

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 26/02/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Ana Beatriz Henrique Parenti

**Influência da via de nascimento na composição da
microbiota intestinal e no desenvolvimento de alergias:
Coorte de Lactentes de Botucatu**

**BOTUCATU
2025**

Ana Beatriz Henrique Parenti

**Influência da via de nascimento na composição da
microbiota intestinal e no desenvolvimento de alergias:
Coorte de Lactentes de Botucatu**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências, Área Enfermagem.

Orientadora: Professora Titular Cristina Maria Garcia de Lima Parada

**BOTUCATU
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

P228i

Parenti, Ana Beatriz Henrique

Influência da via de nascimento na composição da microbiota intestinal e no desenvolvimento de alergias: Coorte de Lactentes de Botucatu / Ana Beatriz Henrique Parenti. -- Botucatu, 2025
173 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Cristina Maria Garcia de Lima Parada

1. Cesárea. 2. Alergia. 3. Asma. 4. Rinite. 5. Eczema. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ANA BEATRIZ HENRIQUE PARENTI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 8h, no(a) Central de Aulas - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ANA BEATRIZ HENRIQUE PARENTI, intitulada **Influência da via de nascimento na composição da microbiota intestinal e no desenvolvimento de alergias: coorte de lactentes de Botucatu**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CRISTINA MARIA GARCIA DE LIMA PARADA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Enfermagem / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RAMON ANTÔNIO OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Enfermagem Médico-Cirúrgica / EE/São Paulo - USP, Profa. Dra. ADRIANA VALONGO ZANI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Enfermagem / CCS/Londrina - UEL, Profa. Dra. MARLI TERESINHA CASSAMASSIMO DUARTE (Participação Presencial) do(a) Depto. de Enfermagem / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. CRISTINA MARIA GARCIA DE LIMA PARADA

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha filha Manuela, pela espera e compreensão nos momentos em que estive imersa em mim mesma.

Ao meu esposo Vinicius, por estar sempre ao meu lado, me apoiando e me incentivando a realizar os meus sonhos.

Às crianças do Estudo CLaB e suas mães, que mais uma vez aceitaram abrir suas portas e contribuir com a ciência do país.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*À Professora Titular Cristina Maria Garcia de Lima Parada por aceitar
me conduzir nesta jornada e por ser exemplo.*

*Sou imensamente grata por todo aprendizado, paciência e por todos
os obstáculos que passamos juntas.*

Te admiro muito!

AGRADECIMENTOS

Às mães e crianças do Estudo CLaB por mais uma vez aceitarem participar deste estudo.

A todos os pós-graduandos e graduandos que colaboraram com a coleta de dados desta pesquisa.

À Secretaria Municipal de Saúde de Botucatu, pela autorização para execução da pesquisa e colaboração na realização dos exames parasitológicos.

À equipe UPeSC, em especial à Ana Paula e Marcos. Sem o apoio, incentivo e trabalho de vocês, nada disso seria possível. Meus mais sinceros agradecimentos e admiração.

À equipe da Seção Gráfica da Administração Geral – UNESP, que colaborou para que os impressos fossem confeccionados.

À equipe CLaB (docentes, pós-graduandas e graduandas) pela parceria e convivência durante esta construção. Idealizamos, construímos e concretizamos com muito esforço e dedicação esta pesquisa.

À Iasmyn (bolsista de treinamento técnico - CNPq) e Thais Adriano, pela dedicação e comprometimento.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, pelos ensinamentos compartilhados.

Ao Hélio, pela realização da análise estatística e todo tempo disponibilizado em nossas inúmeras reuniões.

Ao Fernando Alcarde, pela ajuda na formatação desta tese.

Aos queridos alunos que cruzaram meu caminho nesses quatro anos. Vocês foram essenciais para meu crescimento profissional e pessoal. Agradeço pela troca e pelo aprendizado compartilhado.

À Professora Dra. Rúbia de Aguiar Alencar, que foi luz no caminho, uma grande professora e que hoje chamo de amiga. Nosso encontro foi e sempre será especial para mim, te adoro!

À Professora Dra. Marli Teresinha Cassamassimo Duarte, minha grande companheira. Com você aprendi amar a Enfermagem e a Saúde Coletiva. Você sempre será minha inspiração. Obrigada por tudo!

À Professora Dra. Maria Antonieta de Barros Leite Carvalhaes, pelas valiosas sugestões na elaboração deste trabalho.

À Professora Titular Cristina Maria Garcia de Lima Parada, minha orientadora, obrigada pela paciência, competência e exemplo de profissional. Qualquer palavra seria insuficiente para expressar minha admiração e o quanto sou grata por esses anos de parceria, você é uma mulher incrível.

Ao meu esposo, Vinicius, meu melhor amigo e companheiro. Obrigada por mais essa etapa vencida juntos.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa SAMUCA, pelas discussões acadêmicas fundamentais para meu crescimento profissional.

E, agradeço imensamente a Deus, por sempre abençoar minhas decisões, me amparar nos momentos difíceis e permitir que pessoas extremamente competentes e importantes para meu crescimento pessoal e profissional cruzassem meu caminho.

Por fim, agradeço ao Conselho Nacional para Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste projeto e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pela bolsa de doutorado concedida.

EPÍGRAFE

“O caminho não percorrido”

"The Road Not Taken"

*Dois caminhos se bifurcavam em um bosque amarelo,
E, lamentando não poder seguir o dois
E ser apenas um viajante, fiquei de pé por algum tempo
E olhei em frente o mais longe que pude
Até onde os caminhos se perdiam na distância;
Dois caminhos se bifurcavam em um bosque, e eu
Eu tomei o caminho menos percorrido,
E isso fez toda a diferença*

Robert Frost

APRESENTAÇÃO

Enquanto escrevo esta apresentação, um filme se passa diante de meus olhos, é clichê, mas me emociono.

Sou Ana Beatriz e todos me chamam de Bia. Sou nascida e criada em São Manuel, município do interior do Estado de São Paulo, distante 18 quilômetros de Botucatu. Meus pais são José Parenti (Zé) e Ana Rosa (Ana). Minha mãe sempre trabalhou, principalmente como cozinheira e criou a mim e meus dois irmãos mais novos (Neto e João Marcos) sozinha.

Minha aproximação com a área da saúde iniciou quando eu tinha 15 anos, meu primeiro emprego foi em um consultório de diagnóstico por imagem em São Manuel e eu sempre me interessei pelos diagnósticos, acompanhar os ultrassons das gestantes e as patologias relacionadas ao sistema reprodutor feminino. Por cinco anos, de altos e baixos, muitos aprendizados e pessoas a quem sempre serei grata, pude vivenciar essa experiência que me levou a ser quem sou e estou me tornando. Nos dois anos seguintes, trabalhei como secretária em uma clínica ginecológica, meu caminho na saúde materno-infantil estava sendo traçado.

Iniciei a graduação em enfermagem em uma faculdade particular. O fato de ter estudado a vida toda em uma escola estadual pública, com o agravante de cursar o ensino médio no período noturno, nunca me deram esperança de passar no vestibular de uma universidade pública. E neste mundo caótico, de tantos desencontros, eis que encontrei uma Professora e que hoje posso chamar de amiga, Rúbia! Ela me incentivou a prestar a prova de transferência para a Unesp. Eu não passei na primeira (para os que me conhecem já sabem e quem não conhece saberá, eu não desisto fácil). Então, no ano seguinte, fiz a prova novamente e desta vez eu consegui. Entrei na Universidade dos meus sonhos, mas bateu o desespero, eu teria que voltar para o primeiro ano, pois a grade curricular não era compatível. Bom, essa incerteza veio e foi embora em menos de um minuto, não importava que eu fosse uma das mais velhas da sala e nem que teria que iniciar novamente o primeiro ano, eu deveria estar ali. Então, segui. A princípio achei que iria me dedicar à enfermagem psiquiátrica, nos dois primeiros anos fiz Iniciação Científica (IC) com a Professora Vânia e com o Guilherme, mas no meio do segundo ano eu fiquei grávida da Manu. Terminei o ano e precisei trancar minha matrícula. Eu achava que nunca ia acabar essa faculdade.

Meu intuito era retornar no ano seguinte, mas por questões da vida, sobretudo financeiras, não consegui voltar. Bom, resumindo a história, após dois anos com a matrícula trancada, voltei para a Unesp com a Manu no colo, literalmente, pois ela me acompanhou pelos outros dois anos, todos os dias, pois ficava no Centro de Convivência Infantil da Unesp. Neste retorno me reencontrei com a Rúbia e iniciei mais uma IC em uma pesquisa com pessoas vivendo com HIV/Aids. No ano seguinte, minha bolsa era do projeto de extensão vinculado à Liga de Saúde Sexual e Reprodutiva – SASERE. Paralelamente, fiz meu Trabalho de Conclusão de Curso com minha querida e grande incentivadora, Professora Marli, trabalhando com infecções genitais. Foram anos de parceria, na graduação, na residência e no mestrado, sempre com o foco na Saúde da Mulher e na Saúde Sexual e Reprodutiva.

Após a graduação, já ingressei na Residência em Saúde da Família e, posteriormente, no Mestrado, no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Durante o mestrado, também trabalhei como enfermeira na Atenção Primária do Município de Botucatu. Esses anos foram muito importantes para meu amadurecimento.

Então meu caminho mudou ligeiramente de rumo, iniciei o Doutorado (quem diria) e por motivos que acredito que já estejam traçados, com a orientação da Professora Cristina. Iniciei essa segunda jornada da Coorte de Lactentes de Botucatu - CLaB. Apreendi muito, cresci muito, profissional e pessoalmente. Realizei meu sonho de conhecer outros países. Me tornei professora também. Meu primeiro contrato foi como professora substituta nas Disciplinas Enfermagem em Psiquiatria e Enfermagem em Saúde Coletiva.

Agora sigo para o final de mais esta etapa e com certeza o início de outras. Há 14 anos a Unesp é a minha casa, lugar que me proporcionou realizar meus maiores sonhos e poder tornar-me profissional, enfermeira e pesquisadora. Não sei o que o me aguarda no futuro, mas no que depender de mim, espero que meus próximos 14 anos seja contribuindo com esta Instituição que eu amo e, mais importante, podendo retribuir à sociedade e ao SUS o que me foi proporcionado nesta incrível Universidade Pública, Gratuita e de muita Qualidade.

RESUMO

Influência da via de nascimento na composição da microbiota intestinal e no desenvolvimento de alergias: Coorte de Lactentes de Botucatu

Introdução: Projeções da Organização Mundial da Saúde apontam tendência de aumento no uso de cesárea em todo o mundo, revelando que as sociedades atuais estão continuamente se movendo em direção à medicalização e à supermedicalização do parto. O Brasil apresenta taxas crescentes deste procedimento, estando entre os países com as maiores taxas no mundo, alcançando 57% de todos os partos e aproximadamente 82% daqueles realizados no setor privado. Há evidências de que nascer por operação cesariana interfere na saúde das pessoas a curto, médio e longo prazos, aumentando o risco para asma e outras alergias, obesidade, alterações cognitivas e diferenças na composição da microbiota intestinal. **Objetivos:** Estudar a influência da via de nascimento na composição da microbiota intestinal e ocorrência de asma, rinite e eczema em crianças em idade escolar. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte prospectiva que compõe a fase 2 de projeto mais amplo, denominado Estudo CLaB – Coorte de Lactentes de Botucatu, que em sua primeira fase incluiu mães/bebês nascidos vivos no município de Botucatu, interior do Estado de São Paulo, Brasil, no período de 29 de junho de 2015 a 11 de janeiro de 2016 e os acompanhou ao longo do primeiro ano de vida, totalizando 650 mães e 656 bebês, dos quais 585 binômios completaram o seguimento. A coleta de dados da segunda fase do estudo ocorreu entre 25 de janeiro de 2023 a 25 de julho de 2024, por meio de entrevistas presenciais e telefônicas. Utilizou-se questionário construído especificamente para esse estudo para avaliar questões sociodemográficas e de saúde das crianças, bem como questionário validado para identificar a presença de alergias. Participaram da primeira entrevista presencial 395 crianças e mães ou responsáveis. Na primeira entrevista por telefone, 370 participantes responderam ao questionário e, na segunda entrevista por telefone, foram 291 participantes. Para a coleta das amostras do material biológico para análise da microbiota intestinal, foram incluídas 158 crianças. A investigação da associação entre a via de nascimento e os fatores associados ao desenvolvimento de asma, rinite e eczema foi realizada por modelos de regressão de Poisson e as análises da microbiota intestinal contemplaram a determinação da diversidade alfa (Índice de Shannon) e beta (Análise de Cordenadas Principais - PCoA), bem como a relação *Firmicutes/Bacteroidetes* e associações entre bactérias consideradas biomarcadores. As diferenças estatisticamente significativas a partir da análise do Índice de Shannon foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, para avaliar associações entre bactérias biomarcadores, utilizou-se o *Microbiome Multivariable Associations with Linear Models, versão 2.0 (MaAsLin 2)* e para a análise da relação *Firmicutes/Bacteroidetes* utilizou-se o Teste de Mann-Whitney. Foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$. As análises foram feitas com o software SPSS 21. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Parecer nº 5.382.030). **Resultados:** São apresentados no formato de três manuscritos: 1- Cesárea eletiva se associa à ocorrência de asma e multimorbidade alérgica em escolares: resultados do estudo CLaB – fase 2; 2- Fatores associados à asma em crianças em idade escolar: resultados do estudo CLaB – fase 2 e 3- A influência da via de nascimento na composição da microbiota intestinal e no desenvolvimento de alergias – estudo de coorte. **Manuscrito 1:** os achados mostram associação independente entre nascimento por cesárea eletiva e desenvolvimento de asma

(RR=1,81, IC95%=1,25-2,62; $p=0,002$) e multimorbidade alérgica (RR=1,77, IC95%=1,19-2,64; $p=0,004$) em idade escolar. Secundariamente, mostrou associação independente entre asma nas crianças e mães que não viviam com companheiro e aquelas que tiveram ganho de peso insuficiente na gestação; também de maneira independente, as variáveis, não ser primípara e cor da pele da mãe não branca se associaram como fator de proteção para a rinite e ter menos de seis consultas pré-natais foi fator de risco para rinite nas crianças em idade escolar. **Manuscrito 2:** de maneira independente, a história de bronquiolite no primeiro ano de vida se associou à asma ativa (RR= 1,73, IC95% 1,05-2,87; $p=0,032$) e necessitar de internação em UTI ao nascer (RR=4,96, IC95% 1,23-20,06; $p=0,025$) e a vigência de tabagismo materno (RR= 5,20, IC95% 1,47-18,37; $p=0,010$), também de maneira independente, se associaram à asma grave. **Manuscrito 3:** Os resultados deste estudo apresentaram uma visão detalhada da microbiota intestinal das crianças da coorte em idade escolar, destacando sua relação com a via de nascimento e com a presença de condições alérgicas, como asma, rinite e eczema. A análise da diversidade alfa da microbiota intestinal revelou maior abundância de bactérias intestinais nas crianças diagnosticadas com asma, em comparação àquelas sem a condição. Também foi possível identificar as bactérias biomarcadoras nas crianças que não apresentavam asma: *Bacillaceae*, *Family XI Clostridiales* e *Micrococcaceae*. **Conclusão:** O presente estudo permitiu identificar a influência da cesárea eletiva no desenvolvimento de asma e multimorbidade alérgica, os fatores associados à asma ativa e grave e maior abundância de bactérias na microbiota intestinal das crianças com diagnósticos de asma. Os resultados obtidos sugerem a necessidade de políticas públicas focadas na redução de cesáreas desnecessárias, ao incentivo de práticas obstétricas baseadas em evidências, visando mitigar o aumento da carga de doenças alérgicas na infância, bem como políticas focadas na prevenção do tabagismo, no acompanhamento de condições respiratórias precoces para reduzir a carga da asma, importante problema de saúde pública global.

Descritores: Asma; Rinite; Eczema; Alergia; Cesárea; Estudos de coortes

ABSTRACT

Influence of Mode Delivery on Gut Microbiota Composition and Allergy Development: A Cohort Study of Infants from Botucatu

Introduction: Projections from the World Health Organization indicate a trend towards increasing cesarean section rates worldwide, revealing that current societies are continuously moving towards the medicalization and overmedicalization of childbirth. Brazil has seen rising rates of this procedure, ranking among the countries with the highest rates globally, with 57% of all births and approximately 82% of those in the private sector being cesarean. There is evidence that cesarean birth impacts individuals' health in the short, medium, and long term, increasing the risk of asthma and other allergies, obesity, cognitive impairments, and differences in gut microbiota composition. **Objectives:** To study the influence of birth mode on gut microbiota composition and the occurrence of asthma, rhinitis, and eczema in school-aged children. **Methods:** This is a prospective cohort study that constitutes phase 2 of a broader project, named the CLaB Study – Botucatu Infant Cohort. In its first phase, it included mothers/babies born alive in the city of Botucatu, São Paulo State, Brazil, from June 29, 2015, to January 11, 2016, and followed them through the first year of life, totaling 650 mothers and 656 babies, of which 585 mother-child pairs completed the follow-up. Data collection for the second phase of the study occurred between January 25, 2023, and July 25, 2024, through in-person and telephone interviews. A questionnaire specifically designed for this study was used to assess sociodemographic and health issues in the children, as well as a validated questionnaire to identify the presence of allergies. A total of 395 children and their mothers or guardians participated in the first in-person interview. In the first telephone interview, 370 participants answered the questionnaire, and 291 participants responded in the second telephone interview. For the collection of biological samples to analyze gut microbiota, 158 children were included. The investigation of the association between birth mode and factors associated with the development of asthma, rhinitis, and eczema was performed using Poisson regression models, and microbiota analyses included the determination of alpha diversity (Shannon Index) and beta diversity (Principal Coordinate Analysis - PCoA), as well as the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio and associations between biomarker bacteria. Statistically significant differences based on the Shannon Index were analyzed using the Kruskal-Wallis test, associations between biomarker bacteria were evaluated using the *Microbiome Multivariable Associations with Linear Models*, version 2.0 (*MaAsLin 2*) and for the analysis of the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, the Mann-Whitney test was used. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. The analyses were performed using *SPSS 21* software. The research project was approved by the Research Ethics Committee of the Botucatu School of Medicine (Opinion No. 5.382.030). **Results:** These are presented in the format of three manuscripts: 1- Elective cesarean section is associated with asthma and allergic multimorbidity in schoolchildren: CLaB study phase 2 results. 2- Factors associated with asthma in school-aged children: CLaB study phase 2 results. 3- Influence of birth mode on gut microbiota composition and the development of allergies: cohort study. **Manuscript 1:** The findings show an independent association between elective cesarean section and the development of asthma (RR = 1.81, 95% CI = 1.25-2.62; $p = 0.002$) and allergic multimorbidity (RR = 1.77, 95% CI = 1.19-2.64; $p = 0.004$) in schoolchildren. Additionally, an independent association was found between asthma in children and

mothers who were not living with a partner and those who had insufficient weight gain during pregnancy. Also, independently, variables such as not being a primipara and having a mother of non-white skin color were protective factors for rhinitis, while fewer than six prenatal consultations were a risk factor for rhinitis in schoolchildren.

Manuscript 2: Independently, a history of bronchiolitis in the first year of life was associated with active asthma (RR = 1.73, 95% CI = 1.05-2.87; p = 0.032), and the need for ICU admission at birth (RR = 4.96, 95% CI = 1.23-20.06; p = 0.025) and the presence of maternal smoking (RR = 5.20, 95% CI = 1.47-18.37; p = 0.010) were also independently associated with severe asthma.

Manuscript 3: The results of this study provided a detailed view of the gut microbiota of children in the cohort, highlighting its relationship with birth mode and the presence of allergic conditions such as asthma, rhinitis, and eczema. Alpha diversity analysis of the gut microbiota revealed a higher abundance of gut bacteria in children diagnosed with asthma compared to those without the condition. It was also possible to identify biomarker bacteria in children without asthma: *Bacillaceae*, *Family XI Clostridiales*, and *Micrococcaceae*.

Conclusion: This study identified the influence of elective cesarean section on the development of asthma and allergic multimorbidity, factors associated with active and severe asthma, and a higher abundance of bacteria in the gut microbiota of children diagnosed with asthma. The results suggest the need for public policies focused on reducing unnecessary cesareans, promoting evidence-based obstetric practices to mitigate the rising burden of allergic diseases in childhood, as well as policies targeting smoking prevention and the monitoring of early respiratory conditions to reduce the burden of asthma, a major global public health issue.

Keywords: Asthma; Rhinitis; Eczema; Allergy; Cesarean Section; Cohort Studies

LISTA DE TABELAS E QUADROS

MANUSCRITO 1

- TABELA 1** – Características maternas, familiares e das crianças no primeiro ano de vida e em idade escolar (n=395). Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 61
- TABELA 2** – Associação entre via de nascimento e asma das crianças do estudo (n=395). Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 64
- TABELA 3** – Associação entre via de nascimento e rinite das crianças do estudo (n=395). Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 66
- TABELA 4** - Associação entre via de nascimento e eczema das crianças do estudo (n=395). Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 66
- TABELA 5** - Associação entre via de nascimento e multimorbidade alérgica das crianças do estudo (n=395). Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 67

MANUSCRITO 2

- TABELA 1** – Características sociodemográficas familiar, materna e das crianças do nascimento até os 12 meses e em idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 88
- TABELA 2** – Associações bivariada e múltipla por regressão de Poisson para explicar a asma ativa em escolares. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 92
- TABELA 3** – Associações bivariada e múltipla por regressão de Poisson para explicar a asma grave em escolares. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 93

MANUSCRITO 3

- TABELA 1** – Variáveis sociodemográficas familiares e das crianças do estudo do nascimento à idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 118

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fluxograma da captação dos participantes da coorte do primeiro ano de vida à idade escolar. Estudo CLaB fases 1 e 2, Botucatu-SP, 2023-2024. 34

FIGURA 2 – Fluxograma da formação da coorte e do acompanhamento das crianças do primeiro ano de vida à idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 36

MANUSCRITO 1

FIGURA 1 – Fluxograma da formação da coorte e do acompanhamento das crianças do primeiro ano de vida à idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 55

FIGURA 2 – Directed Acyclic Graph da relação via de nascimento e desenvolvimento de alergias. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024. 59

GRÁFICO 1 - Incidência de asma, rinite, eczema e multimorbidade alérgica das crianças em idade escolar, segundo a via de nascimento. Estudo CLaB – fase 2, Botucatu - SP, 2023-2024 63

MANUSCRITO 2

GRÁFICO 1. Sinais e sintomas de asma demonstrados pelo questionário *ISAAC* das crianças do estudo. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 91

MANUSCRITO 3

FIGURA 1 – Fluxograma da captação dos participantes da coorte do primeiro ano de vida à idade escolar. Estudo CLaB fases 1 e 2, Botucatu-SP, 2023-2024. 108

FIGURA 2 – Alfa diversidade, representada pelo Índice de Shannon do via de nascimento, asma, rinite e eczema, das crianças em idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 119

FIGURA 3 – Principais bactérias referentes à asma ativa nas crianças em idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 120

FIGURA 4 – Relação *Firmicutes/Bacteroidetes* (ReF/B) referentes a via de nascimento, asma, rinite e eczema nas crianças em idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 121

FIGURA 5 – Análise de coordenadas principais (PCoA) com base na dissimilaridade UniFrac não ponderada das crianças em idade escolar. Estudo CLaB fase 2, Botucatu-SP, 2023-2024 122

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AME	Aleitamento Materno Exclusivo
CLaB	Coorte de Lactentes de Botucatu
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DAG	Directed Acyclic Graph
DCQB	Departamento de Ciências Químicas e Biológicas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRS	Departamento Regional de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GPE	Ganho de Peso Excessivo
GPG	Ganho de Peso Gestacional
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IBB	Instituto de Biociências de Botucatu
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISAAC	International Study of Asthma Childhood
NEAD-TIS	Núcleo de Educação à Distância e Tecnologias de Informação em Saúde
ODM	Objetivos do Desenvolvimento do Milênio
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
OTU	Operational Taxonomic Unit
PCO	Análise de Componente Principal
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PNAISC	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança
RCIU	Restrição do Crescimento Intrauterino

RR	Risco Relativo
SAMUCA	Saúde da Mulher, Criança e Adolescente
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUS	Sistema Único de Saúde
TMI	Taxa de Mortalidade Infantil
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
UPeSC	Unidade de Pesquisa em Saúde Coletiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 HIPÓTESE	29
3 OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo geral	30
3.2 Objetivos específicos	30
4 MÉTODOS	31
4.1 Desenho do estudo	31
4.2 Contexto do estudo	31
4.3 Participantes	32
4.4 Critérios inclusão e exclusão	35
4.5 Coleta de dados	36
4.6 Variáveis	40
4.7 Desfechos	41
4.8 Exposição	45
4.9 Fonte de dados	45
4.10 Análise dos dados	46
4.11 Aspectos éticos	47
5 RESULTADOS	48
5.1Manuscrito 1 – Cesárea eletiva se associa à ocorrência de asma e multimorbidade alérgica em escolares: resultados do estudo CLaB – fase 2	50
5.2Manuscrito 2 – Fatores associados à asma em crianças em idade escolar: resultados do estudo CLaB – fase 2	81
5.3Manuscrito 3 – A influência da via de nascimento na composição da microbiota intestinal e no desenvolvimento de alergias – estudo de coorte	102
CONCLUSÕES	130
REFERÊNCIAS TESE	133
Anexos	142
Apêndices	148

INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

Esta tese aborda a influência da via de nascimento (parto vaginal ou cesárea) na composição da microbiota intestinal e no desenvolvimento de asma, rinite e eczema em crianças em idade escolar (6 a 9 anos) participantes da Coorte de Lactentes de Botucatu - fase 2 (CLaB-fase 2).

A Atenção à Saúde da Criança constitui-se em área prioritária no âmbito dos cuidados à saúde das populações e compreender os aspectos biológicos, socioeconômicos e demográficos, bem como os demais determinantes sociais no processo saúde-doença é imprescindível para formulação de políticas que contribuam com ações em saúde voltadas à redução da morbimortalidade, bem como à promoção da qualidade de vida ¹.

Há décadas a Saúde da Criança está presente na agenda política nacional, com ações voltadas a proteção da maternidade, infância e adolescência. Atualmente, a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) visa garantir a proteção e promoção da saúde da criança em todos os níveis de atenção ¹, primeiro em consonância com o compromisso do Brasil em atingir as metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) e depois dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) no contexto da redução da mortalidade infantil e na infância ².

A taxa de mortalidade infantil (TMI) representa importante indicador sobre as condições de vida da população e está diretamente relacionada a fatores biológicos, socioeconômicos, culturais e ambientais e pode refletir a qualidade do sistema de saúde ³. Estudos demonstram que, apesar das condições biológicas, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e precárias condições socioeconômicas, as causas perinatais apresentam relevância em relação à TMI, logo, o acompanhamento pré-natal e o momento de nascimento, podem interferir diretamente na ocorrência destes

óbitos, sendo a escolha da via de nascimento fator que pode contribuir para esse desfecho ⁴.

Em todo o mundo, ocorrem cerca de 140 milhões de nascimentos por ano e a maioria deles evoluem sem complicações para o binômio mãe/bebê. No entanto, a escolha entre a cesárea e o parto vaginal é tema problemático em vários países ⁵. É reconhecido que a escolha da via de nascimento deve considerar os benefícios e riscos envolvidos, sendo que não há justificativas para a realização de cesárea eletiva em detrimento do parto vaginal, uma vez que evidências apontam que esse procedimento não traz benefícios ao binômio, mas que sua realização sem indicação médica e em grande escala gera riscos a curto e longo prazos à saúde materno-fetal, tendo como consequências gastos desnecessários ao sistema de saúde, comorbidades ao longo da vida e até mesmo sequelas ou morte ⁴⁻⁶.

Diante disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que as taxas de cesariana não ultrapassem 15% dos partos ⁷, porém, o Brasil apresenta taxas crescentes deste procedimento, estando entre os países com as maiores taxas no mundo, alcançando 57% de todos os partos e aproximadamente 82% daqueles realizados no setor privado ⁸. Em 2018, as taxas de cesáreas nos países nórdicos (Islândia, Finlândia, Suécia e Noruega) e Israel e Holanda, variou de 15% a 17% e em países europeus foi de aproximadamente 28% dos partos. Na América do Sul e Caribe a média de cesáreas foi de 42,8% ⁹.

1.1 Microbiota Intestinal

O corpo humano é colonizado por uma comunidade diversificada de microorganismos que desempenham funções essenciais para os processos vitais ¹⁰. Estudos sugerem que essa colonização inicia-se durante o desenvolvimento intrauterino e que a via de nascimento constitui-se em importante fator para a

diversidade desta microbiota e esta por sua vez, exerce papel importante na modulação do sistema imune, síntese de vitaminas, produção de substâncias antimicrobianas e invasão de microorganismos patogênicos. Esta relação de equilíbrio entre o hospedeiro e a microbiota interfere diretamente no estado de saúde-doença^{11,12}.

A microbiota intestinal, em particular, é composta por uma grande diversidade de bactérias, fungos e vírus. Dentre os gêneros bacterianos mais prevalentes encontrados em microbiota saudável, destacam-se os *Bacterioides*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* e *Prevotella*¹³. Pesquisas indicam que as espécies mais abundantes em indivíduos saudáveis são pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, frequentemente descritos como marcadores de saúde intestinal, tendo influência direta no perfil metabólico do hospedeiro¹⁴.

Em virtude das altas taxas de cesárea eletiva e suas interferências a curto, médio e longo prazos, muitos estudos têm demonstrado associações da via de nascimento e desfechos desfavoráveis na saúde de crianças, entre eles o risco aumentado para asma^{15,16}, obesidade^{16,17}, alterações cognitivas¹⁸, diabetes mellitus¹⁹, bem como diferenças na composição da microbiota intestinal^{20–22}. Há evidências que a via de nascimento é um dos importantes fatores que afetam a colonização do intestino humano e essa colonização contribui para o funcionamento dos sistemas imunológico e cerebral, relacionando-se com o desenvolvimento de doenças e com o crescimento e desenvolvimento em todos os estágios do ciclo de vida humana²³.

Estudo de revisão de literatura que objetivou investigar o papel da cesárea no desenvolvimento da microbiota intestinal de crianças, apresentou resultados sobre a diversidade e taxa de colonização relativas a diferentes faixas etárias. Os achados evidenciaram, entre as crianças nascidas de parto vaginal, abundância de *Bacteroides*

e *Bifidobacterium* durante os primeiros três meses de vida; *Lactobacillus* e *Bacteroides* entre três e seis meses; *Bacteroides* e *Bifidobacterium* dos seis aos 12 meses e *Bacteroides*, *Enterobacter* e *Streptococcus* após o primeiro ano de vida. Os bebês nascidos de cesárea apresentaram maiores quantidades de *Clostridium* e *Lactobacillus* durante os primeiros três meses de vida, *Enterococcus* e *Clostridium* entre três e seis meses e *Lactobacillus* e *Staphylococcus* após o primeiro ano ²³.

A composição da microbiota pode guardar relação com efeitos mais tardios da cesárea, na infância ou vida adulta, especialmente envolvendo morbidades respiratórias como a asma, rinite e alergias. Resultados de revisão de literatura que buscou descrever a mediação da disbiose microbiana relacionada à cesariana no desenvolvimento de resultados adversos à saúde pediátrica, apontaram que os *Lactobacillus* podem prevenir a asma, por reduzirem a hiperresponsividade das vias aéreas e a invasão de células inflamatórias do tecido pulmonar; que quantidade reduzida de *Bifidobacterium* está associada ao eczema e que entre os grupos bacterianos mais frequentemente encontrados no microbioma de bebês nascidos de cesárea, que se associam a condições atópicas, estão os *Staphylococcus* e o *Clostridium spp*, porém, os autores apontam que não houve consenso quanto a essa associação na literatura pesquisada ²⁴.

Com relação aos quadros alérgicos, estudo de coorte realizado na Holanda que incluiu crianças ao nascimento e as avaliou aos sete anos de vida, testando a hipótese que a microbiota intestinal constitui fator intermediário entre a via de nascimento e manifestações atópicas precoces, como o eczema e, mais tardiamente, na infância, a asma, concluiu que a via de nascimento afeta a composição da microbiota intestinal o que, posteriormente, aumenta o risco de manifestações atópicas. Nesse estudo, o *Clostridium difficile* exerceu papel mediador na associação entre a via de nascimento

e as alergias, sugerindo os autores uma possível via causal ²⁵. Em estudo que analisou amostras de fezes longitudinalmente, colhidas quatro vezes no primeiro ano de vida e uma vez na infância, entre seis e 11 anos, encontrou associação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento de dermatite atópica, sensibilização alérgica e asma. Membros da família *Lachnospiraceae* e dos gêneros *Faecalibacterium* e *Dialister* foram associados ao risco reduzido de atopia ²⁰.

Pelo exposto, determinados padrões de microbiota intestinal, assim como a cesariana, têm sido associados a doenças respiratórias, manifestações alérgicas e ao desenvolvimento infantil. Porém, a relação entre cesárea, composição da microbiota intestinal e os citados desfechos ainda não são definitivas, destacando-se que sua abordagem sofre influência de numerosos fatores confundidores ²⁶.

Destaca-se que questões étnicas, sociais e de padrão alimentar também são apontadas como importantes variáveis capazes de influenciar a composição da microbiota intestinal. Estudo que comparou a microbiota intestinal de lactentes de seis meses em dois países de continentes diferentes (Malawi e Finlândia), demonstrou que crianças nascidas de parto vaginal, amamentadas até os seis meses e que residiam no Malawi, apresentaram maior proporção de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Prevotella*, enquanto nas crianças da Finlândia foi identificada maior proporção das espécies *Bifidobacterium catenulatum* e *Clostridium difficile* e que as espécies *Bifidobacterium adolescentis*, *C. perfringens* e *Staphylococcus aureus* especificamente, foram detectadas somente nas crianças finlandesas ²⁷.

1.2 Asma, Rinite e Eczema

A prevalência global de doenças alérgicas aumentou consideravelmente nas últimas décadas, incluindo asma, dermatite atópica e alergias alimentares, afetando aproximadamente um quinto da população mundial ²⁸. O impacto dessas doenças vai

desde a área econômica de famílias e sistemas de saúde, até diminuição da qualidade de vida, atraso no desenvolvimento físico e no crescimento, problemas de saúde mental e aumento do risco de outras doenças ²⁹. Estudo transversal que objetivou determinar se a carga mundial de sintomas de asma em crianças em idade escolar estava mudando, resultado da fase I da Global Asthma Network, incluiu 45.434 crianças de 27 centros em 14 países, concluiu que uma em cada dez crianças teve chiado no ano anterior, das quais quase metade teve sintomas graves; entre 1993–2020 as crianças mostraram aumento na prevalência (pontos percentuais por década) na tosse noturna (RP=3,21, IC95%=1,80 a 4,62); a prevalência de sibilância atual em crianças diminuiu em países de baixa renda (RP=-1,37, IC95%=-2,47 a -0,27), aumentou em países de renda média-baixa (RP=1,99, IC95%=0,33 a 3,66) e foi estável em países de renda média-alta e alta ³⁰.

As crianças, em particular, são vulneráveis a doenças alérgicas. Nos Estados Unidos da América (EUA), 27,2% das crianças foram relatadas como tendo pelo menos uma condição alérgica em 2021 ³¹. Estudo chinês apontou prevalências de 20% e 40% de asma e rinite, respectivamente, em crianças em idade pré-escolar ³². O Brasil é um dos países com as maiores taxas de asma no mundo, variando de 20,3% a 31,2% entre as regiões do país nas crianças de 6 a 14 anos ^{33,34}.

Cada vez mais, estudos têm apontado que o modo de nascimento, particularmente a operação cesariana, tem importante influência nas doenças alérgicas, sobretudo em crianças em idade escolar. Meta-análise de nove coortes europeias indicou que crianças nascidas por cesariana eletiva tinham risco 33% maior de desenvolver asma em comparação às crianças nascidas por via vaginal ¹⁵.

Revisão sistemática com meta-análise, conduzida para examinar a associação entre via de nascimento e prevalência da doença, incluiu 26 estudos sem sinais de

heterogeneidade e encontrou aumento na chance de asma tanto após cesárea eletiva (OR= 1,21, IC 95%= 1,17-1,25) quanto de emergência (OR= 1,23, IC 95%= 1,19-1,26), concluindo os autores que as taxas crescentes de cesárea em todo o mundo podem, em parte, explicar o aumento concomitante na ocorrência de asma ³⁵.

Na coorte de Copenhague sobre Asma na Infância, a razão de risco ajustada para a doença foi aumentada quando comparada a cesariana ao parto vaginal (RR= 2,18, IC 95%= 1,27-3,73), sendo esse efeito mais pronunciado para cesárea realizada antes da rotura das membranas ³⁶.

No que diz respeito à rinite, recente estudo de revisão sistemática com meta-análise, apontou que crianças nascidas por cesariana apresentam risco aumentado de 19% de apresentar rinite alérgica e risco de 82% quando há histórico parental de alergia. Além disso, a cesárea eletiva apresentou maior risco para rinite alérgica quando comparada à cesárea de emergência e ao parto vaginal ³⁷.

A dermatite atópica foi relatada em 17,4% das crianças em um estudo sueco de base populacional, com associação positiva relacionada a via de nascimento. O risco foi maior em crianças nascidas por parto instrumental, em situação de emergência e cesárea eletiva, em comparação ao parto vaginal sem complicações ³⁸.

1.2 Justificativa

Diante do exposto e com vistas a contribuir com o fortalecimento de políticas públicas que garantam a redução de agravos em saúde materno/infantil no Brasil, uma vez que este ocupa o segundo lugar no mundo nas taxas de realização de operação cesariana, ultrapassando 55% do total de partos realizados no país e que, de acordo com os dados dos indicadores de atenção materna e neonatal no ano de 2019, as taxas de cesárea no sistema suplementar atingiram aproximadamente 70%, 73% e 90% no país, estado de São Paulo e no município de Botucatu, respectivamente,

justifica-se a realização desse estudo, que busca investigar a relação entre via de nascimento e composição da microbiota intestinal e a influência no desenvolvimento de asma, rinite e eczema em escolares. Considerar-se-á que questões étnicas, geográficas e sociais são fatores importantes que podem interferir em tais desfechos, e que, por se tratar da continuação de um estudo de coorte que acompanhou as crianças até completarem um ano, contém dados fidedignos de possíveis fatores confundidores como idade gestacional de nascimento, tipo e a duração do aleitamento materno, hospitalizações e uso de medicamentos, entre outros.

4. Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. Vol. 16, Open Medicine (Poland). 2021.
5. Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Correia S, et al. Mode of delivery and asthma at school age in 9 European Birth Cohorts. Am J Epidemiol. 2017;185(6).
6. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2018;15(1).
7. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, Obesity Reviews. 2015.
8. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. Sci Rep. 2017;7(1).
9. Andersen V, Möller S, Jensen PB, Møller FT, Green A. Caesarean delivery and risk of chronic inflammatory diseases (Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, coeliac disease, and diabetes mellitus): A population based registry study of 2,699,479 births in Denmark during 1973–2016. Clin Epidemiol. 2020;12.
10. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. Vol. 114, Neonatology. 2018.
11. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Vol. 13, Saudi Journal of Anaesthesia. 2019.
12. Martinez AP, Azevedo GR de. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. Rev Lat Am Enfermagem. 2012;20(3).
13. Rasmussen KM, Yaktine AL. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): The National Academies Press National Academy of Science. 2009;1.
14. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. European Respiratory Journal. 1995 Mar 1;8(3).

15. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International study of asthma and allergies in childhood (*ISAAC*) written questionnaire: Validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6).
16. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International study of asthma and allergies in childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2001;12(2).
17. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International study of asthma and allergies in childhood (*ISAAC*): Validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1).
18. Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (*ISAAC*): o que nos ensinou? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005 Apr;31(2).
19. Auckland NZ, Munster FRG. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: *ISAAC* Phase One Manual. 1992.
20. Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35(3).
21. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. *PLoS One*. 2008 Jul 30;3(7).
22. Fisher Scientific T. Ion PGM Hi-Q View OT2 Kit User Guide (Pub. No. MAN0014579 Rev. C.0). 2017.
23. Gonzalez A, Navas-Molina JA, Kosciolk T, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, Ackermann G, et al. Qiita: rapid, web-enabled microbiome meta-analysis. *Nat Methods*. 2018 Oct 1;15(10).
24. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, Trilli I, Guglielmo M, Mancini A, et al. The impact of cesarean section delivery on intestinal microbiota: mechanisms, consequences, and perspectives - A Systematic Review. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. 2024.
25. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1).
26. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, Dapaah IO, Savelkoul PH, Hornef MW, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet,

and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*. 2020;158(6).

27. Valverde-Molina J, García-Marcos L. Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. Vol. 15, *Nutrients*. 2023.

28. Monroy Del Toro R, Incrocci R, Negris O, McGrath S, Swartzendruber JA. *Bacillus subtilis* Provides Long-Term Protection in a Murine Model of Allergic Lung Disease by Influencing Bacterial Composition. *Allergies*. 2022;3(1).

29. Zolnikova OY, Potskherashvili ND, Kudryavtseva A V., Krasnov GS, Guvatova ZG, Trukhmanov AS, et al. Changes in gut microbiota with bronchial asthma. *Ter Arkh*. 2020;92(3).

30. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7(307).

31. Woodall CA, McGeoch LJ, Hay AD, Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review. Vol. 17, *PLoS ONE*. 2022.

32. Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. Vol. 71, *Allergology International*. 2022.

REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS DA TESE

1. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança. Vol. I, Diário da República, 1.a série — Nº 96 de 18 de maio de 2018. 2018.
2. Marinho CSR, Flor TBM, Pinheiro JMF, Ferreira MÂF. Objetivos de Desenvolvimento do Milênio: impacto de ações assistenciais e mudanças socioeconômicas e sanitárias na mortalidade de crianças. Cad Saude Publica. 2020;36(10).
3. Tejada CAO, Triaca LM, Liermann NH, Ewerling F, Costa JC. Crises econômicas, mortalidade de crianças e o papel protetor do gasto público em saúde. Cien Saude Colet. 2019;24(12).
4. Paixao ES, Bottomley C, Pescarini JM, Wong KLM, Cardim LL, Silva CR, et al. Associations between cesarean delivery and child mortality: A national record linkage longitudinal study of 17.8 million births in Brazil. PLoS Med. 2021;18(10).
5. Unicef. United Nations Children's Fund. Childbirth care: an agenda for the 21st century [Internet]. 2021. Disponível em: www.unicef.org.br
6. Mascarello KC, Matijasevich A, Santos IS, Silveira MF. Complicações puerperais precoces e tardias associadas à via de parto em uma coorte no Brasil. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2018;21(0).
7. WHO. World Health Organization. Declaração da OMS sobre Taxas de Cesáreas. 2023.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos. <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/nascidos-vivos/>. 2023.

-
9. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. junho de 2021;6(6).
 10. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. Vol. 26, *Trends in Microbiology*. 2018.
 11. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Vol. 113, *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology*. 2020.
 12. Blaser MJ, Devkota S, McCoy KD, Relman DA, Yassour M, Young VB. Lessons learned from the prenatal microbiome controversy. Vol. 9, *Microbiome*. 2021.
 13. Piquer-Esteban S, Ruiz-Ruiz S, Arnau V, Diaz W, Moya A. Exploring the universal healthy human gut microbiota around the World. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20.
 14. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? Vol. 12, *Nutrients*. 2020.
 15. Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Correia S, et al. Mode of delivery and asthma at school age in 9 European Birth Cohorts. *Am J Epidemiol*. 2017;185(6).
 16. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(1).
 17. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *Obesity Reviews*. 2015.

-
18. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep*. 2017;7(1).
 19. Andersen V, Möller S, Jensen PB, Møller FT, Green A. Caesarean delivery and risk of chronic inflammatory diseases (Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, coeliac disease, and diabetes mellitus): A population based registry study of 2,699,479 births in Denmark during 1973–2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12.
 20. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, Dapaah IO, Savelkoul PH, Hornef MW, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*. 2020;158(6).
 21. Dedikova OV, Zakharova IN, Kuchina AE, Berezhnaya IV, Sugian NG, Ardatskaya MD. Intestinal microbiota features of children born by cesarean section and its correction. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1).
 22. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, Trilli I, Guglielmo M, Mancini A, et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives - A Systematic Review. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. 2024.
 23. Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. Vol. 16, *Open Medicine (Poland)*. 2021.
 24. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. Vol. 114, *Neonatology*. 2018.
 25. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH,

- Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(5).
26. Chong-Neto HJ, Pastorino AC, Melo ACCDB, Medeiros D, Kuschnir FC, Alonso MLO, et al. A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)*. 2019;3(4).
27. Grzeskowiak L, Collado MC, Mangani C, Maleta K, Laitinen K, Ashorn P, et al. Distinct Gut microbiota in southeastern African and northern European infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6).
28. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. Vol. 20, *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2020.
29. Testa D, DI Bari M, Nunziata M, Cristofaro GDE, Massaro G, Marcuccio G, et al. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;129.
30. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *The Lancet*. 2021;398(10311).
31. Zablotzky B, Black LI, Akinbami LJ. Diagnosed Allergic Conditions in Children Aged 0-17 Years: United States, 2021 Key findings Data from the National Health Interview Survey [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
32. Lu C, Norbäck D, Zhang Y, Li B, Zhao Z, Huang C, et al. Furry pet-related wheeze and rhinitis in pre-school children across China: Associations with early life

- dampness and mould, furry pet keeping, outdoor temperature, PM10 and PM2.5. *Environ Int.* 2020;144.
33. Neto ACP, Solé D, Hirakata V, Schmid LS, Klock C, Barreto SSM. Risk factors for asthma in schoolchildren in Southern Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(3).
34. Coelho MAQ, Pinho L, Marques PQ, Silveira MF, Solé D. Prevalence and factors associated with asthma in students from Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2016;21(4).
35. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *Journal of Asthma*. 2015;52(1).
36. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *Journal of Pediatrics*. 2016;171.
37. Liu Z, Xie L, Liu X, Chen JR, Zhou Y, Zhang J, et al. Cesarean section and the risk of allergic rhinitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1).
38. Mubanga M, Lundholm C, Rohlin ES, Rejnö G, Brew BK, Almqvist C. Mode of delivery and offspring atopic dermatitis in a Swedish nationwide study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2023;34(1).
39. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Vol. 13, *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2019.
40. Almeida MAM, Gomes CDB, Alves MDS, Carvalhaes MABL. Desigualdades sócio-demográficas na idade de introdução de alimentos ultraprocessados no primeiro ano de vida. *Estudo ClaB - Brasil. DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde*. 2019;14.

-
41. Alves MS, Almeida MAM, Gomes CB, Ferrari AP, Parada CMGL, Carvalhaes MABL. Longer duration of exclusive breastfeeding reduces maternal weight retention: Results from the CLaB study. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil*. 2020;20(1).
 42. Oliveira RLA, Ferrari AP, Parada CMGL. Process and outcome of prenatal care according to the primary care models: A cohort study. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27.
 43. Ferrari AP, Almeida MAM, Carvalhaes MABL, Parada CMGL. Effects of elective cesarean sections on perinatal outcomes and care practices. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil*. 2020;20(3).
 44. Ferrari AP, Machado MCHS, Tonete VLP, Parada CMGL. Efeitos da cesárea eletiva sobre desfechos no primeiro ano de vida: estudo de coorte. *Escola Anna Nery*. 2021;25(3).
 45. Machado MCHS, Silva MRT, Almeida MAM, Carvalhaes MABL, Parada CMGL, Tonete VLP. Aleitamento materno em recém-nascidos prematuros tardios e a termo: estudo de coorte. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 31 de dezembro de 2019;21.
 46. Michelin NS, Ferrari AP, Parada CMGL. Influence of term gestational age on weight: Cohort study. *ACTA Paulista de Enfermagem*. 2021;34.
 47. Oliveira JE, Ferrari AP, Tonete VLP, Parada CMGL. Perinatal results and first-year of life according to maternal skin color: A cohort study. *Revista da Escola de Enfermagem*. 2019;53.
 48. Minharro MCO, Carvalhaes MABL, Parada CMGL, Ferrari AP. Breastfeeding self-efficacy and its relationship with breastfeeding duration. *Cogitare Enfermagem*. 2019;24.

-
49. Machado MCHS, Santiloni AFP, Ferrari AP, Parada CMGL, Carvalhaes MABL, Tonete VLP. Atenção à saúde no primeiro ano de vida de uma coorte prospectiva de lactentes prematuros tardios e a termo de Botucatu, São Paulo, 2015-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021;30(2).
 50. Machado MCHS, Silva MRT, Almeida MAM, Carvalhaes MABL, Parada CMGL, Tonete VLP. Breastfeeding status in the first year of late preterm infants: a cohort study. *Revista Eletronica de Enfermagem*. 2019;21.
 51. Fundação Seade [Internet]. 2024 [citado 12 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://painel.seade.gov.br/populacao-2020>.
 52. Fundação Seade [Internet]. 2022 [citado 11 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.seade.gov.br/produtos2/mortalidade-infantil>.
 53. Prefeitura Municipal de Botucatu [Internet]. 2024 [citado 12 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.botucatu.sp.gov.br/portal/secretarias/12/secretaria-de-saude>.
 54. Martinez AP, Azevedo GR. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012;20(3).
 55. Auckland NZ, Munster FRG. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: ISAAC Phase One Manual. 1992.
 56. Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35(3).
 57. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. *PLoS One*. 30 de julho de 2008;3(7).

-
58. Fisher Scientific T. Ion PGM Hi-Q View OT2 Kit User Guide (Pub. No. MAN0014579 Rev. C.0). 2017.
59. Gonzalez A, Navas-Molina JA, Kosciulek T, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, Ackermann G, et al. Qiita: rapid, web-enabled microbiome meta-analysis. *Nat Methods*. 1o de outubro de 2018;15(10).
60. Walters KE, Martiny JBH. Alpha, beta, and gamma-diversity of bacteria varies across habitats. *PLoS One*. 2020;15(9 September).
61. Palma GR, Zocchi SS, Godoy WAC, Wiendl JA. New confidence interval methods for Shannon index. 21 de abril de 2022; Disponível em: <http://arxiv.org/abs/2204.10073>.
62. Feranchuk S, Belkova N, Potapova U, Kuzmin D, Belikov S. Evaluating the use of diversity indices to distinguish between microbial communities with different traits. *Res Microbiol*. 2018;169(4–5).
63. Shi Y, Zhang L, Do KA, Peterson CB, Jenq RR. APCoA: Covariate adjusted principal coordinates analysis. *Bioinformatics*, 36(13). 2020. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa276>
64. Brasil. Ministério da Saúde, Conitec. Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal: relatório de recomendação. Vol. único, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2016.
65. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal*. 1º de março de 1995;8(3).
66. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) written questionnaire: Validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*.

1998;8(6).

67. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International study of asthma and allergies in childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2001;12(2).
68. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International study of asthma and allergies in childhood (*ISAAC*): Validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1).
69. Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (*ISAAC*): o que nos ensinou? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. abril de 2005;31(2).