintomas internalizantes na infância e adolescência, mesmo levando em consideração o efeito de potenciais confundidores (Tabela 3)

**Tabela 3:** Associação entre a presença de problemas internalizantes e incidência de sintomas de asma da coorte SCAALA (N: 685)

SINTOMAS INTERNALIZANTES	INCIDÊNCIA DE SINTOMAS DE ASMA					
	n/N	%	MODELO 1		MODELO 2	
			OR	IC95%	OR	IC95%
Sem sintomas	18/395	4,56	<i>ref</i>	-	<i>ref</i>	-
Sintomas apenas na infância	10/144	6,94	1,56	0,70-3,47	1,63	0,70-3,80
Sintomas apenas na adolescência	06/102	5,88	1,31	0,51-3,39	1,32	0,49-3,54
Sintomas na infância e adolescência	05/44	11,36	2,69	0,94-7,63	2,56	0,89-7,92

MODELO 1: *Ajustado por sexo, idade e tempo de seguimento.*

MODELO 2: *Ajustado por sexo, idade, tempo de seguimento, escolaridade materna, atopia, e saúde mental materna.*

## 5 –Curso dos sintomas de asma da infância à adolescência

O grupo 2 é composta pelas 352 crianças que apresentavam sintomas de asma na linha de base.

Durante a segunda avaliação, em 2013, observou-se que 279 adolescentes passaram a não apresentar mais sintomas de asma, correspondendo a uma frequência de remissão de 79,3% (279/352). As análises completas, incluindo todo o conjunto de fatores ambientais e sociais potencialmente associados à remissão de asma estão apresentados no Apêndice 4. A tabela 4 apresenta apenas os fatores com associações estatisticamente significantes ou limiares com o desfecho.

Entre os não-atópicos (definidos pela reatividade cutânea positiva) observou-se uma maior remissão dos sintomas (83,7% vs 72%; OR= 2,13, IC95%:1,23-3,68), aumentando assim o risco de persistência dos sintomas entre aqueles atópicos na linha de base. Podemos observar que, diferente dos fatores relacionados à incidência, para remissão destacam-se a história familiar de asma e alergia: adolescentes cujas mães apresentavam asma ou alergia têm um risco reduzido de remitir sintomas, o que conseqüentemente aumenta a chance de persistência de asma. A história pessoal de rinite também diminui a chance de remissão, aumentando a persistência de sintomas de asma ( $p=0,006$ ).

Similarmente, a severidade dos sintomas na linha de base também se associou negativamente à remissão de asma ( $p=0,02$ ). A presença de transtornos mentais comuns nas mães não estava associada à remissão da asma ( $p=0,34$ ).



**Tabela 4:** Fatores potencialmente associados à remissão de asma nos adolescentes

	n/N	%	REMISSÃO			Valor de p
			OR*	95% IC		
<b>ATOPIA</b>						
SPT negativo	190/227	83,7	<i>ref</i>			
SPT positivo	85/118	72	0,47	0,27	0,81	0,001
<b>MOFO</b>						
Não	53/60	88,3	<i>ref</i>			
Sim	226/292	77,4	0,44	0,19	1,01	0,05
<b>RINITE NA INFÂNCIA</b>						
Não	175/208	84,1	<i>ref</i>			
Sim	104/144	72,2	0,47	0,28	0,81	0,006
<b>ASMA PARENTAL</b>						
Não	228/279	81,7	<i>ref</i>			
Sim	51/73	69,9	0,5	0,27	0,9	0,02
<b>RINITE MATERNA</b>						
Não	198/241	82,2	<i>ref</i>			
Sim	81/111	73	0,57	0,33	0,98	0,041
<b>ALERGIA NA MÃE</b>						
Não	176/213	82,6	<i>ref</i>			
Apenas 1 alergia	79/102	77,5	0,7	0,39	1,26	0,23
2 ou 3 alergias	24/37	64,9	0,36	0,16	0,78	0,01
						0,032 <sup>a</sup>
<b>SEVERIDADE DOS SINTOMAS</b>						
Não	176/211	83,4	<i>ref</i>			
Sim	103/141	73,1	0,55	0,32	0,92	0,023
<b>TMC NAS MÃES</b>						
Ausente	153/188	81,4	<i>ref</i>			
Presente	122/158	77,2	0,77	0,46	1,31	0,34

\*Ajustada por sexo e idade. SPT= Skin Prick Test. <sup>a</sup>Teste de tendência. TMC= Transtornos Mentais Comuns.

A remissão de sintomas de asma foi consideravelmente maior entre os adolescentes sem sintomas internalizantes (86,5%), quando comparados com aqueles que apresentavam sintomas apenas na infância (65,1%), durante a adolescência (79,4%), ou em ambos os períodos (79%) (Tabela 5). Observa-se

que a chance de remissão foi aproximadamente 70% menor entre os adolescentes que apresentaram sintomas internalizantes na infância, mesmo levando em consideração o efeito de potenciais confundidores (OR= 0,29; IC95%: 0,12-0,53). Dentre aqueles com alteração comportamental apenas na adolescência, ou durante a infância e adolescência, a remissão de sintomas foi aproximadamente 40% menor, embora as associações não sejam estatisticamente significantes ( $p=0,28$  e  $0,21$ , respectivamente). As análises utilizando o modelo 2 (Ajustado por sexo, idade, tempo de seguimento, escolaridade materna, atopia, rinite e saúde mental materna) apresentaram padrão semelhante aos resultados referentes ao modelo 1.

**Tabela 5:** Associação entre a presença de sintomas internalizantes e remissão de sintomas de asma da coorte SCAALA (N: 298)

SINTOMAS INTERNALIZANTES	REMISSÃO DE SINTOMAS DE ASMA					
	n/N	%	MODELO 1		MODELO 2	
			OR	IC95%	OR	IC95%
Sem sintomas	122/141	86,5	ref		ref	
Sintomas apenas na infância	56/86	65,1	0,26	0,13-0,50	0,29	0,12-0,53
Sintomas apenas na adolescência	27/34	79,4	0,59	0,22-1,56	0,75	0,26-2,14
Sintomas na infância e adolescência	30/38	79,0	0,58	0,23-1,47	0,61	0,22-1,70

MODELO 1: *Ajustado por sexo, idade e tempo de seguimento.*

MODELO 2: *Ajustado por sexo, idade, tempo de seguimento, escolaridade materna, atopia, rinite, severidade dos sintomas e saúde mental materna.*

## DISCUSSÃO

O presente trabalho identificou que os problemas internalizantes, particularmente durante a infância, contribuem para a persistência dos sintomas de asma na transição para a adolescência, reduzindo significativamente a chance de remissão, mesmo quando levando em consideração o efeito de potenciais confundidores individuais, biológicos, familiares e sociais.

Esses achados são particularmente relevantes, tenho em vista que revisão sistemática recente identificou ausência de estudos que investiguem o efeito de fatores psicológicos ou psicossociais na remissão da asma na adolescência. (ARTIGO 1 da presente tese). No entanto, outras investigações semelhantes já haviam identificado o efeito dos sintomas de depressão e ansiedade em outros desfechos asmáticos, como o aumento da carga dos sintomas (RICHARDSON et al., 2006), maior frequência de hospitalizações, e por períodos prolongados (WEIL et al., 1999), prejuízos na qualidade de vida após tratamento (VERKLEIJ et al., 2013), maiores níveis de utilização de serviço de saúde e de custos com a doença (RICHARDSON et al., 2009). A associação com declínio na função pulmonar, no entanto, permanece controversa, com resultados indicando efeito da comorbidade com sintomas de ansiedade e depressão (KROMMYDAS et al., 2004; OPOLSKI; WILSON, 2005), enquanto outros não reportaram diferenças entre os grupos de asmáticos com e sem problemas comportamentais (VERKLEIJ et al., 2013).

Além disso, ensaios clínicos controlados recentes demonstraram melhora nos sintomas de asma após intervenção com tratamento farmacológico para depressão (BROWN et al., 2012), e melhora na função pulmonar dos pacientes após realização de terapia de escrita expressiva (SMITH et al., 2015).

Embora nosso estudo provavelmente não apresente poder suficiente para identificar uma associação estatisticamente significante, a incidência de sintomas de asma, embora pequena, parece sofrer influência dos sintomas internalizantes, que, de forma cumulativa, contribuem para um aumento do surgimento de novos casos. Outros dois estudos prospectivos no Reino Unido (CALAM et al., 2005;

STEVENSON, 2003) também reportaram um aumento no risco de desenvolvimento de sintomas de asma em crianças com problemas comportamentais.

Argumenta-se que os problemas internalizantes podem ser um fator de risco para asma, visto que a desregulação emocional que as acompanha pode induzir alterações funcionais na homeostase neuro-imunológica, afetando o eixo HPA (hipotálamo-Hipófise-Adrenal) e, conseqüentemente, levando a uma polarização do sistema imunológico, induzindo o processo inflamatório (WRIGHT, 2004; CHEN, 2003). Além disso, pesquisas indicam que, em indivíduos predispostos experimentando estresse crônico ou outras condições crônicas psicológicas, o eixo HPA pode não responder adequadamente à estimulação do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), levando ao agravamento da inflamação (WRIGHT, 1998; SANDBERG, 2000; STENBERG, 2001).

No entanto, estudo realizado em uma coorte de nascimento na Nova Zelândia também não identificou associação entre distúrbios de ansiedade e asma, após controle por confundimento (GOODWIN; FERGUSON; HORWOOD, 2004). Outra coorte apresentou resultados semelhantes, indicando ausência de associação entre os problemas internalizantes e a ocorrência de asma em adolescentes australianos (ALATI et al., 2005).

Dessa forma, embora mais estudos prospectivos com amostras maiores sejam necessários, é possível que, de fato, o efeito dos problemas psicológicos tenha maior relevância para o curso da asma, e não na sua etiologia. Ainda que esse seja o caso, essa contribuição é de extrema importância, visto que nem a prevenção primária, por meio do controle de fatores ambientais, nem a prevenção secundária, por meio do uso de corticoides inalatórios, mostraram-se capazes de modificar a progressão da asma da infância à adolescência (ARSHAD et al., 2014).

Um dos objetivos desse estudo foi identificar se existe algum período crítico de exposição aos fatores psicológicos, assim como avaliar o possível efeito cumulativo dessas exposições ao longo do desenvolvimento. Identificou-se um possível efeito cumulativo para incidência, embora, como já mencionado anteriormente, as associações tenham apresentado significância estatística borderline. Para a remissão, a infância parece ser o período mais crítico de

exposição, uma vez que não foram identificadas associações com a exposição durante a adolescência. Alguns autores defendem que o período intrauterino e da infância sejam particularmente relevantes para modulação da resposta inflamatória diante da exposição a adversidades sociais e psicológicas (CHEN et al., 2006).

No entanto, é possível que a ausência de associação dos sintomas internalizantes com a remissão de asma na adolescência seja uma consequência de problemas na classificação dos adolescentes, em virtude do uso do inventário YSR. Embora existam evidências da validade do instrumento para uso clínico e epidemiológico no Brasil (BORDIN et al., 2013), os pontos de corte do YRS ainda não foram validados e estudos recentes questionam a capacidade classificatória do instrumento, sendo recomendados ainda mais investigações comparando as medidas na infância e na adolescência (ROUSSOS et al., 2001).

Esse estudo é o primeiro a preencher simultaneamente diversas lacunas no conhecimento atual sobre o efeito das alterações psicológicas na asma. Primeiro, utiliza um desenho prospectivo, permitindo estabelecimento de relação temporalmente definida entre exposição e desfechos. Segundo, foi conduzido em amostra comunitária, num cenário de pesquisa no qual há dominância de utilização de amostras em contextos clínicos, contribuindo para dificuldades na generalização dos achados. Além disso, aborda uma população urbana de baixa renda. Embora nessas populações a ocorrência de asma e problemas de saúde mental seja desproporcionalmente maior (GOODWIN et al., 2012), a maior parte das investigações é conduzida em países desenvolvidos. Terceiro, o estudo utilizou questionários padronizados e amplamente utilizados em estudos epidemiológicos recentes, o que é particularmente importante diante da imprecisão nas medidas e definições dos problemas psicológicos relatada em outros estudos (GOODWIN et al., 2012). Quarto, as análises levaram em consideração um conjunto de confundidores tradicionalmente associados aos desfechos asmáticos, identificando que, independente da sensibilização alérgica, condições de vida e características individuais, os problemas internalizantes contribuíram para o pior curso da asma. Em revisão recente sobre asma e depressão, a ausência de avaliação de confundimento por fatores ambientais e sociais foi considerada um dos limites no

avanço da compreensão da complexa relação entre esses dois fenômenos (OPOLSKI; WILSON, 2005).

No entanto, o presente estudo também apresenta importantes limitações. Como mencionado anteriormente, é possível que o tamanho amostral tenha influenciado nas análises com incidência, uma vez que foram reportados apenas 39 novos casos de sintomas de asma. Ainda, embora um conjunto de potenciais confundidores tenha sido levado em consideração nas análises, é possível que outros fatores que influenciem mutuamente a ocorrência dos sintomas internalizantes e da asma não tenham sido avaliados, tais como: fatores genéticos e outros determinantes socioeconômicos (BARRETO et al., 2010; WAMBOLDT; SCHMITZ; MRAZEK, 1998). A definição de sintomas de asma utilizando a pergunta “sibilos nos últimos 12 meses” pode, em alguns casos, não necessariamente refletir a presença de diagnóstico de asma (SCOTT; KURUKULAARATCHY; ARSHAD, 2011). Porém, o uso dessa definição é uma das formas bem aceitas e amplamente utilizadas em estudos epidemiológicos, pela simplicidade e comparabilidade de dados entre distintos países (PEARCE et al., 2007)

Além disso, embora importantes associações tenham sido identificadas, persiste uma importante lacuna acerca dos mecanismos causais que conectam os sintomas internalizantes aos desfechos asmáticos. Essa lacuna será o objeto de investigação do próximo artigo da presente tese (Artigo 3).

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo identificou que as crianças com sintomas internalizantes apresentam um pior curso da asma, com uma redução significativa na chance de remissão dos sintomas de asma na transição para a adolescência. Os problemas internalizantes são particularmente relevantes quando ocorrem na infância. Considerando o quanto essa comorbidade é prejudicial para o curso dos sintomas de asma da infância para a adolescência, torna-se urgente a introdução de cuidado psicológico, visando não apenas melhorar o manejo e prognóstico da doença, mas também promovendo melhorias na saúde mental e na qualidade de vida dos indivíduos asmáticos.

Por outro lado, faz-se necessária também a intensificação de estudos prospectivos que investiguem os mecanismos causais da relação entre a saúde mental dos indivíduos durante a infância e o impacto das intervenções psicossociais precoces na melhoria dos desfechos em saúde ao longo do curso de vida.

## REFERÊNCIAS

- ACHENBACH, T. M. et al. Multicultural assessment of child and adolescent psychopathology with ASEBA and SDQ instruments: research findings, applications, and future directions. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 49, n. 3, p. 251–275, mar. 2008.
- ACHENBACH, T. M.; EDELBROCK, C. Child behavior checklist. **Burlington (Vt)**, v. 7, 1991.
- ACHENBACH, T. M.; RESCORLA, L. **ASEBA school-age forms & profiles** Aseba Burlington, VT, , 2001.
- ALATI, R. et al. Asthma and Internalizing Behavior Problems in Adolescence: A Longitudinal Study. **Psychosomatic Medicine**, v. 67, n. 3, p. 462–470, maio 2005.
- ALVES, G. DA C. et al. Community violence and childhood asthma prevalence in peripheral neighborhoods in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 28, n. 1, p. 86–94, jan. 2012.
- ARSHAD, S. H. et al. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence. **Respiratory research**, v. 15, p. 153, 2014.
- BARRETO, M. L. et al. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children : background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil ( Salvador-SCAALA study ). **BMC pulmonary medicine**, v. 6, n. 5, 2006.
- BARRETO, M. L. et al. Effect of city-wide sanitation programme on reduction in rate of childhood diarrhoea in northeast Brazil: assessment by two cohort studies. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1622–1628, 12 jan. 2007.
- BARRETO, M. L. et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 167, 1 dez. 2010.
- BARRETO, M. L. et al. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil : Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar ( PeNSE 2012 ). **REV BRAS EPIDEMIOL**, n. Supl, p. 106–115, 2014.
- BARRETO DO CARMO, M. B. et al. Minor psychiatric disorders in mothers and asthma in children. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 44, n. 5, p. 416–420, 30 maio 2009.
- BEASLEY, R.; SEMPRINI, A.; MITCHELL, E. A. Risk factors for asthma : is prevention possible ? **The Lancet**, v. 386, n. 9998, p. 1075–1085, 2015.
- BELSKY, D. W.; SEARS, M. R. The potential to predict the course of childhood asthma. **Expert review of respiratory medicine**, v. 8, n. 2, p. 137–41, 2014.
- BENNETT, I. M. et al. Maternal mental health, and child growth and development, in four low-income and middle-income countries. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 2, p. 168–173, fev. 2016.
- BITSKO, M. J.; EVERHART, R. S.; RUBIN, B. K. The Adolescent with Asthma. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 15, n. 2, p. 146–153, 2014.
- BORDIN, I. A et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form(TRF): an overview of the development of the original and Brazilian



versions. **Cadernos de saúde pública**, v. 29, n. 1, p. 13–28, 2013.

BORDIN, I. A.; MARI, J. J.; CAEIRO, M. F. Validação da versão brasileira do “Child Behavior Checklist”(CBCL)(Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. **Rev ABPAPAL**, p. 55–66, 1995.

BROWN, E. S. et al. Escitalopram for Severe Asthma and Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Study. **Psychosomatics**, v. 53, n. 1, p. 75–80, jan. 2012.

BRUZZESE, J.-M. et al. Asthma education: the adolescent experience. **Patient education and counseling**, v. 55, n. 3, p. 396–406, dez. 2004.

CALAM, R. et al. Childhood asthma, behavior problems, and family functioning. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 112, n. 3, p. 499–504, set. 2003.

CALAM, R. et al. Behavior Problems Antecede the Development of Wheeze in Childhood. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 4, p. 323–327, 15 fev. 2005.

CHEN, E. et al. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: The role of psychological stress. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 5, p. 1014–1020, maio 2006.

D'INNOCENZO, S. et al. Condições socioeconômicas e padrões alimentares de crianças de 4 a 11 anos: estudo SCAALA - Salvador/ Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 11, n. 1, p. 41–49, 2011.

DOUWES, J. et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. **Thorax**, v. 57, p. 643–648, 2002.

FEITOSA, C. A. et al. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–165, set. 2011.

FEITOSA, C. A. et al. The effect of internalization and other psychologic factors on the remission and severity of wheeze in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 4, p. 398–403, jun. 2016.

FIGUEIREDO, C. A. et al. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: New evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 4, p. 1064–1069, 2013.

FINDLEY, S. Age limits and adolescents. **Paediatrics & child health**, v. 8, n. 9, p. 577–578, 2003.

GOODWIN, R. D. et al. Asthma and mental health among youth: etiology, current knowledge and future directions. **Expert review of respiratory medicine**, v. 6, n. 4, p. 397–406, 2012.

GOODWIN, R. D.; FERGUSON, D. M.; HORWOOD, L. J. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. **Psychological medicine**, v. 34, n. 8, p. 1465–74, nov. 2004.

HOVLAND, V. et al. Early risk factors for pubertal asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 45, n. 261357, p. 164–176, 2015.

KATON, W. et al. The Prevalence of DSM-IV Anxiety and Depressive Disorders in Youth with Asthma Compared with Controls. **Journal of Adolescent Health**, v. 41, n. 5, p. 455–463, nov. 2007.

- KROMMYDAS, G. C. et al. Depression and pulmonary function in outpatients with asthma. **Respiratory Medicine**, v. 98, n. 3, p. 220–224, mar. 2004.
- LENGUA, L. J. et al. Rationally and empirically derived dimensions of children's symptomatology: expert ratings and confirmatory factor analyses of the CBCL. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 69, n. 4, p. 683–698, ago. 2001.
- LODRUP CARLSEN, K. C. et al. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 4, p. 917–923.e7, 2014.
- MARI, J. D. J.; WILLIAMS, P. A Validity Study of a Psychiatric Screening Questionnaire. **British Journal of Psychiatry**, v. 148, p. 23–27, 1986.
- MARQUES DOS SANTOS, L. et al. Maternal mental health and social support: effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, nov. 2012.
- MASOLI, M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. **Allergy**, v. 59, n. 5, p. 469–478, maio 2004.
- MATSUZAKA, C. T. et al. Correlations between caregiver psychiatric symptoms and offspring psychopathology in a low-resource setting. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2017.
- OPOLSKI, M.; WILSON, I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. **Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH**, v. 1, p. 18, 2005.
- ORTEGA, A. N. et al. Comorbidity of Asthma and Anxiety and Depression in Puerto Rican Children. **Psychosomatics**, v. 45, n. 2, p. 93–99, mar. 2004.
- PARAVENTI, F. et al. Psychometric properties of the self-reporting questionnaire ( SRQ-20 ): Measurement invariance across women from Brazilian community settings. **Comprehensive Psychiatry**, v. 58, p. 213–220, 2015.
- PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 758–766, 2007.
- PORSBJERG, C.; LINSTOW, M. VON; ULRIK, C. S. Risk Factors for Onset of Asthma: A 12-Year Prospective Follow-up Study. **Chest**, p. 309–316, 2007.
- RICHARDSON, L. P. et al. Asthma Symptom Burden: Relationship to Asthma Severity and Anxiety and Depression Symptoms. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 1042 LP-1051, 1 set. 2006.
- RICHARDSON, L. P. et al. The effect of comorbid anxiety and depressive disorders on health care utilization and costs among adolescents with asthma. **General hospital psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 398–406, 2009.
- ROUSSOS, A. et al. The standardization of Achenbach's Youth Self-Report in Greece in a national sample of high school students. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 47–53, 2001.
- SCOTT, M.; KURUKULAARATCHY, R. J.; ARSHAD, S. H. Definitions are important and not all wheeze is asthma. **Thorax**, v. 66, n. 7, p. 633–633, 1 jul. 2011.
- SEARS, M. R. Predicting asthma outcomes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 4, p. 829–836, 2015.

SMITH, H. E. et al. The effects of expressive writing on lung function, quality of life, medication use, and symptoms in adults with asthma: A randomized controlled trial. **Psychosomatic Medicine**, v. 77, n. 4, p. 429–437, 2015.

SOTO-RAMÍREZ, N. et al. Epidemiologic methods of assessing asthma and wheezing episodes in longitudinal studies: measures of change and stability. **Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association**, v. 23, n. 6, p. 399–410, 2013.

SOUZA, S. et al. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.

STEVENSON, J. Relationship between behavior and asthma in children with atopic dermatitis. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 6, p. 971–5, 2003.

VERKLEIJ, M. et al. The prospective association between behavioural problems and asthma outcome in young asthma patients. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 102, n. 5, p. 504–509, 2013.

WAMBOLDT, M. Z.; SCHMITZ, S.; MRAZEK, D. Genetic association between atopy and behavioral symptoms in middle childhood. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 39, n. 7, p. 1007–16, 1998.

WEIL, C. M. et al. The Relationship Between Psychosocial Factors and Asthma Morbidity in Inner-City Children With Asthma. **Pediatrics**, v. 104, n. 6, p. 1274 LP-1280, 1 dez. 1999.

WRIGHT, R. J.; RODRIGUEZ, M.; COHEN, S. Review of psychosocial stress and asthma : an integrated biopsychosocial approach. p. 1066–1074, 1998.

## APÊNDICES

**APÊNDICE 1:** Análise comparativa entre os participantes que permaneceram no estudo e as perdas de seguimento.

Características durante a linha de base	Status no acompanhamento				Valor de p*
	Permaneceram (N=1.206)		Perdas (N=239)		
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
Feminino	564	46,8	109	46,6	0,74
Masculino	642	53,2	130	54,4	
<b>Renda familiar mensal</b>					
<R\$300	475	39,4	87	36,4	0,382
≥R\$300	730	60,6	152	63,6	
<b>Sibilos nos últimos 12 meses</b>					
Sim	352	29,2	65	27,2	0,53
Não	854	70,8	174	72,8	
<b>Problemas comportamentais</b>					
Presente	387	33,3	68	33,5	0,96
Ausente	774	66,7	135	66,5	

\**Teste do Chi-quadrado para comparação das proporções entre os grupos.*

**APÊNDICE 2:** Principais características das crianças e suas famílias durante a linha de base, 2005 (N: 1445)

		CARACTERÍSTICAS DA LINHA DE BASE		
			N	%
INDIVIDUAIS	<b>Sexo</b>	Masculino	772	53,5
		Feminino	673	46,6
	<b>Idade</b>	4 a 6 anos	448	37,2
		>6 a 8 anos	415	34,4
		>8 a 12 anos	343	28,4
ATOPIA/ALERGIA	<b>IgE</b>	<0,70	718	62,3
		>=0,70	434	37,7
	<b>SPT</b>	Negativo	823	70,3
		Positivo	347	29,7
<b>Rinite</b>	Não	932	78,1	
	Sim	261	21,9	
SOCIO-ECONOMICAS	<b>Educação materna</b>	12 anos ou mais	378	31,3
		6 a 11 anos	561	46,5
		< 5 anos	267	22,1
	<b>Tipo de casa</b>	Casa/apartamento	1166	96,7
		Quarto/barraco	40	3,3
	<b>Pavimentação</b>	Sim	563	46,7
		Não	643	53,3
	<b>Eliminação de dejetos</b>	Esgoto	520	44,6
Fossa e outros		647	55,4	
<b>Densidade domiciliar</b>	<2 por cômodo	875	76,8	
	2 ou mais	265	23,3	
AMBIENTE DOMÉSTICO	<b>Mãe fumante</b>	Não	1055	87,9
		Sim	145	12,1
	<b>Fumantes no domicílio</b>	Não	872	72,7
		Sim	328	27,3
	<b>Mofo</b>	Não	389	32,3
		Sim	817	67,7
	<b>Gato</b>	Nunca	989	82,0
		Sim (qualquer etapa)	131	10,9
Sim (1º ano de vida)		86	7,1	
INFECÇÕES DURANTE A	<b>Bronquiolite</b>	Não	1171	99,0
		Sim	12	1,0
	<b>Infecção parasitária por <i>ascaris</i></b>	Não	968	82,0
		Sim	212	18,0
	<b>Infecção parasitária por <i>trichuris</i></b>	Não	916	85,6
Leve		75	7,0	
Pesada		79	7,4	

**APÊNDICE 3:** Novos casos de sintomas de asma segundo principais variáveis do estudo (n=810)

FATORES ASSOCIADOS			INCIDÊNCIA DE SINTOMAS DE ASMA					Valor de p	
			n/N	%	OR	95% CI			
SOCIO-ECONOMICOS	<b>Escolaridade materna (anos)</b>	12 ou mais	7/277	2,5	ref			0,026*	
		De 6 a 11 anos	29/401	7,2	3,05	1,31	7,10		0,009
		Até 5 anos	13/176	7,4	3,12	1,22	8,01		0,018
	<b>Bolsa família*</b>	Não	22/455	4,8	ref			0,2	
		Sim	27/399	6,8	1,43	0,80	2,55		
	<b>Tipo de residência</b>	Casa/Apartamento	45/826	5,5	ref			0,06	
Quarto/Barraco		4/28	14,3	2,88	0,95	8,71			
AMBIENTE DOMÉSTICO	<b>Tabagismo materno</b>	Não	39/754	5,2	ref		0,06		
		Sim	10/100	10,0	2,02	0,97		4,18	
	<b>Fumante na residência</b>	Não	30/621	4,8	ref		0,054		
		Sim	19/233	8,2	1,81	0,99		3,29	
ATOPIA	<b>Rinite</b>	Não	37/737	5,0	ref		0,031		
		Sim	12/117	10,3	2,12	1,07		4,21	
	<b>Atopia (ige)</b>	<0.70	27/535	5,1	ref		0,14		
		>0.70	21/280	7,5	1,56	0,86		2,83	
	<b>Atopia (spt)</b>	neg	28/596	4,7	ref		0,002		
pos		20/229	8,7	2,00	1,10	3,65			
<b>Aglomerção</b>	Menos de 2 pessoas/cômodo	32/664	4,8	ref		0,048			
	2 ou mais pessoas/cômodo	17/190	9,0	1,86	1,00		3,45		
INFECÇÕES DURANTE A INFÂNCIA	<b>Bronquiolite</b>	Não	48/847	5,7	ref		0,3		
		Sim	1/7	14,3	2,80	0,32		24,25	
	<b>Ascaris</b>	Não	34/710	4,8	ref		0,007		
		Sim	15/144	10,4	2,42	1,27		4,61	
	<b>Trichuris</b>	Não	39/726	5,4	ref		0,09*		
		Sim (<=média)	2/57	3,5	0,65	0,15		2,77	
		Sim (>média)	8/71	11,3	2,34	1,04		5,29	
	<b>Herpes simples</b>	Não	18/385	4,7	ref		0,2		
		Sim	31/469	6,6	1,53	0,84		2,79	
	<b>Toxoplasma gondii</b>	Não	37/706	5,2	ref		0,1		
Sim		12/148	8,1	1,69	0,85	3,38			
<b>Toxocara canis</b>	Não	19/440	4,3	ref		0,07			
	Sim	30/414	7,3	1,73	0,96		3,13		
PSI	<b>Problemas comportamentais</b>	Não	29/593	4,9	ref		0,10		
		Sim	20/261	7,7	1,66	0,92		3,01	

**APÊNDICE 4:** Remissão de sintomas de asma segundo principais variáveis associadas (N=352)

		REMISSÃO DE SINTOMAS						
FATORES ASSOCIADOS		n/N	%	OR	95% CI		Valor de p	
SOCIO-ECONOMICOS	Bolsa família	Não	136/162	84,0	<i>ref</i>			
		Sim	143/190	75,3	0,59	0,34	1,00	0,05
	Pavimentação (infância)	Sim	123/162	75,9	<i>ref</i>			
		Não	156/190	82,1	1,47	0,87	2,50	0,15
	Mofo (dentro da casa)	Não	53/60	88,3	<i>ref</i>			
		Sim	226/292	77,4	0,44	0,19	1,01	0,05
Rinite	Não	175/208	84,1	<i>ref</i>				
	Sim	104/144	72,2	0,47	0,28	0,81	<b>0,006</b>	
	<0.70	150/183	82,0	<i>ref</i>				
Atopia (IgE)	>0.70	119/154	77,3	0,71	0,41	1,23	<b>0,17</b>	
	Atopia (SPT)	Negativo	190/227	83,7	<i>ref</i>			
		Positivo	85/118	72,0	<b>0.47</b>	<b>0.27</b>	<b>0.81</b>	<b>0,01</b>
Asma materna	Não	247/305	81,0	<i>ref</i>				
	Sim	32/47	68,1	0,47	0,23	0,93	<b>0,03</b>	
Asma parental	Não	228/279	81,7	<i>ref</i>				
	Sim	51/73	69,9	0,50	0,27	0,90	<b>0,02</b>	
Rinite materna	Não	198/241	82,2	<i>ref</i>				
	Sim	81/111	73,0	0,57	0,33	0,98	<b>0,041</b>	
Rinite parental	Não	171/209	81,8	<i>ref</i>				
	Sim	108/143	75,5	0,67	0,40	1,13	0,13	
Eczema materno	Não	264/330	80,0	<i>ref</i>				
	Sim	15/22	68,2	0,51	0,20	1,34	0,17	
Eczema parental	Não	262/326	80,4	<i>ref</i>				
	Sim	17/26	65,4	0,44	0,18	1,06	0,067	
Alergia na mãe	Não	176/213	82,6	<i>ref</i>				
	1 alergia	79/102	77,5	0,70	0,39	1,26	0,23	
	2 ou mais	24/37	64,9	0,36	0,16	0,78	<b>0,010</b>	
INFEÇÕES NA INFÂNCIA	Trichuris	Não	240/304	79,0	<i>ref</i>			
		Sim (<=média)	20/23	87,0	1,71	0,49	5,96	0,40
		Sim (>média)	19/25	76,0	0,75	0,28	1,99	0,56
Hepatite A	Não	239/298	80,2	<i>ref</i>				
	Sim	40/54	74,1	0,68	0,35	1,35	0,27	
Herpes zoster	Não	161/193	83,4	<i>ref</i>				
	Sim	118/159	74,2	0,52	0,30	0,89	<b>0,016</b>	
Severidade dos sintomas	Não	176/211	83,4	<i>ref</i>				
	Sim	103/141	73,1	0,55	0,32	0,92	<b>0,023</b>	
PSI	Problemas comportamentais	Não	170/201	84,6	<i>ref</i>			
		Sim	109/151	72,2	0,46	0,27	0,78	<b>0,004</b>

**ARTIGO 3:**

O PAPEL DOS MARCADORES IMUNOLÓGICOS E DE ALERGIA NA RELAÇÃO  
ENTRE VIOLÊNCIA COMUNITÁRIA, SINTOMAS INTERNALIZANTES E ASMA  
EM ADOLESCENTES



### ARTIGO 3: O PAPEL DOS MARCADORES IMUNOLÓGICOS E DE ALERGIA NA RELAÇÃO ENTRE VIOLÊNCIA COMUNITÁRIA, SINTOMAS INTERNALIZANTES E ASMA EM ADOLESCENTES

#### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Embora os sintomas de internalização (ansiedade e depressão) sejam a comorbidade mais comum associada à asma, os mecanismos através dos quais essa relação se estabelece permanecem controversos. Além disso, sugere-se que esses fenômenos ocorrem em conjunto por compartilharem exposições de fonte comum, particularmente estressores ambientais, como a violência comunitária. **OBJETIVO:** investigar os potenciais mecanismos imunológicos e de alergia na relação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e asma em adolescentes. **METODOLOGIA:** Foram investigados 981 adolescentes que apresentavam informações sociodemográficas, psicossociais e sobre marcadores imunológicos e de alergia durante a infância. Foi realizada análise de caminhos (*path analysis*) para investigar as relações diretas e mediadas, utilizando máxima verossimilhança para estimar as medidas de associação. **RESULTADOS:** A prevalência de sintomas de asma foi de 10,2%, sendo maior entre os adolescentes mais jovens (OR:0,52; IC95%:0,32-0,85), atópicos, com perfil imunológico responsivo (OR:1,98; IC95%:1,10-3,59), expostos à violência comunitária (OR:1,55; IC95%:1,00-2,55), e que apresentavam problemas internalizantes na infância (OR:1,86; IC95%:1,14-2,90). A análise de caminhos revelou que a relação entre internalização e asma não foi mediada por marcadores imunológicos ( $p=0,105$ ) nem de alergia ( $p=0,319$ ). **CONCLUSÃO:** O efeito dos problemas internalizantes na ocorrência de sintomas de asma não ocorre através de um mecanismo imunológico, ou via marcadores de alergia, nem é explicado pela exposição comum à violência comunitária. Reforça-se a necessidade de implementação de estratégias para redução da violência e promoção de saúde mental, assim como de estudos sobre modelos alternativos para investigação dos mecanismos envolvidos na relação entre fatores psicossociais e asma.

**PALAVRAS-CHAVE:** Asma; Alergia; Internalização; violência comunitária; path analysis.

## THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL AND ALLERGY MARKERS IN THE RELATIONSHIP BETWEEN COMMUNITY VIOLENCE, INTERNALIZATION AND ASTHMA IN ADOLESCENTS

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Although internalizing symptoms (anxiety and depression) are the most common comorbidities associated with asthma, the mechanisms by which this relationship is established remain controversial. Furthermore, recent research suggests that these phenomena occur together due to common exposures, particularly environmental stressors, such as community violence. **OBJECTIVE:** to investigate potential immunological and allergy related mechanisms in the relationship between community violence, internalizing problems and asthma in adolescents. **METHODS:** 981 adolescents with data on sociodemographic, psychosocial and immunological and allergy markers during childhood were investigated. Path analysis was performed to investigate direct and indirect relationships, using maximum likelihood to estimate association measures. **RESULTS:** The prevalence of asthma symptoms was 10.2%, and it was higher among younger adolescents (OR: 0.52, 95% CI: 0.32-0.85), atopic, with a responsive immune profile (OR: 1.98, 95% CI: 1.10-3.59), exposed to community violence (OR: 1.55, 95%CI: 1.00-2.55), and who presented internalizing problems in childhood (OR: 1.86, 95%CI: 1.14-2.90). Path analysis revealed that the relationship between internalization and asthma was not mediated by immunological markers ( $p=0.105$ ) or allergy ( $p=0.319$ ). **CONCLUSION:** The effect of internalization on asthma symptoms does not occur through an immunological mechanism, or via allergy markers, nor is it explained by common exposure to community violence. Our results reinforce the need to implement strategies to reduce violence and promote mental health, as well as studies on alternative models to investigate the mechanisms involved in the relationship between psychosocial factors and asthma.

**KEY WORDS:** Asthma; Allergy; Internalization; community violence; path analysis.

## INTRODUÇÃO

Asma e problemas psicológicos são morbidades complexas, de etiologia indefinida e altamente prevalentes em todo o mundo, particularmente na América Latina (COOPER; RODRIGUES; BARRETO, 2012; DOS SANTOS et al., 2016; FEITOSA et al., 2011; KATHLEEN RIES MERIKANGAS; NAKAMURA; C. KESSLER, 2009; MERIKANGAS et al., 2011; TANDON, CARDELI, 2009) . Além disso, esses dois fenômenos frequentemente ocorrem em conjunto, sendo os sintomas de depressão e ansiedade a comorbidade mais frequentemente associada à asma em crianças e adolescentes (MRAZEK, 2003; RICHARDSON et al., 2009). Os sintomas de ansiedade e depressão são ambos caracterizados por um conjunto de manifestações internas de desconforto emocional e conhecidos como alterações/problemas/desordens internalizantes (MERIKANGAS et al., 2003).

Apesar das elevadas frequências de comorbidade entre asma e sintomas internalizantes, a direção da causalidade permanece controversa, particularmente pela ausência de consenso sobre os mecanismos biológicos envolvidos (CHIDA; HAMER; STEPTOE, 2008; WRIGHT; RODRIGUEZ; COHEN, 1998). As hipóteses mais recentes podem ser organizadas em três grandes grupos: (1) os sintomas internalizantes são uma consequência da convivência crônica com os sintomas de asma e suas limitações associadas; (2) os sintomas internalizantes associam-se etiológicamente aos sintomas de asma via mecanismos biológicos; (3) os dois fenômenos emergem em conjunto por compartilharem exposições comuns (OPOLSKI; WILSON, 2005; VAN LIESHOUT; BIENENSTOCK; MACQUEEN, 2009). É válido ressaltar que, independente da direção dessa associação, a ocorrência conjunta desses dois fenômenos resulta em prejuízos para o curso da asma (RICHARDSON et al., 2009; WEIL et al., 1999), implicando em pior prognóstico e pior qualidade de vida (OPOLSKI; WILSON, 2005; SHANAHAN et al., 2013), independente da etapa do desenvolvimento em que os sintomas se manifestam (CONNOLLY; YOHANNES, 2016; FEITOSA et al., 2016).

No entanto, embora observe-se um aumento nos sintomas de depressão, ansiedade e outros problemas psicológicos em indivíduos asmáticos (AHMADIAFSHAR et al., 2016; ALATI et al., 2005; GENTILE, 2008), algumas evidências longitudinais sugerem que os problemas internalizantes precedem o surgimento dos sintomas de asma (CALAM et al., 2005; STEVENSON, 2003) .

Especificamente sobre a plausibilidade dos mecanismos biológicos, argumenta-se que os problemas internalizantes desencadeiam desregulações emocionais em períodos críticos do desenvolvimento infantil, induzindo alterações funcionais na homeostase neuro-imunológica, que promoverão um desequilíbrio no eixo HPA (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal), conduzindo a uma polarização do sistema imunológico para um fenótipo Th2, que é caracterizado pelas respostas pró-alérgicas, com produção de IgE (Imunoglobulina E) e de células inflamatórias associadas aos sintomas de asma (WRIGHT, 2004; CHEN, 2003).

Trabalhos em diversas vertentes têm reportado maior expressão de alergias mediadas por IgE em indivíduos com sintomas de depressão e ansiedade (BELL et al., 1991; TIMONEN et al., 2003). As evidências sobre os níveis séricos de IgE são contraditórias, com resultados sugerindo um aumento dos níveis de IgE em crianças experienciando situações de estresse crônico (WRIGHT et al., 2004a), enquanto outros achados sugerem que os sintomas de depressão não estiveram associados aos níveis de IgE (KLOKK; GÖTESTAM; MYKLETUN, 2007). Associações entre sintomas de ansiedade e resultados de testes cutâneos foram reportadas em jovens com rinite (HEFFNER et al., 2014). No entanto, a literatura sobre o tema é escassa, e a variabilidade entre os estudos não permite ainda o estabelecimento de um consenso sobre essa relação.

A expressão de citocinas pró-inflamatórias têm sido associada na fisiopatologia da depressão, particularmente em adultos (MILLS et al., 2013). Embora esse aspecto não seja extensivamente investigado, um estudo revelou uma maior expressão de citocinas associadas à resposta imunológica do tipo Th2 em pacientes com depressão (PAVON et al., 2006). Especificamente para as associações com asma, Wright e colaboradores (2004) reportaram um aumento significativo nos níveis de citocinas TNF- $\alpha$  diante da exposição ao estresse crônico, com resultados sugerindo uma redução nos níveis IFN- $\gamma$ . Similarmente, crianças

com asma apresentaram maiores níveis das citocinas IL-4, IL-5, IL-13 e IFN- $\gamma$  quando expostas a estresse crônico familiar (MARIN et al., 2009). No entanto, é válido ressaltar que o papel das citocinas pró-inflamatórias na ocorrência de asma é complexo e limitado, uma vez que subsidiam apenas os mecanismos da asma mediada por alergia, sendo esse fenótipo o menos frequente no contexto Latino-americano (BARRETO et al., 2010; SOUZA et al., 2010).

Além disso, embora as evidências apontem para bidirecionalidade da relação entre asma e sintomas internalizantes, com influência mútua entre os fenômenos (CHIDA; HAMER; STEPTOE, 2008), alguns autores defendem que sua elevada co-ocorrência deve-se ao compartilhamento de exposições comuns. Dentre essas exposições, destacam-se os fatores genéticos (CHEN et al., 2016; WAMBOLDT; SCHMITZ; MRAZEK, 1998) e as exposições ambientais, particularmente aquelas relacionadas ao ambiente familiar e ao contexto psicossocial.

Especificamente sobre o contexto psicossocial, a exposição à violência comunitária tem sido apontada como um dos principais problemas de saúde pública na América Latina (BRICEÑO-LEÓN, 2005), com efeitos deletérios diretos, através do aumento nos homicídios e lesões (REICHENHEIM et al., 2011) e indiretos na saúde dos indivíduos, particularmente na saúde mental (FOWLER et al., 2009; MARI; MELLO; FIGUEIRA, 2008; TÓFOLI; ANDRADE; FORTES, 2011).

Adolescentes vivendo em regiões urbanas são desproporcionalmente expostos a maiores níveis de violência comunitária, e apresentam também um maior risco de desenvolverem problemas psicológicos (TAYLOR et al., 2016). Em diferentes contextos urbanos, crianças e adolescentes expostos à violência comunitária apresentaram maior frequência de sintomas internalizantes (COOLEY-QUILLE et al., 2001; GAYLORD-HARDEN; CUNNINGHAM; ZELENCIK, 2011; MARGOLIN; GORDIS, 2000) , assim como de outros problemas psicológicos (AVANCI et al., 2013). Embora seja um fenômeno complexo de difícil mensuração, estudos em diferentes contextos reportaram consistentemente um aumento na ocorrência de sintomas de asma diante da exposição à violência comunitária (ALVES et al., 2012; STERNTHAL et al., 2010; WRIGHT et al., 2004b).

No entanto, investigações recentes utilizando modelos bio-ecológicos sugerem que os sintomas de ansiedade e depressão podem exercer um relevante papel na mediação do efeito dos estressores psicossociais contextuais na ocorrência de asma entre crianças e adolescentes (AL GHRIWATI et al., 2017). Dessa forma, sugere-se que o efeito da violência comunitária sobre os sintomas de asma pode ser mediado através dos problemas internalizantes.

Assim, o presente estudo tem como objetivo investigar a relevância de potenciais mecanismos imunológicos e alérgicos na relação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e asma em uma coorte de adolescentes.

## **METODOLOGIA**

### **DESENHO**

Trata-se de um estudo longitudinal que avalia a ocorrência de asma na adolescência, conforme exposição à violência comunitária e presença de sintomas internalizantes durante a infância. O foco do presente estudo é a avaliação dos possíveis caminhos através dos quais essas relações se estabelecem, investigando o papel dos marcadores imunológicos e de alergia como possíveis mediadores dessas associações. Detalhes sobre a composição da coorte e acompanhamento estão descritos no Artigo 2 da presente tese.

### **AMOSTRA**

A amostra era composta originalmente por 1161 adolescentes de ambos os sexos, que participaram dos dois momentos de coleta do projeto SCAALA. As informações sobre a coorte SCAALA, amostragem e características estão apresentadas no artigo 2 da presente tese. Resumidamente, foram utilizadas as informações oriundas de duas coletas de dados domiciliares, sendo a linha de base em 2005, quando os participantes apresentavam idade entre 4 e 12 anos, com seguimento após 8 anos, em 2013. No entanto, em virtude de perdas relacionadas à coleta das informações imunológicas e de alergia, a amostra final das análises do presente estudo foi composta por 810 indivíduos. Vale ressaltar que não foram identificadas diferenças sistemáticas entre o grupo avaliado e as perdas relacionadas à ausência de dados imunológicos (Apêndice 1).

### **COLETA DE DADOS**

A coleta das exposições e covariáveis foi realizada no ano de 2005, através de entrevistas domiciliares, conduzidas através de aplicação de questionários sociodemográficos e psicossociais, realização de teste cutâneo para alérgenos e coleta de material biológico para avaliação dos marcadores imunológicos e de alergia. A coleta das informações sobre os desfechos (ocorrência de sintomas de

asma; e ocorrência de asma atópica e não-atópica) foi realizada em 2013, também através de visita domiciliar e coleta de material biológico.

## **INSTRUMENTOS E DEFINIÇÕES**

### **Violência comunitária**

Durante a coleta de dados da linha de base, os cuidadores das crianças responderam a um questionário contendo seis perguntas com respostas do tipo Sim/Não sobre a ocorrência de atos violentos na comunidade. As questões referiam-se à vitimização direta e indireta de violência nos últimos 12 meses, incluindo experiência de assalto, conflito entre gangues, assim como conhecer alguém que foi espancado, ferido com arma (branca ou de fogo), ou assassinado na vizinhança. Esses itens foram escolhidos com base em estudos internacionais que investigaram a violência comunitária através de questões semelhantes (WRIGHT et al., 2004b; WRIGHT; STEINBACH, 2001). Além disso, outro estudo anterior identificou uma importante associação entre a percepção de violência com a ocorrência de sintomas de asma na criança (ALVES et al., 2012). Foram considerados expostos aqueles indivíduos que experienciaram pelo menos um ato de violência comunitária nos últimos 12 meses.

### **Sintomas internalizantes**

A presença de sintomas internalizantes foi avaliada através do CBCL (Child Behavior Checklist). As especificidades do instrumento e estratégias de aplicação estão descritas em material anterior (FEITOSA et al., 2011, 2016). Em resumo, o instrumento fornece uma ampla descrição dos fenômenos psicopatológicos da infância e adolescência, através de 118 itens que permitem a identificação de sintomas, organizados em 9 escalas sindrômicas (ACHENBACH; EDELBROCK, 1991). A presença de sintomas internalizantes foi definida por escore padronizado acima de 70 pontos (BORDIN et al., 2013), sendo esse valor definido a partir de estudos de validação que demonstraram boa performance do instrumento na identificação desses problemas (BORDIN; MARI; CAEIRO, 1995).



## Marcadores Imunológicos e de alergia

A presença de alergia foi definida através de duas estratégias distintas: (1) positividade do teste de reação cutânea (SPT – Skin Prick Test). O teste foi realizado no antebraço da criança, através de inoculação de extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, fungo e epitélio de gato e cachorro. Uma solução salina e outra com 10mg/ml de histamina foram utilizadas como controle negativo e positivo, respectivamente. Foram consideradas positivas as reações cutâneas com diâmetro maior que 3mm comparado com o controle negativo (BARRETO et al., 2006). (2) A avaliação da alergia através do IgE (Imunoglobulina E) foi realizada através de investigação da concentração sérica de IgE específico após estimulação por *D pteronyssinus*, *B tropicalis*, *B germanica*, *P americana*, utilizando o Immunocap assay (Phadia Diagnostics AB, Uppsala Sweden). Foram considerados positivos os resultados maiores que 0.70 KU/mL para qualquer um dos alérgenos (FIGUEIREDO et al., 2013).

O perfil imunológico foi definido a partir da combinação dos resultados positivos para presença das citocinas IL-5, IL-13, IL-10 e IFN- $\gamma$ , identificadas através do cultivo de células oriundas da coleta de sangue venoso (BARRETO et al., 2006; FIGUEIREDO et al., 2013). Os perfis foram definidos previamente, através de Análise de Classes Latentes (LCA), sendo considerado irresponsivo o grupo de indivíduos com baixa produção de citocinas. Por outro lado, o grupo nomeado ‘responsivo’ foi composto pelos indivíduos com produção de todas as citocinas, e o grupo ‘intermediário’ caracterizava-se pela produção de IL-10 e IFN- $\gamma$  (citocinas do perfil TH1 e T-Reg), mas com a minoria apresentando IL-5 e IL-13 (citocinas do perfil TH2) (FIGUEIREDO et al., 2013). Para fins de análise, o presente artigo considerou apenas duas categorias de fenótipos imunológicos: não-responsivo e responsivo (categoria composta pelos grupos responsivo e intermediário).

## Presença de sintomas de asma

A presença de sintomas de asma na adolescência foi definida a partir de resposta positiva à questão “*você apresentou sibilo, chiado ou piado no peito nos últimos 12 meses?*”, presente no questionário adaptado do ISAAC e amplamente utilizada em investigações epidemiológicas internacionais para comparação das prevalências de asma em contextos comunitários (MALLOL et al., 2010; PEARCE et al., 2007).

Secundariamente, foram avaliados como desfecho: (1) a remissão dos sintomas de asma (considerando os mesmos critérios adotados no artigo 2 da presente tese); (2) a ocorrência de asma não atópica (caracterizada pela resposta positiva à presença de sintomas de asma sem sensibilização alérgica, segundo marcador IgE); (3) ocorrência de asma atópica (caracterizada pela resposta positiva à presença de sintomas de asma com sensibilização alérgica – IgE>0,70 IU/mL).

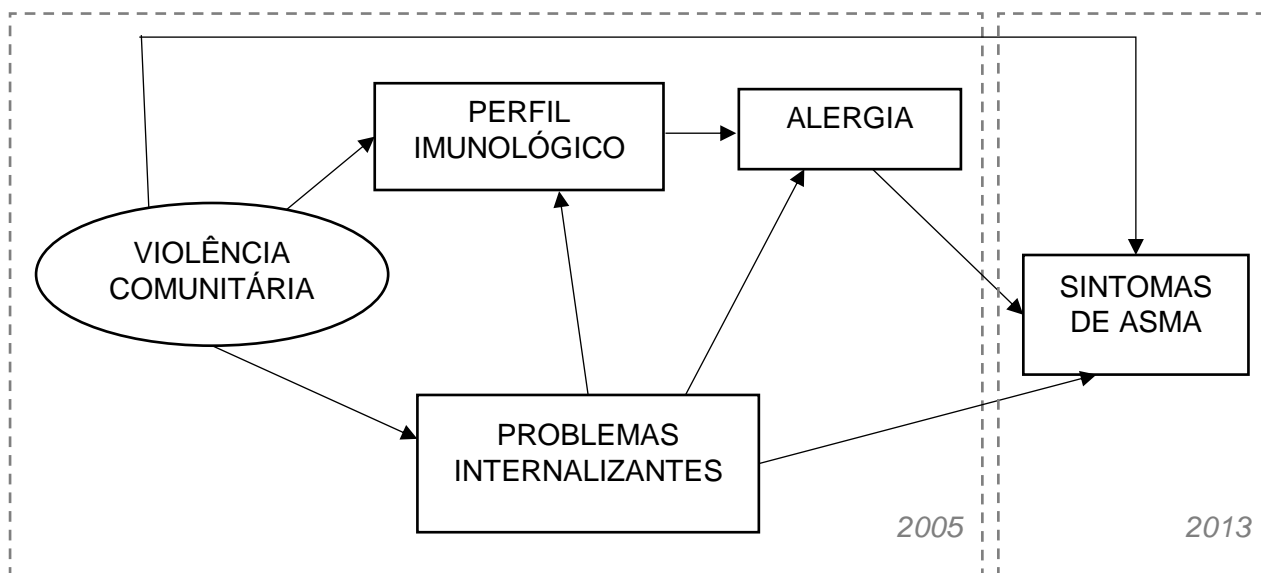
## ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas de todas as variáveis do estudo. Após a análise exploratória, foi conduzida uma investigação da potencial mediação dos marcadores imunológicos e de alergia na relação entre sintomas internalizantes e asma na adolescência. Além disso, a variável violência comunitária foi incluída no modelo e sua relação com asma foi avaliada de forma direta e indireta (mediada pelos sintomas internalizantes e pelos marcadores imunológicos e de alergia). Para tanto, foi utilizado um Modelo Análise de caminhos, ou *Path Analysis*, que é um método flexível e poderoso para estimação dos parâmetros de uma extensa família de modelos lineares generalizados, com grande potencial de aplicação em dados epidemiológicos. Este método permite a avaliação de mecanismos mediadores complexos através da decomposição dos efeitos (BOLLEN, 1987). No entanto, esse tipo de modelo foi inicialmente desenhado para utilização com desfechos contínuos. Apenas recentemente foram desenvolvidas ferramentas que, utilizando a transformação de Yule para aproximar as matrizes de correlação de Pearson, permitem a estimação de Odds Ratios em todas as equações da regressão simultaneamente (KUPEK, 2006).

Utilizando o software M-plus (MUTHÉN; MUTHÉN, 2007) os coeficientes das associações diretas e mediadas foram estimados simultaneamente. A bondade de ajuste do modelo foi avaliada através da análise dos parâmetros CFI (comparative fit index), TLI (Tucker-Lewis index), e RMSEA (root mean square errors of approximation). Os pontos de corte de 0.95 para CFI e 0.08 para RMSEA foram utilizados para considerar um ajuste aceitável do modelo proposto (HOOPER; COUGHLAN; MULLEN, 2008).

Os valores dos coeficientes padronizados (STDYX Standardization, no MPlus) foram reportados indicando a variância absoluta e incremental das variáveis independentes (violência comunitária e sintomas internalizantes) conforme as covariáveis (perfil imunológico e de alergia). As Odds Ratios (ORs) e seus respectivos intervalos de confiança a 95% foram estimados através do método de máxima verossimilhança robusta. As análises finais foram ajustadas por sexo e idade.

**Figura 1:** Modelo preditivo para avaliação da relação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e asma, levando em consideração os marcadores imunológicos e de alergia.



Para fins de análise, o modelo foi avaliado duas vezes, a depender da estratégia utilizada para avaliação de alergia (IgE ou SPT).

## RESULTADOS

Dentre os 810 adolescentes investigados, identificou-se uma prevalência de sintomas de asma (sibilo nos últimos 12 meses) de 10,7% (87 casos). Uma maior frequência de sintomas de asma foi reportada entre os adolescentes com idade entre 12 e 14 anos (13,1%). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes na prevalência de sintomas de asma segundo sexo do adolescente e escolaridade materna ( $p>0,05$ ) (Tabela 1).

A frequência de asma foi maior entre os adolescentes com perfil imunológico responsivo na infância (12,3%;  $p=0,01$ ), entre aqueles com reatividade cutânea positiva (15,5%;  $p=0,004$ ) e entre os atópicos segundo resposta ao IgE específico (13,9%;  $p=0,02$ ). Especificamente para os fatores psicossociais, observa-se também maior frequência de asma entre os adolescentes expostos à violência comunitária na infância (13,1%;  $p=0,025$ ) e entre aqueles que apresentavam sintomas internalizantes (14,3%;  $p=0,01$ ) (Tabela 1).

As análises do modelo de regressão logística multivariada revelam que, mesmo após ajuste por todas as variáveis do estudo, houve uma associação estatisticamente significativa entre a idade e os sintomas de asma, revelando que os adolescentes mais velhos apresentam uma frequência de sintomas de asma 68% menor quando comparados com aqueles com idade entre 12 e 14 anos (OR: 0,32; IC95%: 0,32-0,85). A prevalência de asma foi significativamente maior nos adolescentes com perfil imunológico responsivo (OR:1,98; IC95%: 1,10-3,59), e entre aqueles positivos para os dois marcadores de atopia (SPT – OR:2,03, IC95%:1,27-3,24. IgE – OR: 1,72, IC95%: 1,08-2,72). Da mesma forma, a exposição à violência comunitária na infância e a presença de sintomas internalizantes contribuíram significativamente para o aumento na prevalência de asma na adolescência (OR: 1,70, IC95%: 1,00-2,55 e OR: 1,82, IC95%: 1,14-2,90, respectivamente) (Tabela 2).

**Tabela 1:** Descrição das variáveis investigadas segundo presença de sintomas de asma na adolescência (N=810)

Variáveis	N	%	SINTOMAS DE ASMA NA ADOLESCÊNCIA				Valor de p
			SIM		NÃO		
			n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							
Feminino	388	47,9	43	11,1	345	88,9	0,763
Masculino	422	52,1	44	10,4	378	89,6	
<b>Idade</b>							
12 a 14 anos	472	58,3	62	13,1	410	86,9	0,009
15 a 19 anos	338	41,7	25	7,4	313	92,6	
<b>Escolaridade materna</b>							
Menos de 8 anos de estudo	423	52,2	44	10,4	379	89,6	0,745
8 ou mais anos de estudo	387	47,8	43	11,1	344	88,9	
<b>Perfil imunológico</b>							
Irresponsivo	128	15,8	12	9,4	116	90,6	0,01"
Intermediário	99	12,2	03	3,0	96	97,0	
Responsivo	583	72,0	72	12,3	511	87,6	
<b>Atopia (SPT)</b>							
Positivo	245	30,3	38	15,5	207	84,5	0,004
Negativo	565	69,7	49	8,7	516	91,3	
<b>Atopia (IgE)</b>							
Sim (> 0,70 ku/l )	309	38,2	43	13,9	266	86,1	0,02
Não (<=0,70 ku/l)	501	61,8	44	8,8	457	91,2	
<b>Violência comunitária</b>							
exposto	411	50,7	54	13,1	357	86,9	0,025
não exposto	399	49,3	33	8,3	366	91,7	
<b>Sintomas internalizantes</b>							
presentes	273	33,7	39	14,3	234	85,7	0,01
ausentes	537	66,3	48	8,9	489	91,1	
<b>Total</b>	<b>810</b>	<b>100</b>	<b>87</b>	<b>10,7</b>	<b>723</b>	<b>89,3</b>	

\* *Teste exato de Fisher*

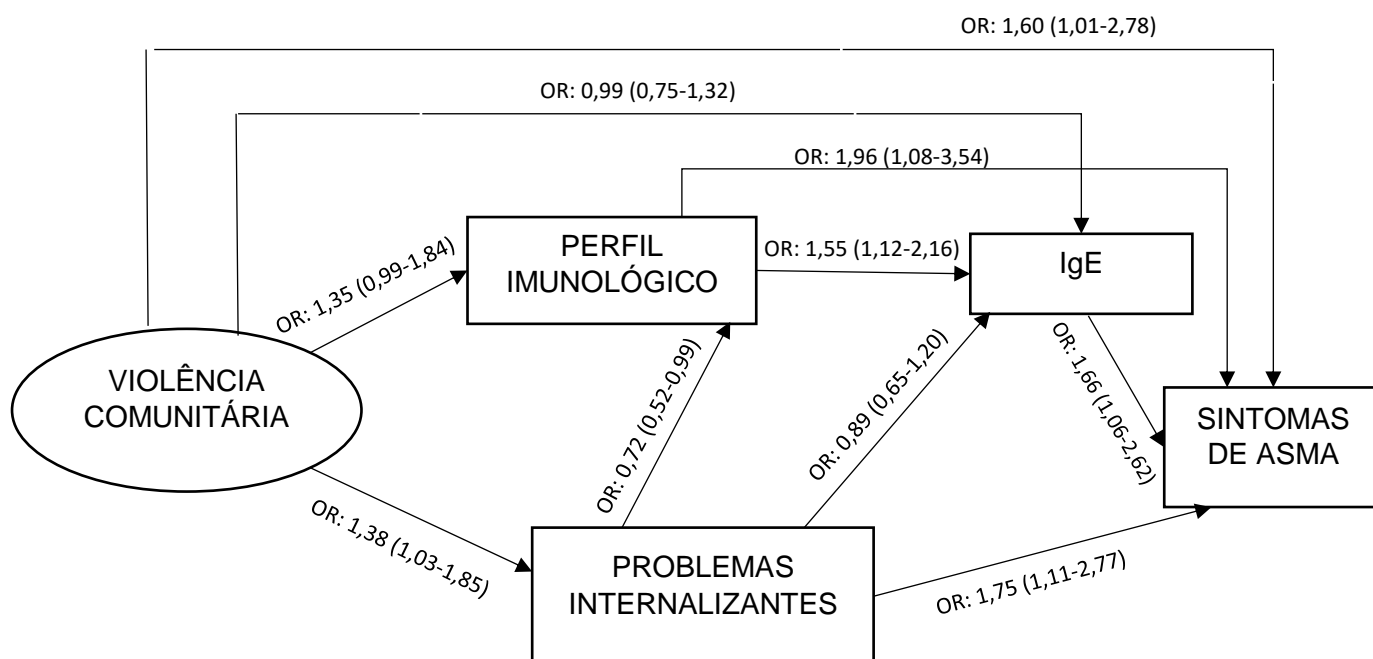
**Tabela 2:** Modelo de regressão logística com estimação dos efeitos diretos das variáveis na ocorrência de asma na adolescência (N: 810)

Variáveis	Presença de sintomas de asma na adolescência					
	OR	IC 95%	OR*	IC 95%	OR*	IC 95%
<b>Sexo</b>	0,97	0,66	1,14	0,84	0,53	1,34
<b>Idade</b>	0,62	0,41	0,93	0,52	0,32	0,85
<b>Escolaridade materna</b>	1,11	0,76	1,63	1,15	0,73	1,82
<b>Perfil imunológico</b>	2,29	1,29	4,06	1,98	1,10	3,59
<b>Atopia (SPT)</b>	1,96	1,32	2,90	2,03	1,27	3,23
<b>Atopia (IgE)</b>	1,51	1,02	2,24	1,71	1,08	2,72
<b>Violência comunitária</b>	1,64	1,09	2,47	1,55	1,00	2,55
<b>Sintomas internalizantes</b>	2,30	1,57	3,38	1,86	1,14	2,90

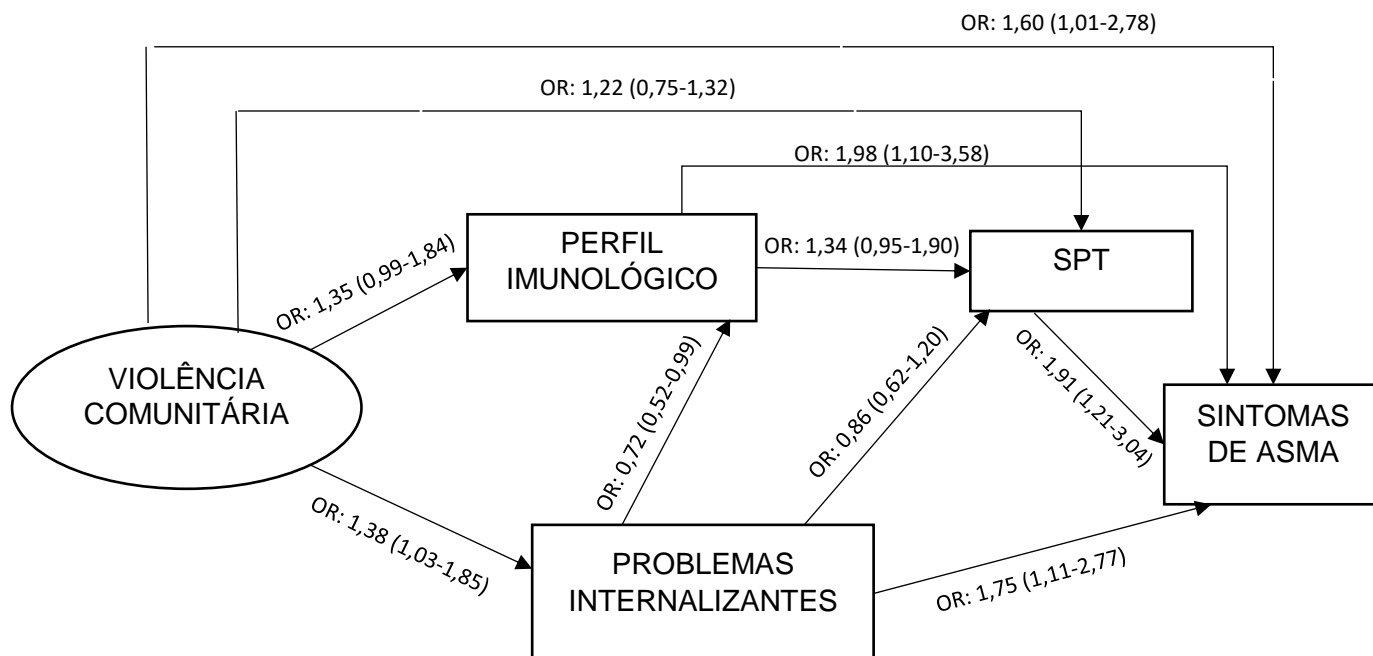
\*Odds Ratio (OR) oriunda de modelo ajustado por todas as outras variáveis do estudo.

Referências: sexo (feminino), idade (inferior a 15 anos), escolaridade (superior a 8 anos de estudo), perfil imunológico (irresponsivo/intermediário), atopia (negativo), violência comunitária (não-expostos) e sintomas internalizantes (ausente).

**Figura 2a:** Análise de caminhos (*path analysis*) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos sintomas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia (definida pelo IgE) na ocorrência de asma na adolescência.



**Figura 2b:** Análise de caminhos (*path analysis*) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos sintomas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia (definida pelo teste cutâneo) na ocorrência de asma na adolescência.



A análise de caminhos revelou que a exposição à violência comunitária esteve positivamente associada à ocorrência de sintomas internalizantes (OR: 1,38; IC95%: 1,03-1,85). Além disso, essa exposição também se associou ao perfil imunológico, embora de forma limiar (OR: 1,35; IC95%: 0,99-1,84) (Figura 2A). No entanto, não houve associação entre a violência comunitária e a alergia, independente da forma de classificação (IgE - OR: 1,96; IC95%: 0,75-1,32; e SPT - OR: 1,22; IC95%: 0,75-3,58) (Figura 2A e 2B).

Embora com intervalo limítrofe, os sintomas internalizantes estiveram negativamente associadas ao perfil imunológico, sendo a frequência de responsivos cerca de 28% menor entre os indivíduos com sintomas de internalização (OR: 0,72; IC95%: 0,52-0,99). (Figuras 2A e 2B).

O perfil imunológico esteve associado apenas à alergia definida por IgE (OR: 1,52; IC95%: 1,12-2,16), mas não à alergia avaliada através de teste cutâneo (OR: 1,91; IC95%: 1,21-3,04).

**Tabela 3:** Estimação dos efeitos indiretos da associação entre violência comunitária, sintomas internalizantes e ocorrência de asma na adolescência (N=810)

Exposição	Caminho (via) até desfecho (asma)	Estimativa*	Valor de p
<b>Violência comunitária</b>	Internalização	0,019	0,097
	Alergia (IgE)	0,000	0,978
	Internalização e alergia (IgE)	0,003	0,198
	Internalização e perfil imunológico	0,021	0,11
	Internalização e perfil imunológico e alergia	0,00	1,00
	Efeito Total indireto	0,040	0,053
	Proporção do efeito mediado	29,4%	0,053
<b>Internalização</b>	Alergia (IgE)	-0,012	0,319
	Perfil imunológico	-0,029	0,105
	Perfil imunológico e alergia (IgE)	0,000	1,00
	Efeito Total indireto	-0,041	0,056
	Proporção do efeito mediado	17,0%	0,06

A análise de caminhos revelou ausência de um modelo indireto completo no qual a violência comunitária ou os sintomas internalizantes são variáveis independentes principais. Observa-se especificamente um forte efeito direto dos sintomas internalizantes na ocorrência de asma ( $p=0,009$ ), sem envolvimento das variáveis imunológicas ou marcadores de alergia ( $p>0,05$ ). No modelo, destaca-se também ausência de efeito total direto da violência comunitária na ocorrência de asma ( $p=0,106$ ), podendo haver alguma associação mediada através dos sintomas internalizantes ( $p=0,097$ ) (Tabela 3). A proporção do efeito da violência comunitária na asma, mediada pelas variáveis do estudo, foi de 28,4%.

Apesar dos marcadores imunológicos e de alergia não atuarem indiretamente na associação entre as variáveis psicossociais e asma, a análise geral indica um possível caminho indireto conectando isoladamente os marcadores imunológicos com a ocorrência de asma via alergia (dados não apresentados).

No que diz respeito às estatísticas de bondade de ajuste do modelo, identifica-se bom ajuste do modelo segundo o parâmetro RMSEA, porém com valores de CFI/TLI abaixo do ponto de corte desejado (Tabela 3).



**Tabela 4:** Dados da bondade de ajuste do modelo

<b>Estatísticas de bondade de ajuste do modelo</b>	<b>Modelo completo</b>
RMSEA	0,086
CFI/TLI	0,803
Chi-quadrado	0,008

As análises com os diferentes fenótipos de asma (atópica e não atópica) revelam que a associação entre os sintomas internalizantes com a asma na adolescência ocorre apenas com o fenótipo não-atópico (OR: 2,26; IC95%: 1,05-4,89) (Figura 3 – Apêndice). A ocorrência de asma não-atópica foi 68% menor nos meninos, quando comparados com as meninas e 62% menor nos adolescentes com idade superior a 15 anos (OR: 0,37; IC95%: 0,15-0,94). Para o fenótipo asmático atópico, os únicos fatores associados foram a presença de alergia na infância - avaliada segundo teste cutâneo (OR: 2,37; IC95%: 1,26-4,47) ou IgE (OR: 3,31; IC95%: 1,71-6,43); e a idade, com os adolescentes mais novos apresentando maior frequência de asma atópica (OR: 0,48; IC95%:0,24-0,97) (Figura 4 – Apêndice).

Apenas os sintomas internalizantes (OR: 0,44; IC95%: 0,24-0,84); e a alergia avaliada pela reatividade cutânea (OR: 0,50; IC95%: 0,27-0,94) estiveram associadas ao desfecho “remissão dos sintomas de asma” (Figura 5 – Apêndice). Não foram identificadas evidências de efeitos indiretos na relação entre as exposições e qualquer um dos desfechos secundários (dados não apresentados).

## DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo longitudinal realizado em área urbana da cidade de Salvador-BA revelam forte influência dos problemas internalizantes na ocorrência de sintomas de asma na adolescência. Essa associação não foi mediada por um mecanismo alérgico ou imunológico, e foi identificada apenas para o fenótipo de asma não-atópica. Além disso, embora a exposição à violência comunitária associe-se isoladamente aos sintomas de asma, seu efeito no desfecho parece ser mediado via sua influência nos problemas internalizantes.

A ausência de um mecanismo imunológico ou alérgico conectando os sintomas internalizantes à asma foi também reportada em outros estudos. O estudo de Klokk e colaboradores (2007) questiona o papel do IgE no mecanismo causal entre os fatores psicológicos e a ocorrência de asma, ao reportar ausência de associação entre os níveis de IgE específico e sintomas de ansiedade/depressão em mulheres (KLOKK; GÖTESTAM; MYKLETUN, 2007). Um estudo animal demonstrou em macacos uma associação positiva entre alterações emocionais com hiperresponsividade das vias aéreas, mas não com atopia (CAPITANIO et al., 2011). Similarmente, dois estudos recentes reportaram maior risco de comorbidade com sintomas de depressão/ansiedade em indivíduos com asma não-atópica, mas não com asma atópica – definida pelo SPT (Skin-Prick Testing) (BADURA et al., 2001; BAHREINIAN et al., 2011). Além disso, em geral, os resultados da coorte SCAALA têm apontado associações mais fortes e mais consistentes entre diversas exposições psicossociais e asma não-atópica (COOPER; RODRIGUES; BARRETO, 2012; FEITOSA et al., 2016; MARQUES DOS SANTOS et al., 2012). Embora não exista um mecanismo proposto para a associação entre sintomas internalizantes, ou outros fatores psicossociais com asma não-atópica, algumas evidências indicam que indivíduos com asma não-atópica são mais vulneráveis a ataques de asma quando vivenciando alterações emocionais abruptas, ou a estresse agudo (KLINNERT, 2003).

Faz-se necessária assim a investigação de outros possíveis mecanismos psicobiológicos que indiquem os caminhos através dos quais a influência dos estados emocionais nos sintomas de asma se estabelece. Mecanismos neurogênicos, ou psicofisiológicos envolvendo o sistema nervoso autônomo e a

resposta colinérgica são raramente investigados (DOUWES; BROOKS; PEARCE, 2011), mas podem ser um caminho alternativo de explicação. Embora as evidências apontem para efeito importante de emoções como tristeza, desesperança e ansiedade nas crises asmáticas (MILLER; WOOD, 1994; RITZ et al., 2010), esses estudos foram conduzidos com pequenas amostras de asmáticos e apontam para uma influência dos estados emocionais no prognóstico e curso da asma, mas não na sua etiologia.

No que diz respeito ao papel dos marcadores imunológicos, embora não tenha sido identificada mediação, nossos resultados sugerem uma associação isolada dos sintomas internalizantes com uma redução na expressão do perfil imunológico responsivo (OR: 0,72, IC95%:0,52-0,99). A literatura sobre a relação entre problemas internalizantes e expressão de citocinas é extremamente escassa e aponta para achados contraditórios, particularmente em adolescentes. Em adultos, recente meta-análise sobre as vias imunológicas na relação entre depressão e asma identificou níveis significativamente maiores de expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-4, IL-6 e TNF-alfa em indivíduos deprimidos (JIANG; QIN; YANG, 2014). No entanto, é possível que adolescentes apresentem um perfil de resposta neurobiológica diferente, apesar da escassez de investigações sobre o tema nessas etapas iniciais do desenvolvimento humano (MILLS et al., 2013). A maior parte desses estudos utilizaram pequenas amostras clínicas, com alguns resultados apontando para um aumento nos níveis de IFN-gama em adolescentes deprimidos (GABBAY et al., 2009), enquanto outros autores apontam para um aumento nos níveis das citocinas IL-2, IL-1beta e IL-10 e não identificam associação com IFN-gama (HENJE BLOM et al., 2012).

Os estudos epidemiológicos sobre a expressão de citocinas associadas a estresse crônico também apontam para resultados contraditórios, com investigações reportando uma redução nos níveis de IFN-gama em crianças de mães cronicamente estressadas (WRIGHT et al., 2004a), enquanto outros achados apontam para um aumento desse marcador em crianças vivendo situações de estresse crônico individual ou familiar (CHEN et al., 2006b; MARIN et al., 2009). Foram também identificadas associações entre níveis elevados de estresse crônico com aumento nos níveis de IL-4, IL-5 (CHEN et al., 2006b; MARIN et al., 2009), IL-

13 e TNF-alfa (WRIGHT et al., 2004a). É válido ressaltar que o presente estudo não identificou associações entre nenhuma das exposições psicossociais e as citocinas isoladamente (dados não apresentados).

Dessa forma, destaca-se que o entendimento do papel das citocinas nos problemas internalizantes na adolescência, assim como da sua posterior influência nos mecanismos associados à asma e alergia, ainda é um campo pouco explorado, que demanda proposições de novos modelos, que levem também em consideração outros fatores que potencialmente afetam essa relação (MILLS et al., 2013).

Embora também não tenha exercido papel mediador da associação entre as exposições psicossociais e asma, o perfil imunológico responsivo associou-se diretamente à atopia, apenas quando definida por IgE, e também à ocorrência de asma na adolescência. Esse achado demanda futuras investigações, tendo em vista que estudo anterior reportou associação entre o perfil responsivo com o aumento na atopia, mas não com os sintomas de asma, independente se atópica ou não-atópica (FIGUEIREDO et al., 2013). No entanto, vale ressaltar que o estudo de Figueiredo e colaboradores utilizou o perfil imunológico como variável latente, e categorizada em três grupos (irresponsivo, responsivo e intermediário).

A associação entre a percepção da violência comunitária e os sintomas internalizantes é corroborada por outros estudos que indicam que um importante efeito da violência nos problemas internalizantes em crianças e adolescentes (CHEN, 2010; GAYLORD-HARDEN; CUNNINGHAM; ZELENCIK, 2011; HELENIAK et al., 2017).

Isoladamente, a exposição à violência comunitária esteve positivamente associada a um aumento na ocorrência de sintomas de asma, resultado semelhante ao apresentado em investigações anteriores (ALVES et al., 2012; STERNTHAL et al., 2010; WRIGHT et al., 2004b). Contudo, a análise de caminhos revelou uma perda desse efeito direto da violência comunitária na ocorrência de sintomas de asma, quando incluída no modelo com todas as variáveis ( $p=0,106$ ). As análises apontam, na verdade, para uma possível via de mediação entre a violência comunitária e os sintomas de asma através dos problemas internalizantes, embora essa associação não tenha sido estatisticamente significativa ( $p=0,097$ ).

Investigações anteriores com modelos envolvendo exposições psicossociais contextuais (como violência, pobreza, e estresse familiar) e sua relação com sintomas de asma revelaram mediação através do estresse crônico e dos sintomas de depressão (AL GHRIWATI et al., 2017; CHEN et al., 2006b), identificando esses fatores como um importante caminho causal para compreensão dos efeitos de determinantes contextuais no adoecimento individual.

É válido ressaltar, no entanto, que a complexidade dos fenômenos investigados e a dificuldade de mensuração dos mesmos são importantes barreiras para o alcance dos resultados aqui reportados. O uso de questionários padronizados para avaliação da presença de sintomas de asma normalmente não é um problema, uma vez que há boa concordância com diagnóstico clínico da doença (PEKKANEN; PEARCE, 1999). Entretanto, em estudos investigando a relação entre alterações psicológicas e asma, a mensuração do desfecho através de questionário pode ser uma fonte potencial de viés, uma vez que essas alterações podem contribuir para uma percepção inadequada dos sintomas relacionados à asma (CHEN et al., 2006a).

No entanto, relações prospectivas entre internalização e medidas mais objetivas de asma foram identificadas em diferentes contextos, independente da estratégia utilizada para mensurar tanto os sintomas de asma quanto os sintomas internalizantes (CALAM et al., 2005; STEVENSON, 2003).

Outra importante limitação do presente estudo relaciona-se ao perfil imunológico e ao grupo de citocinas avaliadas. A comparação com outros grupos de citocinas não foi possível, visto que foram avaliadas apenas algumas citocinas (IL-10, IL-5 e IL-13 e IFN- $\gamma$ ), sendo apenas IL-5 e IL-13 marcadores de resposta pró-inflamatória alérgica. Recomenda-se que investigações futuras sobre os mecanismos imunológicos na relação entre sintomas internalizantes e asma levem em consideração outros grupos de citocinas, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Além disso, recomenda-se a testagem de outros modelos teóricos, preferencialmente com amostras maiores, uma vez que a ausência de efeitos indiretos do presente estudo pode ser devido ao reduzido tamanho amostral, particularmente nas análises com diferentes grupos de referência.

Apesar dessas limitações, o presente estudo acrescenta à literatura atual sobre a asma em diversos aspectos, destacando-se: (1) Abordagem longitudinal da ocorrência de sintomas de asma, sendo todas as exposições oriundas da linha de base, aproximadamente sete anos antes da avaliação do desfecho na adolescência; (2) Demonstra que a relação entre violência e asma é potencialmente mediada pelos sintomas internalizantes; (3) Identifica que a relação entre fatores psicossociais e asma na adolescência não é mediada por marcadores imunológicos ou de alergia; (4) Aponta para a necessidade de investigação de modelos alternativos para melhor compreensão da complexa relação entre os fatores psicossociais e a asma na adolescência.

A identificação dos possíveis mecanismos envolvidos na relação entre estressores psicossociais contextuais, fatores psicológicos e asma pode contribuir significativamente para uma melhor compreensão da doença, assim como para formulação de estratégias de prevenção com potencial de reduzir não apenas a morbidade asmática, mas também de melhorar a saúde mental de crianças e adolescentes. Intervenções de caráter comunitário e ligadas à atenção básica têm se mostrado efetivas no sentido de reduzir o impacto da violência nos sintomas internalizantes (GUGLANI et al., 2012), ou em outros problemas de saúde associados (ATIENZO; BAXTER; KALTENTHALER, 2017).

## **CONCLUSÕES**

Os achados dessa investigação longitudinal revelam forte associação direta entre os problemas internalizantes na infância e ocorrência de sintomas de asma na adolescência, com ausência de um mecanismo imunológico subsidiando essa relação. Identificou-se também que o efeito da violência comunitária sobre a asma é potencialmente mediado via os sintomas internalizantes. Reforça-se a necessidade de implementação de estratégias para redução da violência e promoção de saúde mental em crianças e adolescentes, assim como de estudos sobre modelos alternativos para investigação dos mecanismos envolvidos na relação entre fatores psicossociais e asma.

## REFERÊNCIAS

- ACHENBACH, T. M.; EDELBROCK, C. Child behavior checklist. **Burlington (Vt)**, v. 7, 1991.
- AHMADIAFSHAR, A. et al. The High Prevalence of Depression Among Adolescents With Asthma in Iran. **Psychosomatic Medicine**, v. 78, n. 1, p. 113–114, jan. 2016.
- AL GHRIWATI, N. et al. Family Functioning and Child Asthma Severity: A Bio-Behavioral Approach. **Families, Systems and Health**, 2017.
- ALATI, R. et al. Asthma and Internalizing Behavior Problems in Adolescence: A Longitudinal Study. **Psychosomatic Medicine**, v. 67, n. 3, p. 462–470, maio 2005.
- ALVES, G. DA C. et al. Community violence and childhood asthma prevalence in peripheral neighborhoods in Salvador, Bahia State, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 28, n. 1, p. 86–94, jan. 2012.
- ATIENZO, E. E.; BAXTER, S. K.; KALTENTHALER, E. Interventions to prevent youth violence in Latin America: a systematic review. **International Journal of Public Health**, v. 62, n. 1, p. 15–29, 2017.
- AVANCI, J. Q. et al. Violência comunitária e transtorno de estresse pós-traumático em crianças e adolescentes. **Psicologia: Reflexão e Crítica (UFRGS. Impresso)**, v. 26, p. 443–450, 2013.
- BADURA, K. et al. [Anxiety and depression in bronchial asthma]. **Psychiatria polska**, v. 35, n. 5, p. 755–762, 2001.
- BAHREINIAN, S. et al. Depression is more common in girls with nonatopic asthma. **Chest**, v. 140, n. 5, p. 1138–1145, nov. 2011.
- BARRETO, M. L. et al. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children : background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil ( Salvador-SCAALA study ). **BMC pulmonary medicine**, v. 6, n. 5, 2006.
- BARRETO, M. L. et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 167, 1 dez. 2010.
- BELL, I. R. et al. Depression and Allergies: Survey of a Nonclinical Population. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 55, n. 1, p. 24–31, 1991.
- BOLLEN, K. A. Total, direct, and indirect effects in structural equation models. **Sociological methodology**, p. 37–69, 1987.
- BORDIN, I. A et al. Child Behavior Checklist (CBCL), Youth Self-Report (YSR) and Teacher's Report Form (TRF): an overview of the development of the original and Brazilian versions. **Cadernos de saúde pública**, v. 29, n. 1, p. 13–28, 2013.
- BORDIN, I. A.; MARI, J. J.; CAEIRO, M. F. Validação da versão brasileira do " Child Behavior Checklist" (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): dados preliminares. **Rev ABPAPAL**, p. 55–66, 1995.
- BRICEÑO-LEÓN, R. Urban violence and public health in Latin America : a sociological explanatory framework. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1629–1648, 2005.
- CALAM, R. et al. Behavior Problems Antecedes the Development of Wheeze in Childhood. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 4, p. 323–327,

15 fev. 2005.

CAPITANIO, J. P. et al. Behavioral inhibition is associated with airway hyperresponsiveness but not atopy in a monkey model of asthma. **Psychosomatic medicine**, v. 73, n. 4, p. 288–294, maio 2011.

CHEN, E. et al. Symptom perception in childhood asthma: The role of anxiety and asthma severity. **Health Psychology**, v. 25, n. 3, p. 389–395, 2006a.

CHEN, E. et al. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: The role of psychological stress. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 5, p. 1014–1020, maio 2006b.

CHEN, R. et al. Expression of Serotonin Receptor and Transporter Related Genes of CD4+ T Lymphocytes in Patients with Asthma and Depression. **Journal of Sichuan University. Medical science edition**, v. 47, n. 2, p. 222–226, mar. 2016.

CHEN, W. Y. Exposure to community violence and adolescents' internalizing behaviors among African American and Asian American adolescents. **Journal of Youth and Adolescence**, v. 39, n. 4, p. 403–413, 2010.

CHIDA, Y.; HAMER, M.; STEPTOE, A. A Bidirectional Relationship Between Psychosocial Factors and Atopic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 70, n. 1, p. 102–116, jan. 2008.

CONNOLLY, M. J.; YOHANNES, A. M. The impact of depression in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. **Maturitas**, v. 92, p. 9–14, out. 2016.

COOLEY-QUILLE, M. et al. Emotional and Behavioral Impact of Exposure to Community Violence in Inner-City Adolescents. [http://dx.doi.org/10.1207/S15374424JCCP3002\\_7](http://dx.doi.org/10.1207/S15374424JCCP3002_7), v. 30, n. 1, p. 199–206, 2001.

COOPER, P. J.; RODRIGUES, L. C.; BARRETO, M. L. Influence of poverty and infection on asthma in Latin America. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 12, n. 2, p. 171–8, 2012.

DOS SANTOS, L. M. et al. Prevalence of behavior problems and associated factors in preschool children from the city of Salvador, state of Bahia, Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 38, n. 1, p. 46–52, 2016.

DOUWES, J.; BROOKS, C.; PEARCE, N. Asthma nervosa : old concept , new insights. **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 5, p. 986–990, 2011.

FEITOSA, C. A. et al. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 71, n. 3, p. 160–165, set. 2011.

FEITOSA, C. A. et al. The effect of internalization and other psychologic factors on the remission and severity of wheeze in children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 4, p. 398–403, jun. 2016.

FIGUEIREDO, C. A. et al. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: New evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 4, p. 1064–1069, 2013.

FOWLER, P. J. et al. Community violence: A meta-analysis on the effect of exposure and mental health outcomes of children and adolescents. **Development and Psychopathology**, v. 21, n. 1, p. 227–259, 2009.

GABBAY, V. et al. A preliminary study of cytokines in suicidal and nonsuicidal adolescents



- with major depression. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 19, n. 4, p. 423–430, ago. 2009.
- GAYLORD-HARDEN, N. K.; CUNNINGHAM, J. A.; ZELENCIK, B. Effects of exposure to community violence on internalizing symptoms: Does desensitization to violence occur in African American youth? **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 39, n. 5, p. 711–719, 2011.
- GENTILE, D. Link Between Childhood Asthma and Mental Health Conditions. **Journal of Asthma**, v. 45, n. sup1, p. 37–40, 1 jan. 2008.
- GUGLANI, L. et al. Effect of depressive symptoms on asthma intervention in urban teens. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 109, n. 4, p. 237–242, 2012.
- HEFFNER, K. L. et al. Stress and Anxiety Effects on Positive Skin Test Responses in Young Adults with Allergic Rhinitis Kathi. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 113, n. 1, p. 13–18, 2014.
- HELENIAK, C. et al. Disruptions in Emotion Regulation as a Mechanism Linking Community Violence Exposure to Adolescent Internalizing Problems. **Journal of research on adolescence : the official journal of the Society for Research on Adolescence**, jun. 2017.
- HENJE BLOM, E. et al. Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs. **Journal of affective disorders**, v. 136, n. 3, p. 716–723, fev. 2012.
- HOOPER, D.; COUGHLAN, J.; MULLEN, M. Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. **Articles**, p. 2, 2008.
- JIANG, M.; QIN, P.; YANG, X. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis. **Journal of affective disorders**, v. 166, p. 22–29, set. 2014.
- KATHLEEN RIES MERIKANGAS; NAKAMURA, E. F.; C. KESSLER, R. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 7–20, 2009.
- KLINNERT, M. D. Evaluating the effects of stress on asthma: a paradoxical challenge. **European Respiratory Journal**, v. 22, p. 574–575, 2003.
- KLOKK, M.; GÖTESTAM, K. G.; MYKLETUN, A. There are no association between IgE levels and symptoms of anxiety and depression in the adult female general population. The Hordaland Health Study (HUSK). **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 410–417, 2007.
- KUPEK, E. Beyond logistic regression: Structural equations modelling for binary variables and its application to investigating unobserved confounders. **BMC Medical Research Methodology**, v. 6, p. 1–10, 2006.
- MALLOL, J. et al. Regional Variation in Asthma Symptom Prevalence in Latin American Children. **Journal of Asthma**, v. 47, n. 6, p. 644–650, 1 ago. 2010.
- MARGOLIN, G.; GORDIS, E. B. THE EFFECTS OF FAMILY AND COMMUNITY VIOLENCE ON CHILDREN. **Annu. Rev. Psychol**, v. 51, p. 445–479, 2000.
- MARI, J. D. J.; MELLO, M. F. DE; FIGUEIRA, I. The impact of urban violence on mental health. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 30, n. 3, p. 183–184, 2008.
- MARIN, T. J. et al. Double-exposure to acute stress and chronic family stress is

associated with immune changes in children with asthma. **Psychosom Med**, v. 71, n. 4, p. 378–84, 2009.

MARQUES DOS SANTOS, L. et al. Maternal mental health and social support: effect on childhood atopic and non-atopic asthma symptoms. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 11, p. 1011–1016, nov. 2012.

MERIKANGAS, K. et al. Lifetime Prevalence of Mental Disorders in US Adolescents: Results from the National Comorbidity Study-Adolescent Supplement. **Journal of the American Academy Children Adolescent Psychiatry**, v. 49, n. 10, p. 980–989, 2011.

MERIKANGAS, K. R. et al. Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: the Zurich Cohort Study. **Archives of general psychiatry**, v. 60, n. 10, p. 993–1000, 2003.

MILLER, B. D.; WOOD, B. L. Psychophysiologic reactivity in asthmatic children: a cholinergically mediated confluence of pathways. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 33, n. 9, p. 1236–1245, 1994.

MILLS, N. T. et al. Research Review : The role of cytokines in depression in adolescents : a systematic review. 2013.

MRAZEK, D. A. Psychiatric symptoms in patients with asthma causality, comorbidity, or shared genetic etiology. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 12, n. 3, p. 459–471, 2003.

MUTHÉN, L. K.; MUTHÉN, B. O. Mplus. **Statistical analysis with latent variables. Version**, v. 3, 2007.

OPOLSKI, M.; WILSON, I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. **Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH**, v. 1, p. 18, 2005.

PAVON, L. et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. **Journal of neuroimmunology**, v. 172, n. 1–2, p. 156–165, mar. 2006.

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 758–766, 2007.

PEKKANEN, J.; PEARCE, N. Defining asthma in epidemiological studies. **The European respiratory journal**, v. 14, n. 4, p. 951–957, out. 1999.

REICHENHEIM, M. E. et al. Violence and injuries in Brazil: the effect, progress made, and challenges ahead. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1962–1975, 2011.

RICHARDSON, L. P. et al. The effect of comorbid anxiety and depressive disorders on health care utilization and costs among adolescents with asthma. **General hospital psychiatry**, v. 30, n. 5, p. 398–406, 2009.

RITZ, T. et al. Airway response to emotional stimuli in asthma: the role of the cholinergic pathway. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 108, n. 6, p. 1542–9, 2010.

SHANAHAN, L. et al. Children with Both Asthma and Depression Are at Risk for Heightened Inflammation. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 5, p. 1443–1447, nov. 2013.

SOUZA, S. et al. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.

STERNTHAL, M. J. et al. Community violence and urban childhood asthma: a multilevel analysis. **Eur Respir J**, v. 36, n. 6, p. 1400–1409, 2010.

STEVENSON, J. Relationship between behavior and asthma in children with atopic dermatitis. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 6, p. 971–5, 2003.

TANDON, CARDELI, L. Internalizing disorders in early childhood: A review of depressive and anxiety disorders. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 18, n. 3, p. 593–610, 2009.

TAYLOR, J. J. et al. Exposure to Community Violence and the Trajectories of Internalizing Problems and Externalizing Problems in a Sample of Low-Income Urban Youth. **Association for Behavioral and Cognitive Therapies 46rd Annual Convention**, v. 4416, n. August, p. 1–15, 2016.

TIMONEN, M. et al. Atopy and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. **Molecular Psychiatry**, v. 8, n. 8, p. 738–744, 2003.

TÓFOLI, L. F.; ANDRADE, L. H.; FORTES, S. Somatização na América Latina : uma revisão sobre a classificação de transtornos somatoformes , síndromes funcionais e sintomas sem explicação médica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. s1, p. s59–s69, 2011.

VAN LIESHOUT, R. J.; BIENENSTOCK, J.; MACQUEEN, G. M. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, n. 2, p. 187–195, 2009.

WAMBOLDT, M. Z.; SCHMITZ, S.; MRAZEK, D. Genetic association between atopy and behavioral symptoms in middle childhood. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 39, n. 7, p. 1007–16, 1998.

WEIL, C. M. et al. The Relationship Between Psychosocial Factors and Asthma Morbidity in Inner-City Children With Asthma. **Pediatrics**, v. 104, n. 6, p. 1274 LP-1280, 1 dez. 1999.

WRIGHT, R. J. et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 6, p. 1051–1057, 2004a.

WRIGHT, R. J. et al. Community Violence and Asthma Morbidity: The Inner-City Asthma Study. **American Journal of Public Health**, v. 94, n. 4, p. 625–632, 2004b.

WRIGHT, R. J.; RODRIGUEZ, M.; COHEN, S. Review of psychosocial stress and asthma : an integrated biopsychosocial approach. p. 1066–1074, 1998.

WRIGHT, R. J.; STEINBACH, S. F. Violence: An unrecognized environmental exposure that may contribute to greater asthma morbidity in high risk inner-city populations. **Environmental Health Perspectives**, v. 109, n. 10, p. 1085–1089, 2001.

## APÊNDICES

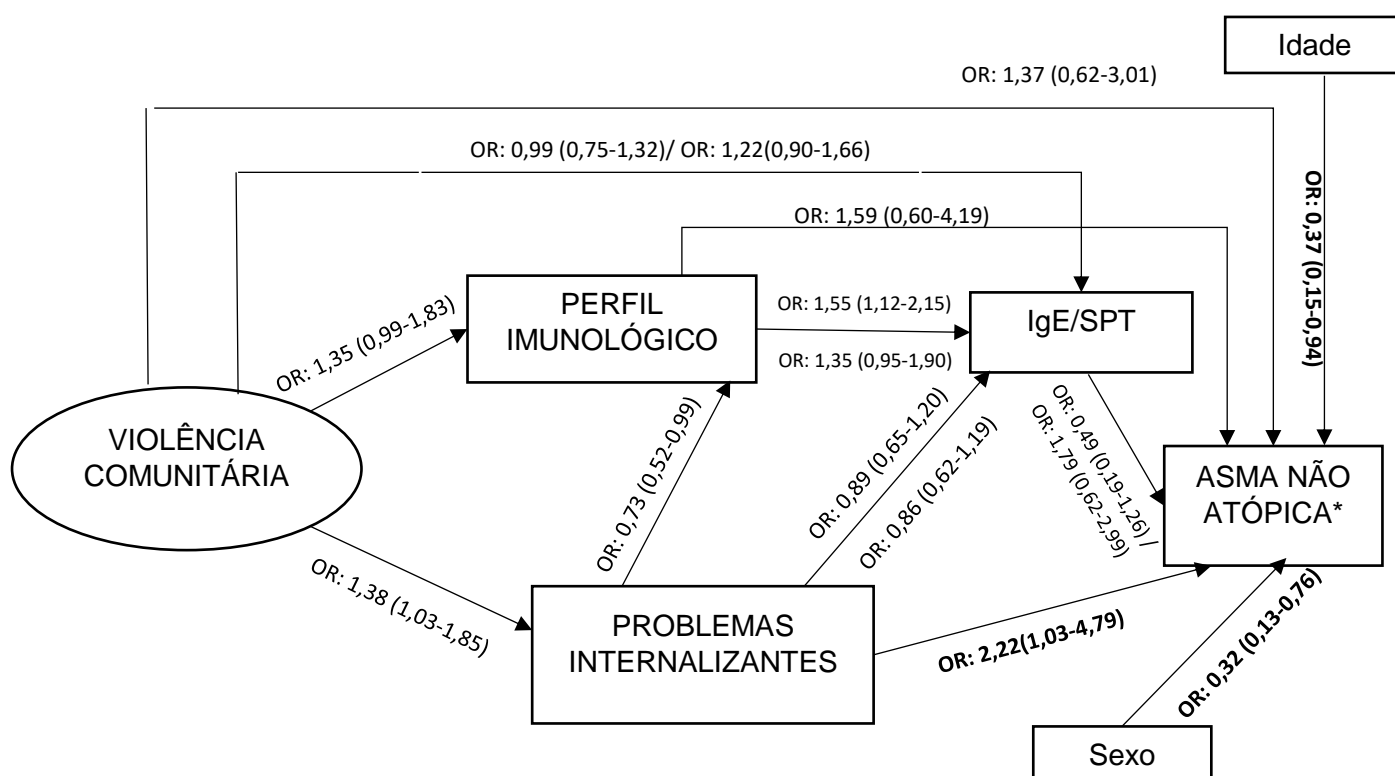
**APÊNDICE 1:** Análise comparativa entre o grupo de participantes incluídos no estudo e as perdas relacionadas à ausência de dados imunológicos (N=1,161)

Características	Grupo				Valor de p*
	Participantes incluídos (N=810)		Perdas (N=351)		
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
Feminino	388	47,9	150	42,7	0,105
Masculino	422	52,1	201	57,3	
<b>Idade</b>					
12 a 14 anos	472	58,3	213	60,7	0,443
15 a 19 anos	338	41,7	138	39,3	
<b>Escolaridade Materna</b>					
Menos de 8 anos de estudo	423	52,2	177	52,8	0,85
8 ou mais anos de estudo	387	47,8	158	47,2	
<b>Sibilos nos últimos 12 meses</b>					
Sim	87	10,7	32	9,1	0,402
Não	723	89,3	319	90,9	
<b>Problemas internalizantes</b>					
Presente	273	33,7	106	30,2	0,242
Ausente	537	66,3	245	69,8	

\**Teste do Chi-quadrado para comparação das proporções entre os grupos.*

**APÊNDICE 2: ANÁLISES COMPLEMENTARES UTILIZANDO OS DESFECHOS “OCORRÊNCIA DE ASMA ATÓPICA”, “OCORRÊNCIA DE ASMA ATÓPICA” E “REMISSÃO DE SINTOMAS DE ASMA”**

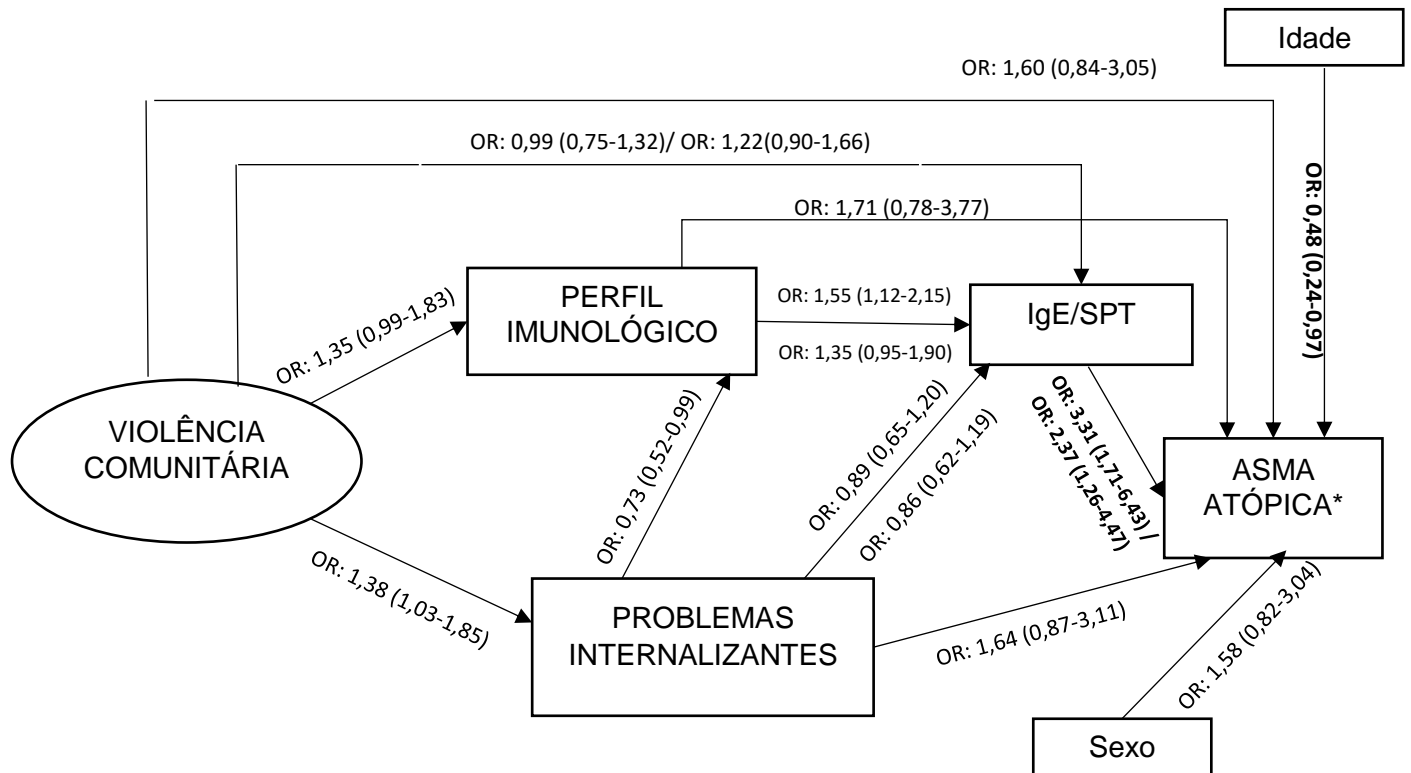
**Figura 3:** Análise de caminhos (*path analysis*) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos sintomas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia na ocorrência de asma não-atópica na adolescência



Associações estatisticamente significantes com asma não-atópica: Sexo (OR: 0,32; IC95%: 0,13-0,76; p:0,01); Idade (OR: 0,37; IC95%: 0,15-0,94; p: 0,036); e Problemas internalizantes na infância (OR: 2,26; IC95%: 1,05-4,89; p: 0,038).

**\*ASMA NÃO ATÓPICA:** Definida pela presença de sibilos nos últimos 12 meses, sem atopia. ORs calculadas utilizando como grupo de referência os indivíduos não asmáticos, não atópicos (N=723).

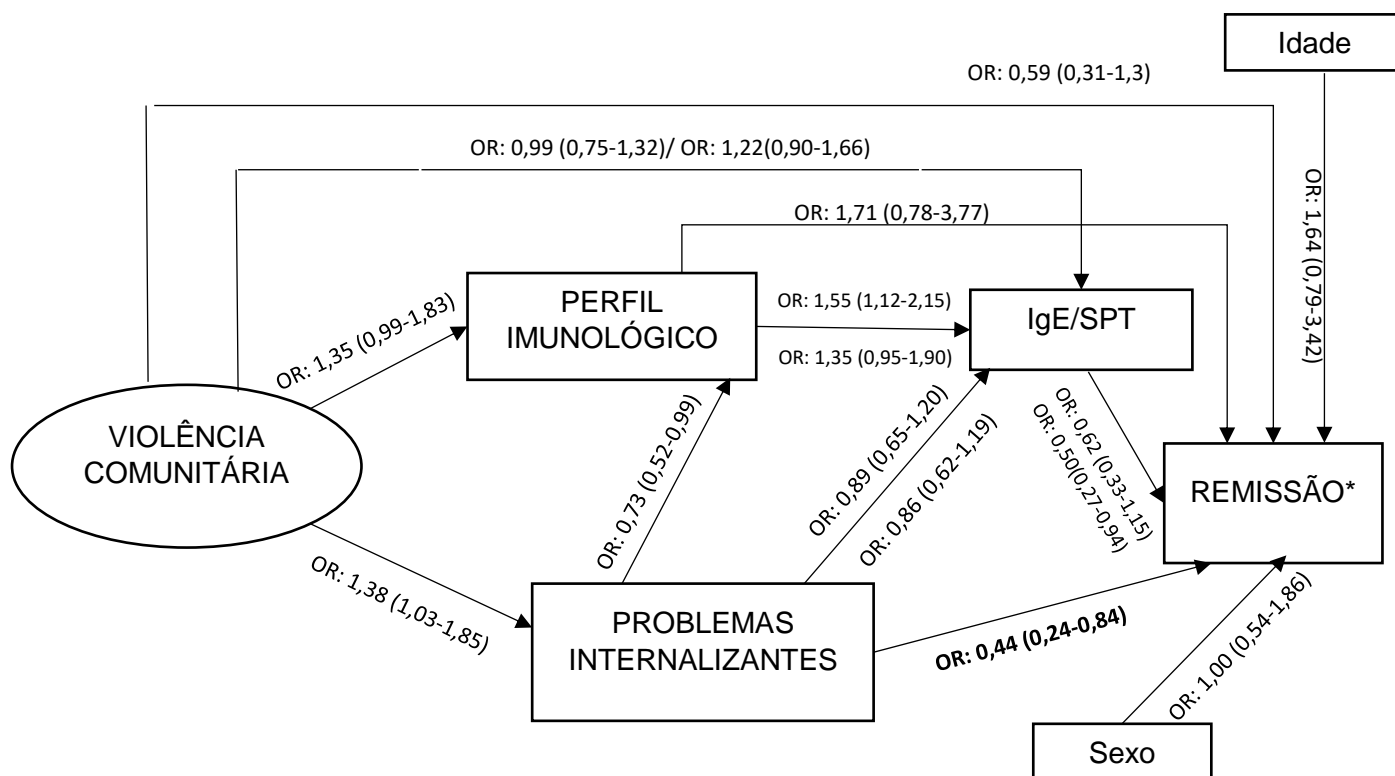
**Figura 4:** Análise de caminhos (*path analysis*) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos sintomas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia na ocorrência de asma atópica na adolescência



Associações estatisticamente significantes com asma atópica: IgE (OR: 3,31; IC95%: 1,71-6,43;  $p < 0,0001$ ); SPT (OR: 2,37; IC95%: 1,26-4,47;  $p: 0,007$ ); e Idade (OR: 0,48; IC95%: 0,24-0,97;  $p: 0,042$ ).

\***ASMA ATÓPICA:** Definida pela presença de sibilos nos últimos 12 meses, com atopia. ORs calculadas utilizando como grupo de referência os indivíduos não asmáticos (N=764).

**Figura 5:** Análise de caminhos (*path analysis*) dos efeitos diretos da violência comunitária, dos sintomas internalizantes, dos marcadores imunológicos e de alergia na remissão dos sintomas de asma da infância à adolescência



*Associações estatisticamente significativas com remissão dos sintomas de asma:* Problemas internalizantes na infância (OR: 0,44; IC95%: 0,24-0,84; p:0,012); e SPT (OR: 0,50; IC95%: 0,27-0,94; p: 0,032).

\* **REMISSÃO:** Definida pela ausência de sibilos no acompanhamento, dentre os adolescentes que reportaram sintomas de asma no baseline. ORs foram calculadas utilizando os casos persistentes como grupo de comparação (N=252).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo sobre a asma na infância e adolescência e seus determinantes têm se constituído como um campo fértil de investigação. A persistência secular de inúmeras lacunas no conhecimento sobre a asma torna esse fenômeno um fascinante objeto de pesquisa. As análises dos resultados da presente tese permitiram o preenchimento de algumas dessas lacunas, mas também apontam para novas perguntas de investigação.

A revisão de literatura sobre os fatores de risco associados à remissão da asma na transição da infância para a adolescência revelou importante variabilidade entre os estudos e ausência de consenso sobre a maioria dos fatores investigados, com exceção dos marcadores clínicos de gravidade e presença de alergia. Destacou-se também a escassez de investigações sobre o papel dos determinantes psicossociais no curso da asma nas etapas iniciais do desenvolvimento humano.

As análises da coorte SCAALA demonstraram que os sintomas internalizantes, particularmente na infância, contribuíram significativamente para um pior curso da asma, reduzindo a sua remissão na passagem para a adolescência, mesmo quando levando em consideração o efeito de potenciais confundidores. As associações com a incidência foram limítrofes, possivelmente por conta do reduzido tamanho amostral. No entanto, mais estudos sobre a incidência de asma na adolescência são necessários para melhor esclarecimento sobre o papel dos fatores psicológicos na sua etiologia.

Nosso modelo revelou que a relação entre internalização e asma não foi mediada por marcadores imunológicos, nem alérgicos. Além disso, identificou-se que a associação entre sintomas internalizantes e asma foi presente apenas para o fenótipo asmático não-atópico, indicando possivelmente que o efeito dos problemas internalizantes na ocorrência de sintomas de asma não ocorre através de um mecanismo imunológico. A relação entre internalização e asma não-atópica tem sido escassamente descrita, sendo os mecanismos propostos até o presente momento úteis apenas para explicar a relação entre as alterações emocionais e a exacerbação da asma, mas não sua etiologia. Faz-se necessário,



portanto, o investimento em estudos sobre modelos alternativos para investigação dos mecanismos envolvidos na relação entre fatores psicossociais e asma. Esse resultado é particularmente relevante, dado que o fenótipo não-atópico é o mais comum na América Latina.

Identificou-se um possível efeito da violência comunitária na ocorrência de sintomas de asma em adolescentes, potencialmente mediado pelos problemas internalizantes.

Os resultados reforçam a necessidade de implementação de estratégias para redução da violência e promoção de saúde mental, visando contribuir não apenas para redução do sofrimento psicológico em adolescentes, mas potencialmente colaborando para um melhor prognóstico da asma nessa etapa do desenvolvimento.

## **ANEXOS**

### **ANEXOS DISPONÍVEIS NA VERSÃO DIGITAL DA PRESENTE TESE:**

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(SCAALA, etapa 1)
2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(SCAALA, etapa 2)
3. QUESTIONÁRIO SCAALA (fatores socioeconômicos e exposições ambientais)
4. CBCL (Child Behavior Checklist)
5. YSR (Youth-Self report)
6. SRQ-20 (Self-Report Questionnaire)
7. Questionário de Violência Comunitária