



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

GEORGIA VERAS DE ARAÚJO GUEIROS LIRA

ESTRESSE PSICOLÓGICO, FATORES MODIFICÁVEIS E CONTROLE
CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS: INFLUÊNCIA DO
SENDO DE COERÊNCIA MATERNO

Recife

2023

GEORGIA VERAS DE ARAÚJO GUEIROS LIRA

**ESTRESSE PSICOLÓGICO, FATORES MODIFICÁVEIS E CONTROLE
CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS: INFLUÊNCIA DO
SENSO DE COERÊNCIA MATERNO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, do Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de concentração: Abordagens Quantitativas em Saúde

Linha de Pesquisa: Clínica e Epidemiologia das Afecções Imuno-alérgicas.

Orientador: Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho.

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Giselia Alves Pontes da Silva.

Recife

2023

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

L768e Lira, Georgia Veras de Araújo Gueiros.
Estresse psicológico, fatores modificáveis e controle clínico da asma em crianças:
influência do senso de coerência materno / Georgia Veras de Araújo Gueiros Lira – 2023.
212 p.

Orientador: Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho
Coorientadora: Giselia Alves Pontes da Silva
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências
Médicas. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Recife,
2023.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Asma. 2. Criança. 3. Estresse psicológico. 4. Senso de coerência. 5. Efeito
modificador. Sarinho, Emanuel Savio Cavalcanti (orientador). II. Título.

613.0432 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2023 - 266)

GEORGIA VERAS DE ARAÚJO GUEIROS LIRA

**ESTRESSE PSICOLÓGICO, FATORES MODIFICÁVEIS E CONTROLE
CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS: INFLUÊNCIA DO
SENSO DE COERÊNCIA MATERNO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, do Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de concentração: Abordagens Quantitativas em Saúde.

Aprovada em: 28/06/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Giselia Alves Pontes da Silva (Examinadora interna)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dra. Marília de Carvalho Lima (Examinadora interna)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dra. Patrícia Gomes de Matos Bezerra (Examinadora externa)
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

Prof. Dr. Clezio Cordeiro de Sá Leitão (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup (Examinador externo)
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

À minha mãe Maria das Graças Veras, fonte constante de inspiração,
em quem tenho aprendido a educar e lecionar com amor.

Ao meu pai Luciano Araújo (*In memoriam*), que sempre me dizia:
“com sabedoria e humildade se vai mais longe”.

Ao meu esposo Samuel Gueiros, com apoio constante,
soube entender que minha dedicação ao estudo, faz-me feliz.

Aos meus filhos amados, Gabriel e Israel,
herança de Deus em minha vida!

Ao meu irmão e irmãs, que vibram comigo por cada conquista,
companheiros da jornada da vida.

À minha tia Maria Gorette S. Veras, que logo em tenra idade,
apresentou-me à Medicina.

Dedico

AGRADECIMENTOS

À Deus, que tudo providenciou, toda a Honra e Glória!

Ao meu orientador, Prof. Emanuel Sarinho, um incentivador do saber científico e um visionário da ciência. Ao longo dos anos, pude apreciar as formas agregadora e participativa com que ele trabalha, ajudando a muitos que se mostram interessados no conhecimento da Alergia e Imunologia.

À minha coorientadora, Prof^a. Giselia Alves, que de forma generosa e amável, guiou-me pela “estrada” do conhecimento científico. Através de suas lentes, pude apreciar o zelo e a dedicação à ciência. Seu exemplo de ensino é simplesmente inspirador.

À Dra. Patrícia Bezerra, pelo aprendizado de longos anos na Pneumologia Pediátrica, pela parceria e cooperação científica, e por ter possibilitado ampliar meu campo de pesquisa em época difícil da Pandemia de COVID-19, permitindo ingressar minhas pesquisas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP.

Aos colegas de profissão da Policlínica João de Barros Barreto, Secretaria de Saúde de Olinda-PE, onde a dedicação à assistência é compartilhada diariamente. Convicção de que a ciência sem amor, de nada valerá.

A todos os Professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), lugar de começo, de despertar o amor no desafio do ensinar e aprender, ciclo interminável.

A todos os Professores da Área Acadêmica de Pediatria, da UFPE, que me incentivaram e estimularam para a realização deste aperfeiçoamento acadêmico.

A todos os Preceptores e Residentes do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas – UFPE, pela compreensão e parceria neste período de Doutorado.

Aos alunos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), que desafiam e motivam às vezes com curiosidades primárias, outras vezes descortinando raciocínio clínico espetacular, surpreendente. Certeza de que o saber é inesgotável e de mão dupla.

Ao Prof. Emídio Albuquerque pela atenção e ensino nas análises estatísticas.

Aos amigos e amigas de outras instituições e serviços de saúde, pelo reconhecimento profissional que tenho recebido ao longo de todos estes anos de formação acadêmica.

Ao Sistema Único de Saúde (SUS), que me desafia cotidianamente a pensar novas formas de fazer saúde. E principalmente, aos pacientes, que entregam a plenitude de suas vidas aos nossos cuidados, com tanta confiança e esperança de melhoras. A eles, toda nossa gratidão!

“A atenção é dada à patologia, não ao ser humano que tem problemas de saúde... ficar cego à doença da pessoa, à sua situação global de vida, ao seu sofrimento, não é apenas uma atitude desumana; leva a uma falha na compreensão da etiologia do estado de saúde da pessoa.”

Trecho traduzido do seu trabalho - *Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well*. San Francisco: Jossey-Bass. 1987 (MITTELMARK et al., 2016).

AARON ANTONOVSKY



RESUMO

O controle clínico da asma na população pediátrica é determinado pela interação entre características hereditárias do paciente e fatores modificáveis relacionados ao ambiente, às comorbidades e aos aspectos psicossociais e comportamentais subjacentes ao tratamento efetivo. Dentre os aspectos psicossociais, o estresse psicológico está relacionado ao pior desfecho clínico em muitas doenças crônicas, mas a sua associação com a piora clínica da asma permanece incerta. Por sua vez, a asma é a doença crônica das vias aéreas inferiores, de caráter biopsicossocial, mais prevalente na infância, que guarda estreita relação com a participação efetiva de um cuidador no manejo clínico. No entanto, tem-se observado que nem todos os pacientes asmáticos, que estão sob a atenção de um cuidador, obtêm o controle clínico da doença. Para tal situação, torna-se importante entender o conceito de senso de coerência (SOC), constructo central da teoria salutogênica de Antonovsky, que expressa a visão que o indivíduo tem da vida e a capacidade de gerenciamento das situações adversas e estressantes. Neste contexto, foi formulada a hipótese de que um alto SOC materno influencia o estresse psicológico infantil e outros fatores modificáveis da asma levando ao controle clínico dos sintomas. Para tanto, foi realizada uma pesquisa com o objetivo de verificar se existe associação do estresse psicológico infantil, e suas fases, com o controle clínico da asma e avaliar a influência do SOC materno no estresse psicológico e em outros fatores modificáveis da asma. Foi realizado um estudo observacional, tipo caso-controle, com 193 crianças escolares asmáticas e suas genitoras, em três serviços de referência em afecções respiratórias, no período de 2020 a 2022. A variável dependente foi o controle clínico da asma, a variável independente principal foi estresse psicológico e a variável moderadora foi SOC materno. Outros fatores modificáveis da asma foram analisados: adesão ao tratamento, técnica inalatória, controle ambiental, além das características demográficas, clínicas, ambientais e socioeconômicas. Na análise bivariada, ter alto SOC materno, não apresentar estresse psicológico infantil ou estar em fases iniciais do estresse, com predomínio da reação psicológica, foram associados ao controle da asma com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de asma controlada e não controlada. O alto SOC foi observado em 83,5% das genitoras de crianças com asma controlada e influenciou significativamente as fases do estresse psicológico, adesão ao tratamento e o uso da técnica inalatória. Através do Teste de Breslow-Day foi possível verificar a ocorrência da interação, com significância estatística, do alto SOC materno com alta adesão ao tratamento ($p = 0,003$) e técnica inalatória correta dos dispositivos ($p = 0,051$), mas sem influência quanto ao controle ambiental ($p = 0,811$). Na análise multivariada, pelo modelo de Regressão logística, a

baixa exposição aos aeroalérgenos, o alto SOC materno e a fase inicial do estresse psicológico foram associados ao controle da asma. Conclui-se que a hipótese do estudo foi aceita no que concerne a influência do SOC materno nas fases do estresse psicológico infantil e nos principais fatores modificáveis, adesão ao tratamento e técnica inalatória, para controle clínico da asma na infância.

Palavras-chave: asma; criança; estresse psicológico; senso de coerência; efeito modificador.

ABSTRACT

Clinical control of asthma in the pediatric population is determined by the interaction between the patient's hereditary characteristics and modifiable factors related to the environment, comorbidities, psychosocial and behavioural aspects underlying effective treatment. Among the psychosocial aspects, psychological stress is related to worse clinical outcomes in many chronic diseases, but its association with the clinical worsening of asthma remains uncertain. In turn, asthma is a chronic disease of the lower airways, of a biopsychosocial nature, more prevalent in childhood, which is closely related to the effective participation of a caregiver in clinical management. However, it has been observed that not all asthmatic patients, who are under the care of a caregiver, obtain clinical control of the disease. For such a situation, it is important to understand the concept of sense of coherence (SOC), a central construct of Antonovsky's salutogenic theory, which expresses the individual's view of life and the ability to manage adverse and stressful situations. In this context, it was hypothesized that a high maternal SOC influences childhood psychological stress and other modifiable factors of asthma leading to clinical control of symptoms. Therefore, a survey was carried out with the objective of verifying whether there is an association between childhood psychological stress, and its phases, with the clinical control of asthma and to evaluate the influence of the maternal SOC on psychological stress and other modifiable factors of asthma. An observational, case-control study was carried out with 193 asthmatic schoolchildren and their mothers, in three reference services for respiratory diseases, from 2020 to 2022. The dependent variable was the clinical control of asthma, the main independent variable was psychological stress and the moderating variable was maternal SOC. Other modifiable asthma factors were analyzed: adherence to treatment, inhalation technique, and environmental control, in addition to demographic, clinical, environmental and socioeconomic characteristics. In the bivariate analysis, having a high maternal SOC, not experiencing childhood psychological stress or being in the early stages of stress, with a predominance of psychological reaction, were associated with asthma control, with a statistically significant difference between the controlled and uncontrolled asthma groups. High SOC was observed in 83.5% of the mothers of children with controlled asthma and significantly influenced the stages of psychological stress, adherence to treatment and use of the inhalation technique. Using the Breslow-Day test, it was possible to verify the occurrence of interaction, with statistical significance, between high maternal SOC and the high adherence to treatment ($p = 0.003$) and correct inhalation technique of the devices ($p = 0.051$), but without influence regarding environmental control ($p = 0.811$).

In the multivariate analysis, using the logistic regression model, low exposure to aeroallergens, high maternal SOC and the initial phase of psychological stress were associated with asthma control. It is concluded that the study hypothesis was accepted regarding the influence of maternal SOC on the stages of childhood psychological stress and the main modifiable factors, adherence to treatment and inhalation technique, for the clinical control of asthma in childhood.

Keywords: asthma; child; psychological stress; sense of coherence; effect modifier.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	<i>Revisão da Literatura</i>	Pág.
Figura 1 - Sistema Hipotálamo-Pituitária-Adrenais. Hormônio corticotrópico (CRH) produzido em neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular do hipotálamo.....		40
Figura 2 - Tipos de estresse psicológico e repercussões orgânicas.....		47
Figura 3 - Ativação do eixo HPA e sistema nervoso autônomo (SNS e SNP), levando à liberação de hormônios do estresse.....		49
Figura 4 - Potenciais mecanismos fisiopatológicos que relacionam o estresse psicológico à asma.....		53
Figura 5 - Senso de coerência de Antonovsky como constructo representativo da Teoria geral da Salutogênese. Papel do cuidador na asma infantil.....		57
<i>Métodos</i>		
Figura 6 - Fluxograma de operacionalização da pesquisa.....		74
<i>Resultados</i>		
Gráfico 1 - Estresse psicológico e Gravidade da asma.....		88
Gráfico 2 - Senso de coerência materno e Gravidade da asma.....		88
<i>Artigo I</i>		
Figura 1 - Estimulação do eixo HPA com liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise e liberação de cortisol pelo córtex adrenal. Um modelo de interação do cortisol com os vários tecidos linfóides e do epitélio respiratório, através de GRs, e alterações das células Th1, Th2 e Treg.....		137
<i>Artigo II</i>		
Figura 1 - Uma ilustração da teoria da Salutogênese, com ênfase no senso de coerência de Antonovsky, no manejo da asma.....		149
<i>Artigo III</i>		
Figura 1 - Participação dos poluentes e irritantes inalados, na inflamação do epitélio respiratório, nos diferentes endótipos de asma.....		158
Figura 2 - Fluxograma da estratégia de busca dos artigos.....		159
Figura 3 - Cenário domiciliar com possíveis alérgenos, poluentes e irritantes inalatórios prejudiciais para a criança com asma, destaque para o papel do cuidador, sob o olhar salutogênico.....		176

LISTA DE TABELAS

	<i>Resultados</i>	Pág.
Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e socioeconômicas dos pacientes asmáticos, nos três serviços de saúde especializados.....	80	80
Tabela 2 - Análise bivariada entre estresse psicológico infantil e senso de coerência materno no controle clínico da asma.....	82	82
Tabela 3 - Análise bivariada da associação do senso de coerência materno com estresse psicológico, principais fatores modificáveis e controle clínico da asma nos pacientes do estudo.....	84	84
Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes asmáticos em relação ao controle da asma.....	86	86
Tabela 5 - Características demográficas, ambientais e socioeconômicas dos pacientes asmáticos e respectivas genitoras em relação ao controle da asma.....	90	90
Tabela 6 - Modelo de Regressão Logística com variáveis relacionadas ao controle clínico da asma nos pacientes do estudo.....	92	92
Artigo I		
Tabela 1 - Repercussões do estresse psicológico na genética e epigenética da asma na população pediátrica.....	138	138
Tabela 2 - Repercussões do estresse psicológico no sistema imunológico da população pediátrica.....	140	140
Tabela 3 - Efeitos do estresse psicológico na função pulmonar e inflamação na asma na população pediátrica.....	141	141
Artigo II		
Tabela 1 - Medidas de adesão ao tratamento da asma e resultados de estudos realizados na população pediátrica.....	147	147
Tabela 2 - Comparação entre os modelos Biomédico e da Salutogênese.....	148	148
Artigo III		
Tabela 1 - Substâncias identificadas em ambiente domiciliar que podem afetar as vias aéreas.....	161	161
Tabela 2 - Características das substâncias químicas encontradas em produtos de limpeza residencial.....	167	167

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/ abreviação	Significado
ACCI	<i>Asthma Control and Communication Instrument</i>
ACE	<i>Adverse Childhood Experiences International Questionnaire</i>
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ACS	Agente Comunitário de Saúde
AMPc	3'5' - adenosina – monofosfato - cíclico
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</i>
ATP	Adenosina trifosfato
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BDP	Dipropionato de Beclometasona
Blo t	<i>Blomia tropicalis</i>
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
c-ACT	<i>Childhood Asthma Control Test</i>
CARATKids	<i>Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children</i>
CCA	Córtex cingulado anterior
CCM	Centro de Ciências Médicas
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFP	Conselho Federal de Psicologia
CI	Corticosteroide inalatório
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CRH	Hormônio corticotrófico
CVF	Capacidade Vital Forçada
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DBP	<i>Disinfection by products</i>
DC	Células Dendríticas
Der f	<i>Dermatophagoides farinae</i>
Der p	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
DP	Desvio Padrão
DRGE	Doença do refluxo gastro-esofágico
ECR	Ensaio Clínico Randomizado

ESI	Escala de <i>Stress</i> Infantil
FeNO	Fração de óxido nítrico exalado
GCs	Glicocorticoides
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GR	Receptor glicocorticoide
HAT	Histona acetiltransferase
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenais
HRV	Rinovírus humano
IC	Intervalo de Confiança
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
INF- γ	<i>Interferon - gamma</i>
IPo	Inaladores de pó
IPs	Inaladores pressurizados
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
ISS	Inventário de Sintomas de <i>Stress</i>
IUHPE	<i>International Union for Health Promotion and Education</i>
M3	Receptor muscarínico 3
Mcg/ μ m	Micrograma
mg	Miligrama
mL	Mililitros
MMAS	<i>Morisky Medication Adherence Scale</i>
NAEPP	<i>National Asthma Education and Prevention Program</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NSE	Nível socioeconômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PACCI	<i>Pediatric Asthma Control and Communication Instrument</i>
PBMC	Células Mononucleares do Sangue Periférico

PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PJBB	Policlínica João de Barros Barreto
PMs	Materiais Particulados
Q ² E ² A	<i>Questionário para Qualificar Exposição Ambiental a Alérgenos</i>
RA	Rinite alérgica
RCTs	<i>Randomized Clinical Trials</i>
RN	Recém-nascido
RNMf	Ressonância Nuclear Magnética funcional
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SATEPSI	Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos
SIA/SUS	Sistema de Informação Ambulatorial/Sistema Único de Saúde
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SOC	Senso de Coerência
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th	<i>T helper</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - <i>alpha</i>
TRACK	<i>Test for Respiratory and Asthma Control in Kids</i>
Treg célula	Célula T reguladora
UBSF	Unidade Básica de Saúde da Família
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1	ASMA: AVALIAÇÕES DO CONTROLE CLÍNICO.....	24
2.2	FATORES MODIFICÁVEIS ASSOCIADOS ÀS EXACERBAÇÕES DA ASMA.....	29
2.3	ESTRESSE PSICOLÓGICO: FISIOPATOLOGIA, AVALIAÇÃO E REPERCUSSÕES NA ASMA.....	36
2.4	TEORIA DA SALUTOGÊNESE NO CONTEXTO DA ASMA.....	53
3	MÉTODOS.....	58
3.1	LOCAL DO ESTUDO.....	58
3.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	58
3.2.1	Desenho do estudo e Período.....	58
3.2.2	População-alvo e amostragem.....	59
3.2.3	Definição dos grupos caso e controle segundo controle clínico da asma e gravidade.....	60
3.2.4	Crítérios de elegibilidade.....	61
3.2.5	Variáveis do estudo.....	61
3.2.5.1	Categorização das variáveis.....	62
3.2.6	Instrumentos de pesquisa.....	62
3.2.6.1	Questionário de controle da asma na criança.....	63
3.2.6.2	Avaliação do Estresse psicológico na infância.....	64
3.2.6.3	Questionário de avaliação do Senso de Coerência Materno.....	66
3.2.6.4	Avaliação da técnica inalatória dos dispositivos.....	68
3.2.6.5	Avaliação da adesão ao tratamento.....	68
3.2.6.6	Avaliação do controle ambiental.....	70
3.2.6.7	Medição do nível socioeconômico.....	71
3.2.7	Operacionalização do estudo.....	71
3.3	PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	74
3.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	75
3.5	PROBLEMAS METODOLÓGICOS E LIMITAÇÕES.....	76
4	RESULTADOS.....	78

5	DISCUSSÃO.....	92
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
	REFERÊNCIAS.....	106
	Apêndice A - Categorização das Variáveis.....	117
	Apêndice B - Formulário de Pesquisa.....	121
	Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	125
	Apêndice D - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).....	129
	Apêndice E - Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes asmáticos, nos três serviços especializados de saúde.....	131
	Apêndice F - ARTIGO I.....	133
	Apêndice G - ARTIGO II.....	144
	Apêndice H - ARTIGO III.....	151
	ANEXO A - <i>STROBE Statement - Checklist of items</i>	185
	ANEXO B - c-ACT Teste de Controle da Asma em Crianças.....	187
	ANEXO C - Escala de <i>Stress</i> Infantil (ESI).....	189
	ANEXO D - Questionário Senso de Coerência (SOC).....	193
	ANEXO E - Escore da Técnica Inalatória dos Dispositivos.....	195
	ANEXO F - Questionário de Adesão ao Tratamento.....	197
	ANEXO G - Questionário de Controle Ambiental.....	198
	ANEXO H - Instrumento de Medição do Nível de Pobreza.....	199
	ANEXO I - Aprovação do CEP do Hospital das Clínicas – UFPE.....	200
	ANEXO J - Aprovação do CEP do IMIP.....	205
	ANEXO K - Carta de Anuência da Secretaria de Saúde de Olinda-PE.....	212

1. INTRODUÇÃO

A asma é a doença crônica das vias aéreas inferiores mais comum na infância com prevalência média mundial de 11,6% (2,4% a 37,6%) em idade escolar, segundo o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) fase III, estudo multicêntrico que avaliou a prevalência de asma em centros do Brasil e em vários países do mundo (LAI et al., 2009). Neste mesmo estudo, a prevalência de asma no Brasil variou de 16,5% a 31,2%, entre escolares de seis e sete anos, em 21 centros de 20 cidades brasileiras (SOLÉ et al., 2006). Devido a sua elevada prevalência e alto impacto econômico e social na vida dos pacientes e familiares, a asma recebe especial atenção quanto aos seus fatores de risco modificáveis, não somente para o surgimento da doença, mas também para os fatores associados às exacerbações e piora clínica (SOLE et al., 2014).

Na asma, a inflamação brônquica é resultado de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. A inflamação crônica está presente não apenas em asmáticos graves ou com doença de longa duração, mas também em pacientes com asma de início recente, nas formas leves da doença e mesmo nos assintomáticos (MARTIN et al., 2022). A mucosa brônquica inflamada torna-se hiper-reativa a diversos estímulos, que podem levar ao quadro clínico frequente de tosse, sibilos, dispneia e opressão torácica (PAPI et al., 2018).

Fatores de risco ambientais representados pelos alérgenos do ambiente domiciliar, irritantes e poluentes inalatórios, como a fumaça do tabaco (HE et al., 2020; KÖLLI et al., 2022); infecções respiratórias virais; mudanças climáticas, são gatilhos frequentes de exacerbações da asma (MARTINEZ, 2019). Fatores relacionados às comorbidades clínicas, como rinite alérgica e doença do refluxo gastroesofágico (CHONG-NETO et al., 2020; SCHULER IV; MONTEJO, 2019); e os fatores comportamentais e psicossociais relacionados às dificuldades frente ao manejo da asma, como: técnica inalatória incorreta do uso dos dispositivos, baixa adesão ao tratamento e problemas psicológicos inerentes aos pacientes e cuidadores, vêm se caracterizando cada vez mais como fatores modificáveis que estão associados ao não controle clínico da asma (OKUYAMA et al., 2014; PURANIK et al., 2017; SLEATH et al., 2018).

Em relação aos problemas psicológicos, estudos recentes vêm demonstrando cada vez mais a influência e participação do estresse psicológico individual e familiar na etiopatogenia da asma (ROSA; LEE; WRIGHT, 2018). O estresse materno pré-natal foi associado ao aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias detectadas no sangue do cordão umbilical, com

repercussões na estrutura pulmonar dos seus conceitos, fazendo-os apresentar sibilância aos dois anos de idade (BEIJERS et al., 2010; GRUENBERG et al., 2016). De forma semelhante, o estresse agudo individual e familiar pós-natal parecem influenciar os padrões de respostas imunológicas relacionados à asma, repercutindo no aumento das citocinas inflamatórias e piora clínica, além de alterar a resposta aos receptores dos corticosteroides inalatórios e dos β_2 -agonistas de curta ação utilizados no tratamento da asma (BREHM et al., 2015; OKUYAMA et al., 2014).

De forma mais grave, o estresse psicológico vivenciado na infância, quando tende a ser crônico e sem enfrentamento ou proteção por parte de um cuidador próximo, altera a função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenais levando ao aumento da produção de glicocorticoides, dentre eles, o cortisol. O cortisol, um dos principais hormônios do estresse, quando secretado em níveis elevados e por tempo prolongado, tende a repercutir de forma negativa na asma, com implicações na expressão dos genes e mecanismos epigenéticos, nas respostas imunológicas pró-inflamatórias da asma e nas alterações da função pulmonar (BARNTHOUSE; JONES, 2019).

Por outro lado, compreende-se que a vivência do estresse psicológico é, em qualquer fase da vida, uma condição inerente a todo ser humano, mas sua capacidade de enfrentamento individual ou através de apoio externo pode fazer com que as repercussões orgânicas sejam atenuadas, modificadas ou até evitadas. Portanto, dentro do contexto dos determinantes psicossociais, em que os problemas psicológicos são destacados, a aquisição do estado de controle da saúde pode ser compreendida pela óptica da teoria Salutogênica (*saluto* = saúde; *gênese* = origem), proposta por Antonovsky em 1979, cujo foco central é o estudo dos recursos de enfrentamento frente às adversidades estressantes da vida (D’ALESSIO, 2019).

Para expressar esta teoria foi proposto o Senso de Coerência (*Sense Of Coherence* - SOC) como constructo fundamental, definido como uma orientação individual, no sentido de ver a vida estruturada, manejável e com sentido emocional. Desta forma, a existência desse recurso facilita as pessoas enfrentarem as situações adversas da vida com respostas positivas, possibilitando a diminuição ou a interrupção das manifestações prejudiciais do estresse sobre a saúde (MITTELMARK et al., 2016).

Em reconhecimento de sua importância, a partir de 1997, a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu a avaliação do SOC no âmbito da promoção de saúde mental e física, com o objetivo de orientar melhorias nos locais de moradia, trabalho, estudo, lazer e diversão. Desde então, a mensuração do SOC, de forma individual, tem sido inserida no planejamento e execução de pesquisas com doenças crônicas, como diabetes, hipertensão, cânceres, doenças

autoimunes, neurológicas, doenças bucais, entre outras, com o objetivo de entender a influência deste constructo sobre aspectos clínicos e de impacto na qualidade de vida do indivíduo (D’ALESSIO, 2019; DYMECKA et al., 2022).

No contexto da asma na população pediátrica, considerando que a interação entre o cuidador, papel geralmente exercido pela genitora, e a criança são fundamentais para o controle clínico da doença, a abordagem do senso de coerência materno por profissionais de saúde deve ser uma estratégia para promoção de intervenções eficazes no manejo da asma (SHONKOFF et al., 2016). Portanto, ao se levar em consideração este cenário, baseado na teoria Salutogênica de Antonovsky, surgiu o questionamento de como crianças asmáticas conseguiam manter o controle clínico da doença e qual o papel do senso de coerência materno em promover um suporte adequado na esfera biopsicossocial para a condução da asma.

Desta forma, a investigação do estresse psicológico na criança asmática e do senso de coerência materno poderia colaborar para o entendimento da influência dos fatores psicossociais e comportamentais no manejo da asma. Como resultado, genitoras que conseguissem dar o devido significado às suas vidas, gerenciar e compreender seus problemas, teriam melhores condições de lidar com as adversidades as quais estão expostas e contornar as situações inesperadas e prejudiciais à própria saúde e a da família.

No exercício da profissão, obtive formação inicial na Pediatria e fui aprimorando meus conhecimentos acadêmicos e exercendo minhas atividades profissionais em duas especialidades que se comunicam: inicialmente na Pneumologia Pediátrica e em seguida na Alergia e Imunologia. Durante este período, tenho observado que as consultas médicas são voltadas exclusivamente para identificar fatores de risco para doenças, uma visão determinista do paradigma patogênico, do modelo Biomédico, perdendo-se a oportunidade de avaliar o indivíduo quanto aos fatores relacionados à promoção da saúde.

Várias pesquisas são desenvolvidas abordando temas sobre fatores de risco para desenvolvimento e piora clínica da asma (MARTINEZ, 2019; HE et al., 2020; KÖLLI et al., 2022), mas na revisão realizada para embasar esta Tese, não identificamos artigos sobre o senso de coerência do cuidador e sua influência sobre o estresse psicológico e outros fatores modificáveis do controle clínico da asma.

Após leituras sobre a teoria salutogênica de Antonovsky, surgiu a ideia de pesquisar os fatores associados às alterações no controle clínico da asma, com foco especial no estresse psicológico da criança e o papel do senso de coerência materno no manejo da asma. Assim, para responder a estes questionamentos, optou-se por desenvolver esta investigação com abordagens quantitativas em saúde, na linha de pesquisa - Clínica e Epidemiologia das Afecções

Imuno-alérgicas, no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Para conduzir esta pesquisa, foi elaborada a seguinte pergunta condutora: “O senso de coerência materno pode influenciar o estresse psicológico infantil e outros fatores modificáveis da asma levando ao controle clínico em escolares asmáticos?” O que levou a formulação da seguinte hipótese: “A presença de alto senso de coerência materno influencia o estresse psicológico infantil e outros fatores modificáveis da asma levando ao controle dos sintomas em escolares asmáticos”.

Com o propósito de responder ao questionamento e testar a hipótese do estudo, o objetivo geral consistiu em:

Analisar a influência do senso de coerência materno no estresse psicológico infantil e em outros fatores modificáveis da asma para se alcançar o controle clínico em escolares asmáticos.

Diante deste objetivo geral os seguintes objetivos específicos foram formulados:

- ***Verificar a associação do estresse psicológico infantil e de outros fatores modificáveis com o controle clínico ou não da asma, em escolares asmáticos;***
- ***Identificar as fases (alerta, resistência, quase-exaustão e exaustão) e o predomínio das reações do estresse psicológico que estão associados ao controle clínico ou não da asma;***
- ***Avaliar a influência do senso de coerência materno no estresse psicológico infantil, fases do estresse, e em outros fatores modificáveis da asma, em escolares com asma controlada e não controlada.***

Como objetivos secundários, buscou-se também:

- ***Analisar a associação do estresse psicológico infantil, e suas fases, com a gravidade intercrise da asma;***
- ***Verificar a associação do senso de coerência materno em relação à gravidade intercrise da asma nas crianças do estudo.***

A presente Tese está estruturada em seis capítulos: *Introdução, Revisão da literatura, Métodos, Resultados, Discussão e Considerações Finais*. Para dar embasamento aos fatores modificáveis associados ao controle clínico da asma, foram realizados três artigos de revisão: Estresse psicológico na asma: repercussões na genética-epigenética, respostas imunes e função pulmonar na população pediátrica (**Apêndice F**); Perspectiva do senso de coerência do cuidador na adesão ao tratamento da asma pediátrica (**Apêndice G**); Evitação de poluentes e irritantes

inalatórios na asma sob o olhar salutogênico (**Apêndice H**), que trouxeram a fundamentação empírica necessária para elaboração, execução e posterior discussão dos resultados da pesquisa.

No capítulo sobre Métodos, foi descrito o delineamento do estudo realizado em três serviços de saúde, apresentando as variáveis analisadas, instrumentos de investigação e a operacionalização da pesquisa, com informações necessárias para que posteriormente essa investigação possa ser replicada por outros pesquisadores. As análises estatísticas foram realizadas sob a óptica do modelo salutogênico, em que o senso de coerência materno foi avaliado como variável moderadora entre o estresse psicológico e suas fases, os fatores modificáveis da asma e o controle clínico. Na discussão, foi abordado com maior detalhe o estresse psicológico na criança asmática e o impacto do senso de coerência materno no controle clínico, desfechos que farão parte da construção do quarto artigo para posterior publicação.

Nas considerações finais, destacou-se a premência de maior entendimento, utilização e divulgação, especialmente pelos profissionais de saúde, do modelo salutogênico, ressaltando-se a necessidade de investigação do senso de coerência materno nas consultas pediátricas, para que intervenções possam ser direcionadas aos cuidadores de crianças asmáticas com o objetivo de obterem melhorias no manejo clínico da asma. E por fim, considerou-se que novos estudos sobre SOC e asma devam ser estimulados a fazerem parte de uma visão mais ampla dos cuidados sobre a asma na população pediátrica.

Para formatação da Tese, foram adotados os critérios da normatização preconizados pela Biblioteca Central da Universidade Federal de Pernambuco, cujo link de acesso atual é: <https://www.ufpe.br/documents/39058/594591/Usu%C3%A1rios+CARTILHA+finalissima+-+ago.2018.pdf/f127787a-4c31-447d-abba-aaf659a6dc38>.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Na avaliação do controle clínico da asma, abordar os fatores de risco modificáveis associados às exacerbações e ampliar esta visão para o entendimento do estresse psicológico e suas repercussões no processo inflamatório da asma, permite imprimir um olhar diferenciado sobre uma doença de caráter biopsicossocial.

Descrever, por sua vez, o senso de coerência, constructo central da Teoria da Salutogênese de Antonovsky, como uma orientação individual frente às adversidades da vida, possibilita entender qual o papel da genitora no manejo da asma na infância.

Com direcionamento aos objetivos abordados, foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e *Web of Science*, utilizando os seguintes descritores, por meio da ferramenta *Medical Subject Headings* (MeSH): (*asthma* / asma), (*risk factors* / fatores de risco), (*stress* / estresse), (*psychological* / psicológico), (*sense of coherence* / senso de coerência), (*effect modifier* / efeito modificador) (*Salutogenesis* / Salutogênese), utilizando os operadores booleanos AND / OR para ampliar a busca em línguas portuguesa, espanhola e inglesa, no período de março/2018 a maio/2023.

Para este capítulo da Tese foi realizada uma revisão da literatura com descrição da epidemiologia da asma na infância e quais as medidas de avaliação do controle clínico. Foram abordados os fatores modificáveis associados às exacerbações e piora clínica da asma, dando ênfase à fisiopatologia do estresse psicológico. Procurou-se explorar o efeito do estresse psicológico sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenais, suas formas de avaliação e repercussões na asma.

Em seguida, procurando exemplificar o cenário adequado para promoção de saúde no contexto da asma, foi realizada uma abordagem dos aspectos centrais do senso de coerência materno e sua possível influência no manejo e controle da asma na população pediátrica.

2.1 ASMA: AVALIAÇÕES DO CONTROLE CLÍNICO

A asma é uma doença respiratória de natureza heterogênea, que acomete qualquer faixa etária, mas com elevada prevalência na infância. É representada por um quadro de inflamação crônica das vias aéreas inferiores, que desencadeia episódios de sibilância, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse, sintomas estes, que podem variar em intensidade, duração e frequência (PAPI et al., 2018). Estima-se que a prevalência da asma infantil seja superior a 10%, dependendo das características da população estudada, dos critérios utilizados para o diagnóstico e do local de realização do rastreo epidemiológico (BUSSE; KRAFT, 2022).

O conhecimento da prevalência da asma em todo o mundo teve grande avanço com a aplicação do estudo multicêntrico *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) constituído de três fases e aplicado em crianças e adolescentes em vários centros do mundo. A fase III do estudo ISAAC, realizada entre 2000 e 2003, analisou 388.811 crianças entre seis e sete anos de idade com sintomas de asma, em 144 centros espalhados em 61 países, e identificou uma prevalência média mundial da asma em idade escolar de 11,6% (2,4% a 37,6%) entre os centros avaliados (LAI et al., 2009).

No Brasil, colaboraram com o estudo ISAAC - fase III, 21 centros em 20 cidades brasileiras, com participação de 23.422 escolares entre seis e sete anos. Entre os escolares, a prevalência média de asma ativa foi de 24,3%, variando de 16,5% a 31,2%, com valores mais elevados nas cidades de São Paulo - SP (oeste) e Vitória da Conquista - BA (SOLÉ et al., 2006).

Em todas as faixas etárias, a asma é considerada um relevante problema de saúde pública mundial e se apresenta como a afecção respiratória mais frequentemente relacionada com atendimentos em emergências e internamentos hospitalares na faixa etária pediátrica. Em 2022, mais de 24.687 asmáticos na faixa etária entre cinco e nove anos foram hospitalizados no Brasil, configurando-se como a quarta maior causa de internações neste grupo, de acordo com o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS, 2023).

O processo inflamatório das vias aéreas é a característica fundamental da patogênese da asma, que embora esteja mais presente nos brônquios de médio calibre, pode comprometer toda a via aérea, inclusive as pequenas vias aéreas e os alvéolos, sendo consideravelmente complexo, envolvendo células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos, linfócitos-T, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos), células do epitélio brônquico, células musculares lisas, endoteliais, fibroblastos, mioblastos, terminações nervosas e substâncias mediadoras da inflamação

(quimiocinas, leucotrienos, citocinas, histamina, óxido nítrico, prostaglandinas), entre outras (DESAI; OPPENHEIMER, 2016; MARTINEZ, 2019).

A possibilidade de intervir diretamente na inflamação por meio de uma terapêutica eficaz e específica abriu a perspectiva de alterar o curso natural da asma, criando o conceito de controle da doença, na qual as diversas manifestações clínicas são reduzidas ou evitadas através de adequado tratamento (BOULET, 2022).

Como em toda doença crônica, o controle clínico da asma compreende dois objetivos relevantes: (1) o tratamento das limitações atuais e (2) a prevenção da ocorrência de desfechos graves no futuro. Assim, pode-se dizer que o controle da asma não se refere somente à supressão das manifestações clínicas (sintomas, despertares noturnos, limitações das atividades diárias, alterações na função pulmonar), mas também à prevenção de danos futuros para o paciente, representados por exacerbações, acelerado declínio da função pulmonar, remodelamento das vias aéreas e efeitos colaterais decorrentes da terapêutica prolongada. Desta forma, para que estes objetivos sejam plenamente alcançados, é necessário atingir o controle da asma e mantê-lo a longo prazo (COMITEE, 2021).

Na prática clínica, já na primeira consulta do paciente asmático, é estabelecida a classificação da gravidade da asma intercrise em leve, moderada e grave, a partir do recordatório da história clínica, em que é verificada a frequência dos sinais/sintomas, limitações das atividades diárias, a presença de despertares noturnos, frequências das exacerbações, uso de medicações de resgate para as exacerbações e variações do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pela espirometria ou pico de fluxo expiratório (PFE), quando disponíveis (GINA-2023).

Uma vez iniciado o tratamento, o manejo do paciente para controle da asma deve ocorrer por meio de um ciclo contínuo que envolve, a cada consulta, três importantes ações: avaliar, ajustar e rever. O primeiro consiste na avaliação e reavaliação do diagnóstico, incluindo diagnósticos diferenciais; em seguida, da revisão dos sinais/sintomas da asma, comorbidades e da avaliação dos fatores de risco modificáveis, como técnica inalatória, adesão ao tratamento e controle ambiental para ajustes a cada nova consulta (CLOUTIER et al., 2020; GINA-2023).

A avaliação do controle da asma, portanto, compreende três importantes domínios: o **domínio clínico** da doença, representado por sinais e sintomas que podem ser avaliados por instrumentos de investigação subjetiva, como os questionários clínicos; o **domínio funcional**, representado pela avaliação da obstrução do fluxo aéreo pelo VEF1, através da espirometria ou resistência das vias aéreas, através da oscilometria de impulso; e o **domínio inflamatório**, representado por células relacionadas ao processo inflamatório brônquico e mediadores da

inflamação, que são avaliados por diversos métodos, como por exemplo, por secreções obtidas do escarro espontâneo, induzido ou do lavado broncoalveolar (PIZZICHINI et al., 2020).

No **domínio inflamatório**, além de caracterizar a inflamação, o exame do escarro e o lavado broncoalveolar permitem a definição dos endótipos inflamatórios da asma (eosinofílica alérgica, eosinofílica não-alérgica, neutrofílica, granulocítica mista e paucigranulocítica), possibilitando o direcionamento de tratamento para opções terapêuticas adequadas e individualizadas (ALTMAN et al., 2021). Assim, por exemplo, a presença de inflamação eosinofílica no escarro induzido (eosinófilos $\geq 2,5\%$) caracteriza um dos fenótipos mais comum da asma na infância, tendo em vista que identifica uma subpopulação de asmáticos nos quais a resposta terapêutica é nitidamente favorável ao uso dos corticosteroides inalatórios (CIs). Embora seja um método de avaliação ideal, os altos custos com a aquisição dos marcadores inflamatórios e as complexas técnicas de avaliação por citometria de fluxo ou por reações imunoenzimáticas impossibilitam o uso desta ferramenta de forma rotineira na avaliação do controle da asma (PAPI et al., 2018).

Para investigar o controle clínico da asma no **domínio funcional** são utilizadas medidas de função pulmonar através da espirometria e avaliação de resistência das vias aéreas obtidas pela oscilometria de impulso. Essas ferramentas apresentam dados objetivos sobre o controle da asma, todavia não englobam dados subjetivos, fornecidos pelo paciente, sobre a doença. Assim, considerando a busca por harmonizar dados objetivos e subjetivos de avaliação do controle da asma, foram desenvolvidos questionários que ampliassem a avaliação do controle clínico da doença (PEDERSEN et al., 2011; YU et al., 2010).

A avaliação do controle clínico da asma vem sendo aperfeiçoada ao longo dos anos por diversas diretrizes internacionais, tais como a *Global Initiative for Asthma* (GINA) e o *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) do *National Institutes of Health* (NIH). Com base no trabalho desenvolvido por vários anos, estas duas diretrizes estabeleceram os três níveis de controle da asma: controlada, parcialmente controlada e não controlada (O'BYRNE et al., 2010).

Em sua versão de 2010, a diretriz GINA oficializou esta classificação do controle da asma, que vem sendo utilizada até os dias atuais. Essa classificação é, talvez, a mais amplamente reconhecida e recomendada em nível mundial, embora estudos recentes tenham demonstrado graus variáveis de concordância, quando comparada com outros instrumentos, sendo que os melhores níveis de concordância ocorrem na asma caracterizada como não controlada (KOOLEN et al., 2011; LEITE et al., 2008; O'BYRNE et al., 2010).

A avaliação errônea do controle da asma pode resultar em tratamento inadequado, o que justifica esforços para oferecer, aos profissionais de saúde e pacientes, instrumentos simples, rápidos e de baixo custo para avaliar com maior precisão o controle dos sintomas. Uma ferramenta ideal para esse propósito deve ter boa reprodutibilidade e responsividade, deve fornecer valores de corte para identificar asma não controlada, ser prática e não oferecer riscos à saúde. Considerando estas características, os questionários para o monitoramento da asma são ferramentas importantes para avaliação do **domínio clínico** da doença, sendo os instrumentos numéricos mais sensíveis às alterações no controle dos sintomas do que as ferramentas categóricas (BOULET, 2022).

Na avaliação do controle da asma em menores de 12 anos, atualmente encontram-se disponíveis os seguintes instrumentos validados em língua portuguesa versão brasileira: *Global Initiative for Asthma* (GINA), *Childhood Asthma Control Test* (c-ACT), *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children* (CARATKids), *Pediatric Asthma Control and Communication Instrument* (PACCI) e *Test for Respiratory and Asthma Control in Kids* (TRACK), sendo este último para uso exclusivo em menores de cinco anos (AMARAL et al., 2017; BOULET, 2022; OLIVEIRA et al., 2016; SANTINO et al., 2019).

O instrumento atual de avaliação do controle da asma pela GINA é o questionário da versão 2014, que difere da versão 2010. Enquanto na versão mais antiga era realizada a avaliação funcional do paciente através da espirometria (VEF1 aferido com o paciente em uso de seu tratamento diário e após o uso de broncodilatador), na versão de 2014 a avaliação do controle da asma é baseada apenas em sintomas e uso de medicações de resgate (GINA, 2010; Global Strategy for Asthma, 2014).

A diretriz GINA orienta o uso de um questionário do tipo categórico, composto por quatro perguntas, com alternativas de respostas “sim” ou “não” pelo paciente e preenchidas pela equipe de saúde para se estabelecer o diagnóstico do controle da asma. Apesar de ainda ser considerado como padrão-ouro em diversos estudos, este instrumento apresenta limitações, pois trata-se de um questionário único para as diversas faixas etárias e sua elaboração foi realizada com experiências em pacientes adultos (GINA 2023).

Ao contrário do questionário GINA, o c-ACT foi desenvolvido para avaliar o controle da asma especificamente em crianças de quatro a 11 anos. Este instrumento foi desenhado para ser autoaplicável, incorporar informações do paciente e de seu responsável, capturar a natureza multidimensional do controle da asma e apresentar boas propriedades preditivas. No Brasil, o c-ACT foi validado em 2016 por Oliveira *et al.*, podendo ser utilizado com participação da criança asmática e de seus responsáveis. Em comparação à escala do controle clínico da GINA,

o c-ACT se torna mais específico e classifica a asma em dois níveis: asma controlada (c-ACT ≥ 20) e asma não controlada (c-ACT ≤ 19) (OLIVEIRA et al., 2016).

Estudo de Koolen *et al.*, realizado com o objetivo de comparar o c-ACT com a diretriz GINA na detecção de asma não controlada em crianças, mostrou que o c-ACT se correlaciona bem com os critérios da GINA. A comparação dos critérios do c-ACT com a GINA para asma não controlada resultou em uma *area under the curve* (AUC) da curva *receiver operating characteristic* (ROC) de 0,89 (95% CI 0,82–0,96), sendo considerado o *cut-off points* de 19 para prever asma não controlada no c-ACT (KOOLEN et al., 2011).

Na avaliação da correlação entre o c-ACT e função pulmonar avaliada pelo VEF1, Chalise *et al.* encontraram correlações positivas significativas entre o escore c-ACT e o VEF1 no início ($r = 0,772$) ($p < 0,001$), com três meses ($r = 0,815$) ($p < 0,001$) e aos seis meses de acompanhamento ($r = 0,908$) ($p < 0,001$) nas crianças asmáticas do estudo. Um valor de corte do c-ACT de > 19 teve sensibilidade (98,5%), especificidade (89,1%), valor preditivo positivo (94,9%), valor preditivo negativo (96,6%) e área sob a curva (AUC) 0,717 para a definição de asma controlada (CHALISE et al., 2014).

Diferentemente dos outros questionários para avaliação do controle clínico da asma, o CARATKids foi desenvolvido para avaliação simultânea do controle da asma e da rinite alérgica em crianças de seis a 12 anos. Foi desenvolvido por Borrego *et al.* para uso na população pediátrica de Portugal (BORREGO et al., 2014), sendo adaptado e validado para uso na população brasileira por Amaral *et al.*, com possibilidade de avaliação dos sintomas da asma e rinite percebidas nas últimas quatro semanas (AMARAL et al., 2017).

O CARATKids possui 17 itens e duas versões, sendo uma para as crianças e outra para os pais/responsáveis. Em sua validação como instrumento, apresentou o *Alpha* de Cronbach e o coeficiente de correlação intraclass de 0,81 e 0,85, respectivamente. Quanto à validade transversal e longitudinal, os coeficientes de correlação variaram de 0,58 a 0,77 ($P < 0,001$) e 0,30 a 0,57 ($P < 0,05$), respectivamente. No somatório da escala, pontuação de seis ou mais identifica a doença não controlada, e uma pontuação de três ou menos exclui o não controle da doença (AMARAL et al., 2017).

Recentemente, foi desenvolvido o *Pediatric Asthma Control and Communication Instrument* (PACCI) baseado no instrumento original para adultos, o *Asthma Control and Communication Instrument* (ACCI) (PATINO et al., 2008). A versão brasileira do PACCI apresentou consistência interna adequada ($\alpha=0,80$). Escores para o domínio de controle: superior a quatro pontos (soma do escore), e acima de um ponto (índice de problema) foram indicativos de asma não controlada. Diferentemente dos instrumentos atualmente validados no

Brasil para a população pediátrica, o PACCI pode ser utilizado em uma ampla faixa etária (entre um e 21 anos). É um questionário simples, baseado no relato somente dos pais/responsáveis, o que impossibilita a avaliação da expressão de desconforto respiratório que o paciente pode ter de sua asma (SANTINO et al., 2019).

Estes instrumentos utilizados na prática clínica se tornam valiosos para identificar o controle clínico da asma na infância e nortear medidas de intervenção para restabelecer a qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos recentes avanços na compreensão da etiopatogenia da asma e do manejo terapêutico, o controle clínico da asma está diretamente relacionado à identificação, redução e eliminação dos fatores modificáveis que podem desencadear episódios de exacerbações e piora clínica da doença (OCHOA SANGRADOR; VÁZQUEZ BLANCO, 2018).

2.2 FATORES MODIFICÁVEIS ASSOCIADOS ÀS EXACERBAÇÕES DA ASMA

Um dos pilares para aquisição do controle clínico da asma é o conhecimento sobre a própria doença, que inclui a identificação dos fatores que podem contribuir para episódios de exacerbação e piora clínica. Na educação do asmático, é importante a participação do paciente, da família, dos profissionais da saúde, da sociedade e de pessoas do convívio na escola e trabalho, promovendo a conscientização sobre a doença, seus sintomas, tratamentos e prevenção de novas crises (FARNESI et al., 2019).

Vários são os fatores associados ao não controle clínico da asma, dentre eles se destacam os ***fatores ambientais, as comorbidades, fatores comportamentais e psicossociais***. Para reduzir os riscos futuros de exacerbações da asma, é importante, que o paciente identifique quais os desencadeantes das crises asmáticas, que haja boa adesão à medicação prescrita, que o uso dos dispositivos inalatórios seja adequado, que sejam avaliadas a presença de comorbidades e eventos estressantes e que o paciente consiga remover os alérgenos e irritantes inalatórios que se relacionam com a piora clínica, principalmente no ambiente domiciliar (BOULET, 2022).

A exposição aos alérgenos inaláveis, presentes principalmente no domicílio, pode ocasionar a reação de hipersensibilidade imediata ou do tipo I, mediada por IgE, característica da asma alérgica. Os alérgenos, ao entrarem nas vias aéreas, são capturados por células apresentadoras de antígeno, em seguida são processados e seus fragmentos são apresentados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II para as células T *helper naïve*. Conforme o tipo de antígeno e do microambiente em que esta célula se encontra, poderá haver um desvio para o perfil Th2. A ativação das células Th2 antígeno-específicas leva à síntese e à

secreção de citocinas, como as interleucinas 4 e 13 (IL-4 e IL-13) que irão estimular as células B na troca de isotipo IgM para IgE (GRANT et al., 2023; KÖLLI et al., 2022).

Após a troca de classe de isotipo IgM para IgE nos linfócitos B, ocorre a secreção desses anticorpos IgE específicos que serão acoplados a seus receptores de alta afinidade (FcεRI) presentes na superfície dos mastócitos e basófilos, dando início a chamada fase de sensibilização alérgica (KÖLLI et al., 2022).

Em indivíduos previamente sensibilizados, um novo contato com o alérgeno poderá desencadear sintomas, pois ocorrerá a ligação desse antígeno à IgE específica, fixada ao receptor de alta afinidade (FcεRI) nos mastócitos e basófilos, levando a degranulação e liberação de mediadores pré-formados (aminas vasoativas, principalmente a histamina e proteases), síntese e secreção de mediadores lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos) e síntese e secreção de citocinas principais (IL-4, IL-5 e IL-13). Esta fase tem início minutos após a exposição ao alérgeno, denominada fase imediata da reação de hipersensibilidade tipo I (MATSUI et al., 2016).

A denominada fase tardia da reação de hipersensibilidade tipo I é mediada por citocinas, quimiocinas e eosinófilos, que ocorre entre quatro e 24 horas após a fase imediata, sendo caracterizada por edema e infiltrado inflamatório, que tem papel fundamental na persistência dos sintomas da asma (MATSUI et al., 2016).

Importantes considerações devem ser feitas aos **fatores ambientais** relacionados aos aeroalérgenos, pois mais de 60% das crianças asmáticas apresentam testes positivos aos alérgenos domiciliares. Quando a sensibilização é desenvolvida, há produção de IgE específica e o controle clínico da doença estará condicionada às medidas que possam diminuir a exposição destes alérgenos no ambiente domiciliar. Estudos mostram que ocorre exacerbação aguda da doença quando há contato com alérgenos em indivíduos já sensibilizados, por outro lado, há relato de melhora dos sintomas, do PFE e da hiper-reatividade brônquica quando estes alérgenos são removidos do ambiente de exposição constante (GRAY-FFRENCH et al., 2022; RAJU; SIDDHARTHAN; MCCORMACK, 2020).

Existem fortes evidências de que a sensibilização aos alérgenos presentes no domicílio, como os derivados de ácaros, baratas, epitélio de gato, epitélio de cães e fungos, tem papel causal e de agravamento importantes na asma. Há uma relação dose-resposta bem estabelecida entre exposição intradomiciliar aos alérgenos derivados de ácaros e de baratas, e sensibilização. Exposição com níveis elevados dos alérgenos de ácaro no primeiro ano de vida levou ao risco aumentado de asma na adolescência, e a presença de níveis elevados desse alérgeno em colchões da cama foi associada à maior gravidade da asma em crianças, pelo maior tempo de

exposição neste local (DOWELL; HAEGERICH; CHOU, 2020; JINDAL; AGGARWAL; JINDAL, 2020).

Em comunidades com altos níveis de exposição aos ácaros e baratas, presentes principalmente em países em desenvolvimento, a sensibilização a esses alérgenos é frequente. A combinação de sensibilização e exposição frequentes aos alérgenos de barata contribui para visitas aos serviços de emergência e hospitalização por asma (AHLUWALIA et al., 2018; CUSTOVIC; MURRAY; SIMPSON, 2019).

Um outro aspecto importante é o papel da exposição alérgênica em ambientes fora do domicílio. Foi evidenciado que em berçários e creches, onde as crianças dormem parte do dia e têm contato com colchões e cobertores, são identificadas fontes importantes de exposição a alérgenos de ácaros. Por outro lado, exposição de níveis elevados de alérgenos de barata foi observada em escolas do ensino fundamental. Níveis significantes de alérgenos de ácaros, epitélios de cães e gatos também foram encontrados em veículos de transporte público, como ônibus e táxis, que podem se constituir em reservatórios no ambiente externo (GRANT; WOOD, 2022; YUCEL et al., 2021).

Os alérgenos do epitélio de gatos e cães também podem ser encontrados em ambientes onde não existem animais de estimação. Estes alérgenos são predominantemente transportados em pequenas partículas aderidas às roupas e superfícies, ou podem permanecer em suspensão no ar por longos períodos (OJWANG et al., 2020).

Além dos alérgenos domiciliares, a presença dos irritantes inalatórios, representados principalmente pela fumaça do tabaco e por outras substâncias, tais como: os irritantes de produtos de limpeza intradomiciliar; poluentes extradomiciliares presentes nos lixões, nas vias urbanas com alto tráfego de automóveis, nas queimadas de substâncias orgânicas e inorgânicas próximos à residência, também têm sido associados às exacerbações e à falta do controle clínico da asma (COCKCROFT, 2018; RAJU; SIDDHARTHAN; MCCORMACK, 2020).

A exposição secundária à fumaça ambiental do tabaco ou dos vapores de cigarros eletrônicos tem sido associada a maiores chances de exacerbações e do não controle clínico da asma. Repercussões da fumaça do tabaco pré-natal ou pós-natal podem ser verificadas por alterações no desenvolvimento pulmonar da criança, ainda intraútero, e nas respostas imunológicas e epigenéticas que favorecem a asma. Poluentes do tabaco podem persistir nas superfícies e na poeira doméstica durante meses, deixando as crianças suscetíveis aos seus efeitos nocivos por mais tempo (CLAPP; JASPERS, 2017; NEOPHYTOU et al., 2018).

Partículas resultantes da combustão de fósseis, especialmente da combustão de biomassa (carvão), podem conter metais pesados em suas superfícies, e serem facilmente

transportados até os alvéolos pulmonares. O uso da lenha ou carvão para o cozimento e aquecimento residenciais, em regiões geográficas pobres e frias, vêm se tornando frequente, especialmente em países de baixa renda (LIU et al., 2019).

Materiais particulados (PMs) podem ser formados por partículas sólidas ou líquidas que ficam em suspensão aérea, de forma invisível, diferenciando das partículas maiores, que podem ser visíveis com iluminação apropriada, como neblina ou poeira. Essas partículas podem ser formadas de compostos químicos orgânicos, ácidos, sulfatos, nitratos e metais. Os PMs são identificados pelo seu tamanho ou diâmetro aerodinâmico: PM_{0.1} tem < 0.1µm de diâmetro, PM_{2.5} tem < 2.5µm e PM₁₀ tem < 10µm de diâmetro e são geralmente emitidos a partir de fontes de combustão (WU et al., 2019).

Repercussões no trato respiratório podem ser observadas até em fases precoces de exposição a estes materiais suspensos no ar. O PM também pode levar à inflamação local crônica e até fibrose pulmonar em exposições prolongadas. Quando há sobrecarga da função macrofágica e as células do epitélio respiratório são expostas, desencadeia-se o estresse oxidativo e uma cascata de eventos inflamatórios, com produção de citocinas de perfil T-2, incluindo IL-25, IL-33, linfopoietina do estroma tímico (TSLP), levam a quadros de exacerbações da asma (SAENEN et al., 2019).

Mudanças climáticas podem estar associadas a maior exposição dos PMs no epitélio respiratório. A baixa umidade relativa do ar em áreas industrializadas está associada à maior disseminação de PM no ar, de forma semelhante, altas temperaturas podem promover a dispersão mais fácil de aeroalérgenos no ar, como os pólenes (SINGH et al., 2022).

Quanto à presença de **comorbidades**, a rinite alérgica (RA) e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), configuram-se como as condições mais frequentemente associadas à piora clínica da asma, principalmente quando não são devidamente investigadas e tratadas (BROŽEK et al., 2017; CHONG-NETO et al., 2020).

Uma associação epidemiológica entre rinite e asma tem sido consistentemente demonstrada entre pacientes de todas as faixas etárias. As estimativas variam de acordo com o método em que a rinite alérgica e a asma são diagnosticadas, mas aproximadamente 80% dos asmáticos são afetados pela RA, e inversamente, cerca de 15% a 20% dos pacientes com RA têm asma. Além desta associação, obtida em estudos epidemiológicos, há também evidências que apoiam o conceito de uma via aérea unificada, na qual as vias aéreas superiores e inferiores se inter-relacionam e encontram similaridades etiológicas, fisiopatológicas, anatômicas, clínicas e terapêuticas (BROŽEK et al., 2017).

A exacerbação da rinite pode precipitar sintomas da asma, além de possibilitar a piora clínica nos pacientes asmáticos, por outro lado, o controle da rinite pode facilitar e promover o controle da asma, contribuindo para diminuição dos custos com hospitalizações e internamentos (MASTRORILLI et al., 2016).

Outra comorbidade relacionada a quadros de exacerbações da asma é o refluxo gastroesofágico patológico. Alguns possíveis mecanismos para explicar essa associação podem ser: microaspiração de suco gástrico ácido, que pode desencadear inflamação brônquica e broncoconstrição; estímulo vagal nos receptores do terço inferior do esôfago, originado pelo refluxo, poderia resultar em liberação de substâncias colinérgicas em vias aéreas e liberação de alguns neuropeptídeos pró-inflamatórios (CHONG-NETO et al., 2020).

Quanto às infecções virais, os vírus respiratórios estão frequentemente associados à piora clínica da asma, causando frequentes exacerbações nas crianças, a exemplo do rinovírus humano (HRV). Entretanto, sibilos frequentes e graves exacerbações da asma podem ser devido a outros vírus respiratórios, como exemplo: vírus sincicial respiratório (RSV), parainfluenza, influenza, entre outros, agindo isoladamente ou concomitante, e que podem repercutir na manutenção da inflamação crônica das vias aéreas (LU et al., 2016).

Dentre os **fatores comportamentais e psicossociais**, a baixa adesão ao tratamento, a técnica inalatória incorreta dos dispositivos e problemas direcionados ao domínio psicológico, como o estresse, são apontados como os fatores mais associados a quadros de exacerbações, que levam ao não controle clínico da asma (CELEDÓN, 2021; CIPRANDI et al., 2022; MAYZEL; MUENCH; LAUSTER, 2022).

O conceito de adesão ao tratamento da asma - na pediatria - remete para o compromisso dos cuidadores quanto às recomendações médicas, como ir às consultas, cumprimento às prescrições e até mudanças no estilo de vida. Reflete apoio e participação do binômio cuidador-criança, objetivando uma parceria, sendo esse vínculo fundamental no processo do tratamento. No entanto, o termo adesão vai muito além do simples fato de o paciente fazer uso da medicação, implica a utilização de estratégias necessárias para que o cuidador entenda sobre a doença de seu filho, seja motivado a tratar e tenha o apoio ao cumprimento das orientações prescritas pelo profissional de saúde (AVERELL et al., 2022).

Neste contexto, a adesão ao tratamento envolve vários aspectos relacionados ao cuidador e paciente: individuais (sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade, nível socioeconômico), conhecimento sobre a doença (ausência de sintomas, cronicidade e consequências tardias), crenças de saúde, hábitos de vida e culturais (experiência com a doença no contexto familiar e autoestima), tratamento (custos, efeitos indesejáveis das medicações,

complexidade dos esquemas terapêuticos), instituição de assistência médica, políticas de saúde (acesso ao serviço de saúde, tempo de espera e de atendimento) e, principalmente, relacionamento com a equipe de profissionais de saúde (AVERELL et al., 2022).

Na asma, a adesão ao tratamento tende a ser baixa, com taxas < 50% em crianças e entre 30 e 70% em adultos. Estas baixas taxas de adesão são atribuídas frequentemente a preocupações de segurança com os corticosteroides inalados - esteroide fobia - por ambos, paciente e cuidadores. Além disso, a maioria dos corticoides precisa ser administrada duas vezes ao dia, o que aumenta o risco de baixa adesão em comparação com administração única diária (SHEIKH et al., 2021).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um paciente pode ser considerado como tendo boa adesão ao tratamento medicamentoso, quando utiliza cerca de 80% ou mais das doses dos medicamentos prescritos para seu tratamento. Neste contexto, em relação aos critérios de intenção de uso da medicação, a não adesão pode ser classificada em intencional e não intencional (MES et al., 2018).

A não adesão de forma intencional é aquela em que a medicação não é administrada na sua totalidade ou é usada de uma maneira diferente daquela prescrita, tanto pela diminuição da frequência das doses, como pelo uso de forma descontínua, ou seja, a prescrição é compreendida, mas não é seguida na íntegra. Já a não adesão de forma não intencional ocorre quando há falhas de entendimento, esquecimento, pouca compreensão do que foi prescrito ou incapacidade de se usar a via inalatória. Às vezes, por existir fatores dos dois grupos, é difícil classificar se a não adesão é de ordem intencional ou não. Entretanto, a não intencional está relacionada à memória e a outras habilidades, e a intencional leva em consideração a motivação do paciente para persistir no tratamento da asma (ALVAREZ-GUTIÉRREZ, 2021).

Existem métodos diretos e indiretos de avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso na asma, com vantagens e desvantagens individuais. Medidas de avaliação da adesão através de métodos diretos, como dosagem bioquímica dos produtos da degradação da medicação através de fluidos biológicos do paciente apresentam maior sensibilidade e especificidade, mas são dispendiosos, invasivos e muitas vezes restritos a poucos laboratórios ou relacionados às pesquisas (PEARCE; FLEMING, 2018).

Por sua vez, os métodos indiretos de avaliar a adesão, como relato do paciente ou de seus familiares e o julgamento clínico pelo médico, apresentam diferenças substanciais no grau de objetividade e precisão. O relato do próprio paciente e seus familiares pode estar associado ao viés de memória, ao desejo dos pais de agradarem ao médico, ou de não reconhecerem abertamente a sua omissão na administração do medicamento (DIMA et al., 2017).

Outros métodos, apesar de serem mais precisos, apresentam dificuldades na realização, como: a avaliação da dispensação da medicação pela farmácia, que exige a cooperação do registro do farmacêutico em planilhas; a pesagem da medicação em *spray*, que requer o uso de balança digital de alta precisão; e os monitores eletrônicos, que não asseguram a efetividade da medicação, pois podem registrar o número de doses dispensadas, mas que não necessariamente tenham sido utilizadas no paciente, além de ser um método oneroso e mais utilizado em pesquisas (DIMA et al., 2017).

De forma semelhante, a terapia inalatória requer bastante atenção na sua avaliação durante a consulta médica. Para ser efetivo, o dispositivo para inalação deve produzir aerossol com número adequado de partículas nas faixas respiráveis, para penetração e deposição nas vias aéreas inferiores. O dispositivo ideal deve resultar em menor deposição possível na orofaringe para não gerar efeitos locais e sistêmicos, além de ser simples, portátil, durável e custo-efetivo. A eficácia e os efeitos colaterais das medicações inaladas dependem, portanto, do dispositivo inalatório, do medicamento que ele contém e do uso adequado (coordenação, adesão, padrão respiratório), de maneira que a resposta clínica pode ser altamente variável (FREY; FAGNANO; HALTERMAN, 2023).

Em crianças, inaladores pressurizados (IPs) com espaçadores e inaladores de pó seco (IPo) são os dispositivos mais utilizados, mas estudos têm mostrado resultados diversificados da avaliação destes dispositivos inalatórios, com 30 a 89% dos pacientes apresentando técnica inadequada no uso dos inalantes. Alguns deles relacionam esse fato ao baixo nível cognitivo dos pacientes e à falta de orientação adequada no manejo da técnica (COELHO, 2011; MAYZEL; MUENCH; LAUSTER, 2022). Entretanto, os erros de técnica não se limitam aos pacientes; alguns dados indicam que os médicos também falham por não verificarem em seus pacientes a técnica inalatória e por não utilizarem os instrumentos de avaliação desta técnica em cada consulta (MCCROSSAN et al., 2022).

O olhar médico ou do profissional de saúde também deve se estender para os fatores psicológicos relacionados ao não controle clínico da asma, destacando o estresse psicológico, que vem sendo cada vez mais estudado. A abordagem biopsicossocial é imprescindível, pois enquanto algumas crianças apresentam situações físicas que influenciam sua saúde mental na esfera emocional, outras vão apresentar situações psicológicas que podem interferir na saúde e gerar ou até ampliar os sintomas físicos de doenças já existentes, tendo em vista que na saúde há influências mútuas entre os contextos biológicos, psicológicos e sociais (BARNTHOUSE; JONES, 2019).

2.3 ESTRESSE PSICOLÓGICO: FISIOPATOLOGIA, AVALIAÇÃO E REPERCUSSÕES NA ASMA

Vários modelos de saúde mencionam o estresse enquanto importante fator de risco no processo saúde-doença, sendo que sua medida funciona como parâmetro na aferição da probabilidade para adoecimento físico ou mental de indivíduos e coletividade. Em uma conceituação genérica que usualmente é trabalhada sob a proposta interdisciplinar, o estresse é concebido como um processo adaptativo que reflete o nível de repercussão de estressores internos e/ou externos sobre a capacidade de adaptação humana às adversidades da vida, surgindo aliado à percepção de uma ameaça real ou imaginária que é interpretada como capaz de afetar a integridade física e mental do indivíduo (VLIAGOFTIS, 2014).

A palavra estresse, derivada do latim *strictus*, conforme assinala o *Oxford English Dictionary* de 1933, inicialmente foi empregada no século XVII significando fadiga, cansaço, sentido que é, até hoje, encontrado nos meios não acadêmicos. Nesta mesma época, estresse significava também algo que era apertado, estrito e penoso. Somente nos séculos XVIII e XIX que o estresse aparece relacionado com termos como pressão, esforço e tensão emocional (OHNO, 2017).

Já no século XX, em 1936, o endocrinologista húngaro, Hans Selye, introduziu o termo “stress” no campo da saúde para designar a resposta geral e inespecífica do organismo a um estressor ou a uma situação estressante. Hans Selye foi o primeiro a pesquisar com profundidade o *stress* na década de 1930. Ele observou que organismos diferentes apresentam um mesmo padrão de resposta fisiológica para estímulos sensoriais ou psicológicos, e isso teria efeitos nocivos em quase todos os órgãos, tecidos e processos metabólicos. Percebeu que alguns pacientes apresentavam falta de apetite, pressão alta, desânimo e fadiga quando expostos a situações adversas na vida (MCQUAID et al., 2000).

O estresse é comumente definido como uma condição ou estado em que a homeostase do organismo é perturbada. Em resposta à condição de estresse, Selye denominou como “Síndrome da Adaptação Geral” os eventos que ocorrem em três importantes fases: 1) a fase de alarme, na qual o organismo percebe o estímulo estressante; 2) a fase de resistência, que consiste na tentativa de adaptação do organismo frente ao estímulo, 3) a fase de exaustão, quando o organismo perde a capacidade de adaptação (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

A susceptibilidade ao estresse psicológico depende de vários fatores, tais como: frequência e intensidade dos eventos estressores; percepção cognitiva e emocional que o

indivíduo faz do estressor; da forma como é abordada e do sistema de apoio familiar e social (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

Dependendo da sua intensidade e tempo, o estresse pode ser considerado agudo ou crônico e pode ser classificado como físico (dor, choque, exposição ao frio, traumas físicos, procedimentos cirúrgicos), químico (por ação de drogas) ou psicológico, que acontece por percepção cognitiva e se caracteriza por fortes emoções como: medos, revoltas, situações ameaçadoras ou de pressão, perdas, inseguranças e tensões. É provável que diferentes tipos de estresse possam exercer diferentes efeitos quanto à liberação de hormônios e repercussões em órgãos-alvo (JOHNSON et al., 2013).

O estresse agudo pode ser entendido como uma ameaça imediata à integridade emocional, a curto prazo, que comumente conduz a resposta de “luta ou fuga”. A ameaça pode ser qualquer situação considerada como perigosa e, após o evento (que dura de minutos a horas), há uma resposta de relaxamento. Em geral, como consequências fisiológicas imediatas, devido a alterações hormonais na resposta ao estresse, ocorre aumento do ritmo cardíaco e frequência respiratória, ativação da resposta imune, mobilização de energia, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da utilização da glicose, perda de apetite e maior retenção de água e vasoconstrição (para o caso de perda de fluidos). Estes fenômenos ocorrem em períodos que vão de segundos a poucos minutos. Por outro lado, o estresse psicológico é denominado crônico quando persiste por vários dias, semanas ou até meses, a depender da exposição aos eventos estressógenos frequentes (DOWD, 2017).

Na situação da exposição ao estresse, em situação aguda e ameaçadora da vida, tem-se aumento da secreção de cortisol, além da epinefrina e norepinefrina, necessários para a sobrevivência do indivíduo, de permanência curta. Por outro lado, diante de uma situação crônica, contínua, há elevação do cortisol, de forma prolongada, causando efeitos deletérios no organismo por longo período (TRUEBA et al., 2016).

Dois importantes componentes estão envolvidos na ativação da resposta ao estresse: o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenais (HPA). Assim, a resposta do organismo ao estresse está associada à sua ativação, acarretando mudanças nas concentrações de vários mediadores relacionados ao estresse. A ativação do SNA, que ocorre em segundos, permite a resposta adaptativa ao evento estressor, enquanto o eixo HPA, por sua vez, apresenta uma resposta mais lenta, envolvendo a liberação dos glicocorticoides, os quais, dependendo da quantidade em que são secretados, podem levar a alterações imunológicas no organismo (BENNETT; ROHLER; STURMBERG, 2018).

Fisiopatologia do estresse psicológico

A exposição do indivíduo aos eventos adversos da vida pode gerar respostas neurológicas em formas de sinais ao centro da emoção - sistema límbico - representado por nove estruturas: amígdala, hipocampo, tálamo, hipotálamo, giro cingulado anterior, tronco cerebral, área tegmentar ventral, septo e área pré-frontal, dos quais, o tálamo e hipotálamo guardam estreita relação com as emoções, ativando o Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS) e o eixo HPA, desencadeando respostas gerais e específicas ao estressor (PLOURDE et al., 2017).

O córtex cingulado anterior (CCA) e a ínsula são os principais componentes de um circuito emocional que desempenha papel fundamental nos processos cognitivos do estresse psicológico. Os sinais que se projetam para a amígdala e hipotálamo, a partir do CCA e ínsula, vão ativar as estruturas límbicas do cérebro, como a amígdala, o hipotálamo e o núcleo do leito da estria terminal aumentando o fluxo de vários neuropeptídeos, incluindo substância P, histamina, opioides endógenos e neuropeptídeo Y (NPY). O sistema límbico tem participação ativa no sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) através da liberação dos seus neuropeptídeos (MIYASAKA et al., 2018).

O SNS ativado pelos neuropeptídeos do sistema límbico promoverá a liberação de epinefrina e norepinefrina na região medular das adrenais, durante a fase aguda do estresse. Por sua vez, o estímulo ao eixo HPA ativará o córtex adrenal para liberação de glicocorticoides durante todas as fases do estresse psicológico. Com menor participação, o estímulo ao SNP promove a liberação de acetilcolina, que pode se fixar aos receptores muscarínicos 3 (M3) presentes em algumas estruturas orgânicas, incluindo o epitélio respiratório (MIYASAKA et al., 2018).

A ativação do eixo HPA inicia-se através dos impulsos nervosos originários do estresse que são transmitidos para o hipotálamo. No hipotálamo, precisamente no *locus ceruleus* e no núcleo paraventricular são processados os sinais sensoriais, os quais induzem a liberação do hormônio corticotrópico (CRH), o qual passa pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário, chegando até a hipófise anterior (Figura 1). Neste local, o hormônio CRH induz a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que flui pela corrente sanguínea até o córtex das adrenais, induzindo a secreção de glicocorticoides, como o cortisol. O cortisol produzido fará *feedback* negativo sobre a produção do ACTH, que por sua vez, desencadeará *feedback* negativo sobre a produção do CRH (TSARTSALI et al., 2012).

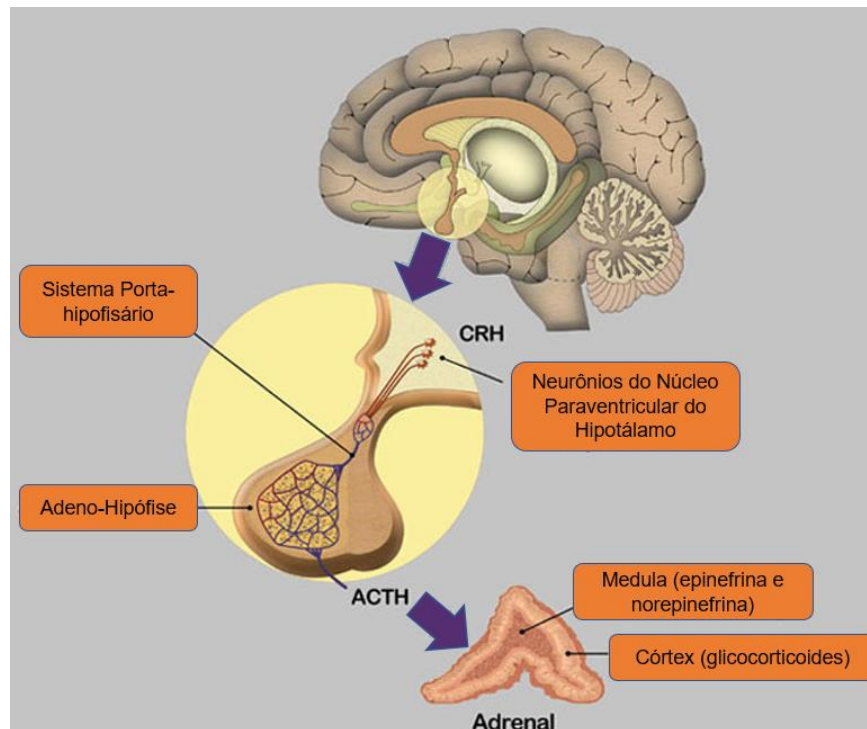


Figura 1. Sistema Hipotálamo-Pituitária-Adrenais. Hormônio corticotrófico (CRH) produzido em neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular do hipotálamo.

Os glicocorticoides (GCs), juntamente com os mineralocorticoides e com alguns dos esteroides sexuais, são produzidos no córtex das adrenais, sendo o principal glicocorticoide endógeno - o cortisol. A síntese de cortisol ocorre na zona fasciculada do córtex das adrenais, sendo necessário colesterol para a sua síntese, o qual é transportado para a membrana interna mitocondrial através da proteína esteroidogênica reguladora. A maioria das enzimas esteroidogênicas são enzimas da família citocromo P450. A síntese de glicocorticoides requer a conversão de pregnenolona em progesterona, seguida da conversão em 17-hidroxiprogesterona pela CYP17A1, hidroxilação pela CYP21A2 e finalmente sofre 11 β -hidroxilação pela CYP11B1 que dá origem ao cortisol ativo (OHNO, 2017).

A concentração de glicocorticoide circulante é regulada através do ajuste do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenais, influenciado por fatores como o ritmo circadiano, o estresse e o *feedback* negativo, este último fator é exercido pelo próprio hormônio glicocorticoide, agindo sobre os receptores glicocorticoides (GR) presentes no hipotálamo e na hipófise (OHNO, 2017).

Em humanos, a secreção dos glicocorticoides ocorre de forma pulsátil e diurna, ocorrendo em média dez surtos secretores ao dia, sendo esta secreção menos intensa durante a

noite e depois do adormecer. O principal surto de secreção de cortisol ocorre antes do despertar e é responsável por metade da secreção diária total (FARIA; LONGUI, 2006).

Uma vez liberado, o cortisol irá se fixar nos receptores de glicocorticoides (GR) distribuídos em várias células do organismo. O gene do GR produz um *splice* que resulta em duas isoformas: GR α e GR β . Embora estas duas formas possuam uma sequência idêntica de 727 aminoácidos, o GR α possui 50 aminoácidos adicionais (97 kDa) em relação ao GR β (94 kDa). O GR α é expresso em todos os tecidos e órgãos humanos. Sua estrutura está localizada no citoplasma e atua como fator de transcrição dependente de ligante. GR β é expresso de forma ubíqua, apresentando efeito negativo sobre a atividade transcricional do GR α . A isoforma GR β é responsável pela resistência tecido-específica aos corticoides, estando associada à piora clínica da asma (ERRANTE et al., 2014).

Ao penetrarem na célula alvo, os glicocorticoides se ligam aos GRs no citoplasma e são translocados até o núcleo, dando início ao processo de transcrição dos genes associados aos elementos de resposta ao glicocorticoides. A ligação à região promotora dos genes sensíveis aos glicocorticoides leva ao mecanismo de *transativação*, modulando a transcrição de maneira positiva, codificando mediadores anti-inflamatórios. No mecanismo de *transrepressão* (modo negativo), o complexo glicocorticoide-receptor se liga às moléculas co-ativadoras com atividade de histona acetiltransferase (HAT) levando à ativação de fatores de transcrição nuclear pró-inflamatórios como NF-kB (ERRANTE et al., 2014).

De modo simplificado: os mecanismos de transativação ativados pelos GR α e mediados por fatores de transcrição são responsáveis pelos efeitos terapêuticos dos glicocorticoides no controle da resposta inflamatória. A maior parte dos efeitos metabólicos dos glicocorticoides é baseada neste modelo de ação, levando à indução da síntese de lipocortina e p11/calpactina, que inibem a enzima fosfolipase A2 do metabolismo do ácido araquidônico pelas vias da cicloxigenase e lipoxigenase; ativação de inibidores de proteases de leucócitos e antagonistas do receptor de IL-1. Por sua vez, o excesso de glicocorticoides circulantes em corrente sanguínea ativa os receptores GR β desencadeando, por mecanismo de transrepressão, respostas pró-inflamatórias em vários tecidos do organismo (TANTISIRA et al., 2004).

O cortisol, uma vez exercendo sua atividade em células-alvo, é inativado em cortisona, pela enzima microsomal 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, sobretudo no rim, mas também no cólon, glândulas salivares e outros tecidos. Importante citar que a cortisona também exerce atividade glicocorticoide, sendo, no entanto, muito mais fraca que a do cortisol (ERRANTE et al., 2014; PLOURDE et al., 2017).

Medidas de avaliação do estresse psicológico

Por possuir receptores de glicocorticoides em praticamente todos os órgãos e afetar o funcionamento do eixo HPA, alterando funções sistêmicas autonômicas e de imunorregulação, atualmente, nas pesquisas sobre o estresse, o cortisol é o hormônio mais frequentemente mensurado. Portanto, medidas de avaliação do estresse e dos mediadores hormonais ativados são importantes na identificação de indivíduos que podem estar sob efeito nocivo do estresse psicológico (BRUCKI et al., 2003).

Na avaliação do estresse psicológico, as medidas podem ser divididas em ***medidas biológicas***, ***medidas ambientais*** (que identifica os agentes estressógenos) e as ***medidas de autopercepção do estresse***, em que são utilizados instrumentos de avaliação em forma de questionários validados (BRUCKI et al., 2003).

As ***medidas biológicas*** do estresse foram as que mais avançaram na avaliação do fenômeno, contribuindo para a compreensão do funcionamento do organismo diante das adversidades. De um modo geral, os protocolos de medida biológica do estresse, assim denominados por se tratarem de procedimentos padrão, podem ser divididos em dois grupos: as medidas bioquímicas e as medidas fisiológicas (BRUCKI et al., 2003).

A primeira medida bioquímica aqui apresentada é a das catecolaminas, principalmente a adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina), ativadas na reação inicial ao estresse. Geralmente o teste é feito com a mensuração dos índices plasmáticos ou na urina, os quais permanecem estáveis, mas, em situações de estresse agudo, mostram uma variação marcante em seus níveis (BIERHAUS et al., 2003).

Vale a pena ressaltar que mesmo diante de evidências de significativa contribuição para os estudos, as catecolaminas, ainda que sejam importantes modos de mensuração do estresse agudo, não são as medidas mais utilizadas em virtude da complexidade da coleta. Tais recursos de aferição requerem procedimentos laboratoriais mais restritivos (coleta de urina de 24 horas) e até invasivos (coleta de sangue no momento do evento). O cortisol, por sua vez, é o mais conhecido e apontado como um dos mais sensíveis para o diagnóstico de estresse, sendo liberado já na fase aguda e que pode se manter elevado por mais tempo (PEREIRA, 2013).

O cortisol é secretado de forma intermitente através do dia, por períodos que duram somente uns poucos minutos, com seus níveis mais altos pela manhã ao acordar e níveis mais baixos no final do dia. Entre estes pulsos de secreção, o córtex das adrenais pode não secretar qualquer cortisol por minutos a horas. A forma biologicamente ativa do cortisol é a fração livre, não ligada a proteínas, que representa cerca de 10% do nível plasmático de glicocorticoide. Da

forma inativa, que corresponde a 90%, tem-se que 95% se liga à transcortina ou CBG (*cortisol binding globulin* ou globulina ligadora de cortisol), proteína de baixa capacidade de transporte e alta afinidade para o cortisol. Os 5% restantes ligam-se à albumina, sendo esta, ao contrário, de alta capacidade de transporte e baixa afinidade (PLOURDE et al., 2017).

A quantidade de cortisol é um reflexo do montante da ativação que foi necessária para as fases da alostase, e mostra o quanto foi necessário e por quanto tempo foi liberado por estímulos. O conceito de alostase (do grego *allo*, que significa variável, e *estase*, que significa estabilidade: “estabilidade variável”) amplia o conceito de homeostase, enquanto este último prioriza a regulação do organismo por meio de mecanismos de retroalimentação negativa visando restabelecer o total equilíbrio do indivíduo, a alostase se caracteriza por mecanismos que tentam alcançar a estabilidade, através de mudanças fisiológicas ou de comportamento. A alostase é essencial para manter a viabilidade interna em condições de mudanças, que podem ser realizadas por meio de alterações hormonais no eixo HPA, no sistema nervoso autônomo, citocinas, ou em outros sistemas e, em geral, adaptável a curto prazo. Entretanto, a ativação dos sistemas regulatórios gera um custo energético ao organismo, denominado de carga alostática que, quando em excesso, pode desencadear doenças físicas e mentais no indivíduo, situação conhecida como sobrecarga alostática. Como ilustração, enquanto a medida basal esperada para o cortisol é de até 25 mg/100mL de plasma/dia, em indivíduos sob estresse pode alcançar 300 mg/dia, o que expõe o organismo a sua ação por períodos prolongados e, em excesso, produz alterações funcionais de amplo espectro no organismo (MASON, 2014).

A medida do cortisol se processa de diversas formas, a depender do local de extração do hormônio, como por exemplo, o cortisol urinário, plasmático, salivar, do suor e do cabelo. Dentre estes, o cortisol plasmático e o salivar são os mais utilizados em pesquisas e ambos possuem capacidades semelhantes de discriminação do nível de reação ao estresse. Entretanto, o cortisol plasmático fornece, além da fração livre, informações adicionais acerca da função de ligação com proteínas (transcortina ou albumina), enquanto o salivar indica os níveis de cortisol livre no organismo, ou seja, o saldo final da quantidade circulante disponível no corpo (TRUEBA et al., 2016).

O segundo tipo de medida biológica do estresse é a fisiológica. Ela está diretamente ligada à análise do funcionamento de órgãos e tecidos, priorizando a avaliação dos níveis de desgaste e/ou alteração do padrão funcional de determinados sistemas ou estruturas do organismo diante de eventos estressógenos. Quando da ocorrência de estresse crônico, o montante dessas mudanças pode levar ao desencadeamento de um fenômeno denominado ‘carga alostática’, o qual reflete o impacto das transformações que o organismo sofre diante da

exposição prolongada ao estresse, como por exemplo, o impacto do estresse crônico na conformação estrutural do cérebro (BUCCI et al., 2016).

Para a avaliação das **medidas ambientais** (que identifica os agentes estressógenos), é utilizada instrumentos de verificação dos eventos adversos na vida. Importante estabelecer a diferença entre evento traumático e evento estressógeno. O evento traumático é aquele em que o sujeito poderá sofrer consequências psíquicas por um tempo longo, podendo chegar a décadas, mesmo após afastamento do evento, e inclui aspectos relacionados ao comprometimento da integridade física do próprio indivíduo. Por sua vez, o evento estressógeno é aquele que, embora possa dar origem a efeitos psicológicos sob a forma de sintomas e desadaptação, uma vez removido, tende a acarretar uma diminuição do quadro psicopatológico por ele provocado (JERGOVIĆ et al., 2014).

Os eventos estressores têm sido diferenciados em dependentes e independentes. Os dependentes apresentam a participação do sujeito, ou seja, dependem da forma como o sujeito se coloca nas relações interpessoais, como se relaciona com o meio, onde seu comportamento provoca situações desfavoráveis para si mesmo. Os eventos estressores independentes são aqueles que estão além do controle do sujeito, independem de sua participação, como por exemplo, a morte de um familiar ou o convívio de uma criança em uma família com relacionamento conjugal perturbado (com agressões verbais e físicas ao longo de anos) (MURRAY, 2018).

No Brasil, pesquisas direcionadas à avaliação de eventos adversos na infância, como a violência infantil, vêm utilizando o instrumento validado, em português versão brasileira, *Adverse Childhood Experiences International Questionnaire* (ACE), de fácil aplicação e compreensão. Seu uso permite investigar a ocorrência de maus-tratos infantis e eventos estressógenos que possam conferir risco aumentado, tanto para o desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta, como para exposição a comportamentos de risco na adolescência (PEREIRA; VIANA, 2021).

Percebe-se que, paralelamente ao desenvolvimento das medidas biológicas e ambientais, as **medidas de autopercepção do estresse**, através dos instrumentos de autopercepção (mapeamento de estressores e autopercepção), foram se tornando formas alternativas e de mais fácil mensuração do estresse. Portanto, as propostas de mensuração do estresse através da mediação cognitiva assumiram, paulatinamente, grande importância quanto aos instrumentos de pesquisa, cuja representatividade se encontra na avaliação da percepção do estresse pelo indivíduo (PEREIRA; VIANA, 2021).

A partir do modelo de estresse como *status* de doença, Lipp (1995) assinalou que o estresse infantil pode associar-se à patogênese de distúrbios físicos e psicológicos. Em decorrência do interesse sobre o estresse infantil, Lipp e Lucarelli (1999) elaboraram um estudo cujo objetivo foi verificar a existência ou não de estresse psicológico por meio de uma escala que medisse a frequência com que algumas crianças experimentavam sintomas associados ao estresse, permitindo, também, determinar o tipo de reação apresentada. A Escala de *Stress* Infantil (ESI) permite a identificação do estresse infantil em populações de seis a 14 anos a partir de reações físicas, psicológicas, psicológicas com componentes depressivos e psicofisiológicas (DIVA; LUCARELLI; LIPP, [s.d.]; FILGUEIRAS et al., 2013).

Outro marco sobre o estresse ocorreu quando Lipp, aprimorando o Inventário de Sintomas de *Stress* – ISS, previamente existente e que havia sido baseado no modelo trifásico de Hans Selye (fases de alerta, resistência e exaustão), possibilitou a identificação dos tipos de sintomas e as fases em que o estresse se situava em maior detalhe na infância (DIVA; LUCARELLI; LIPP, [s.d.]). Essa padronização detectou, tanto em vida real, como em pesquisas, que as pessoas não entram na fase de exaustão de forma súbita, subdividindo-a em dois momentos distintos, em função de uma perceptível diferença quanto à quantidade e intensidade dos sintomas apresentados. A partir deste dado, a autora apresentou um modelo quadrifásico do estresse acrescentando uma quarta fase ao modelo trifásico de Selye, denominada “quase-exaustão”. De acordo com Lipp, essa quarta fase escalonada na Escala de *Stress* Infantil encontra-se entre a fase de resistência e exaustão e é caracterizada pelo enfraquecimento da criança, que não mais consegue resistir ao estresse e conduz à quebra da homeostase do organismo (FILGUEIRAS et al., 2013).

Durante seu desenvolvimento emocional, intelectual e afetivo, a criança confronta-se com momentos estressantes da vida que ultrapassa, por vezes, sua capacidade ainda imatura para lidar com estas situações. Quando não existe o apoio e proteção de um cuidador, que possa ajudar a criança a se restabelecer emocionalmente, o estresse tende a se tornar crônico e tóxico (DOWD, 2017).

O impacto final de um evento estressante ou do estresse persistente depende da gravidade do estressor, do nível do desenvolvimento emocional da criança, da disponibilidade e da capacidade de percepção dos adultos de servirem como um protetor, apoiador e de ajudar a criança a entender e a lidar com o estresse. Há que se considerar, portanto, que essa variabilidade de respostas ao estresse está relacionada, principalmente, a uma complexa e enredada trama de fatores associados ao desenvolvimento infantil e sua relação pessoal com

um adulto próximo, que geralmente se configura como um cuidador (SHALOWITZ et al., 2006).

Classificações do estresse psicológico quanto às respostas orgânicas

A variabilidade de resposta orgânica ao estresse psicológico, permite ainda caracterizá-lo em: **positivo**, **tolerável** e **tóxico**, de acordo com as respostas fisiológicas do organismo e a capacidade de enfrentamento (Figura 2) (JOHNSON et al., 2013).

O **estresse positivo** é caracterizado por resposta normal do organismo frente ao evento estressor e é essencial para o crescimento e desenvolvimento de uma criança. Respostas positivas ao estresse são frequentes, de curta duração e leves. A criança é apoiada por “amortecedores” emocionais, de forma individualizada ou através da garantia e proteção dos pais, principalmente da genitora. A criança ganha motivação e resiliência ao estresse, e as reações orgânicas que ocorrem com esse evento estressante voltam à linha de base. Exemplos incluem conhecer novas pessoas ou aprender uma nova tarefa (GARNER, 2013).

No **estresse tolerável**, as respostas aos eventos adversos da vida são mais intensas e prolongadas. O corpo responde em maior grau, e as respostas bioquímicas orgânicas esperadas têm o potencial inicial de afetar negativamente a arquitetura do cérebro. Exemplos incluem o divórcio ou a morte de um ente querido. Nas respostas ao estresse tolerável, uma vez que a adversidade é removida, o cérebro e os órgãos se recuperam completamente, dada a condição de que a criança é protegida por relacionamentos positivos e com apoio emocional familiar (GARNER, 2013).

Já o **estresse tóxico** resulta em ativação crônica da resposta ao estresse, com uma falha do corpo em se recuperar completamente. Difere de uma resposta normal ao estresse, na medida em que faltam o apoio do cuidador, a confiança ou o apego emocional. O apoio insuficiente ou inexistente do cuidador, principalmente vindo da genitora, impossibilita o amortecimento da resposta ao estresse ou o retorno do corpo à função de linha de base. Exemplos de estresse tóxico incluem abuso sexual, negligência, pobreza extrema, violência física, violência psicológica, escassez prolongada de alimentos (GARNER, 2013).

A exposição a estressores diários, contínuos e menos graves, porém crônicos, também podem ser considerados tóxicos para crianças. Os estressores tóxicos da primeira infância aumentam a vulnerabilidade a desfechos de saúde desadaptativos, como um estilo de vida pouco saudável, desigualdade socioeconômica e, principalmente, problemas de saúde (BARNTHOUSE; JONES, 2019).

Uma criança que está sofrendo com estresse crônico está em constante risco de alterações orgânicas que podem se tornar permanentes. As implicações para a saúde a longo prazo e os efeitos no desenvolvimento dos sistemas orgânicos são críticos, incluindo o aumento do risco de várias doenças. A resposta ao estresse tóxico afeta a rede neuroendócrina imune que leva a uma resposta prolongada e anormal do cortisol. A desregulação imune resultante, incluindo um estado inflamatório persistente, aumenta o risco e a frequência de infecções e outras complicações sistêmicas, principalmente em tenra idade (BARNTHOUSE; JONES, 2019; HORNOR, 2015).

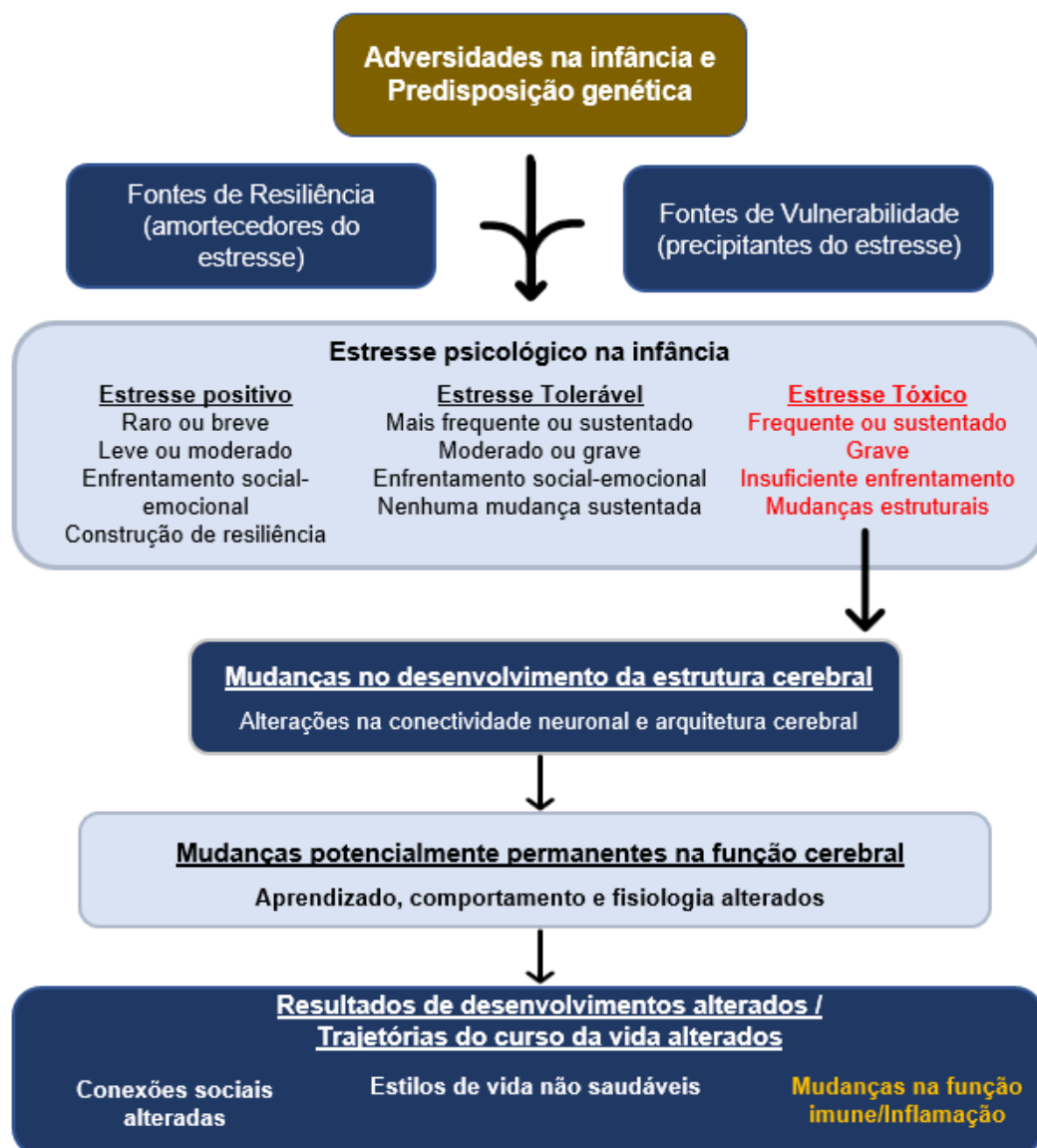


Figura 2. Tipos de estresse psicológico e repercussões orgânicas.

Fonte: Adaptado e traduzido. Andrew SG, Pediatrics, (GARNER, 2013).

Repercussões do estresse psicológico na asma

A relação entre estresse, sistema neuroendócrino e as consequentes repercussões em vários órgãos, vem sendo amplamente investigada. Estudos vêm demonstrando, cada vez mais, a existência de complexas interações bidirecionais entre os sistemas nervoso, endócrino e imune. A habilidade do SNC em modular o sistema imune vem sendo extensamente investigada. Esta modulação é mediada por uma complexa rede de sinais existentes na comunicação entre os três sistemas, os quais produzem mediadores biológicos que interagem e afetam os componentes celulares da resposta imunológica (MIYASAKA et al., 2018; OHNO, 2017; ROSENKRANZ et al., 2005).

Durante décadas foram empregados diversos modelos experimentais de estresse, envolvendo tanto animais quanto seres humanos. Estes modelos divergem entre si através de características quanto à natureza (psicológico, químico ou físico), intensidade (agudo ou crônico) e duração do estresse. De forma interessante, tem-se observado que as repercussões do estresse psicológico no organismo humano, através das alterações do cortisol, vêm promovendo modificações não somente nas respostas imunológicas, mas também na genética/epigenética e na resposta dos broncodilatadores e corticosteroides usados no tratamento da asma (OHNO, 2017; ROSENBERG et al., 2014).

A receptividade ao estresse psicológico, no córtex cingulado anterior, na ínsula e nas estruturas límbicas, desempenha um papel fundamental de transdução de sinais que levam à exacerbação da asma pelo estresse. O efluxo de neuropeptídeos Y, opioides, histamina, substância P, traduz em sinal do cérebro diretamente para os pulmões, ou através da ativação do eixo HPA e sistema nervoso autônomo (SNS e SNP), levando à liberação de hormônios do estresse, como glicocorticoides, epinefrina, norepinefrina, e acetilcolina, que juntos amplificam a inflamação do tipo Th2 nos pulmões (Figura 3). Assim, a interação entre as atividades neuroendócrinas promovidas pelo estresse psicológico e a modulação do sistema imunológico nos pulmões está fortemente associada à exacerbação da asma (MIYASAKA et al., 2018).

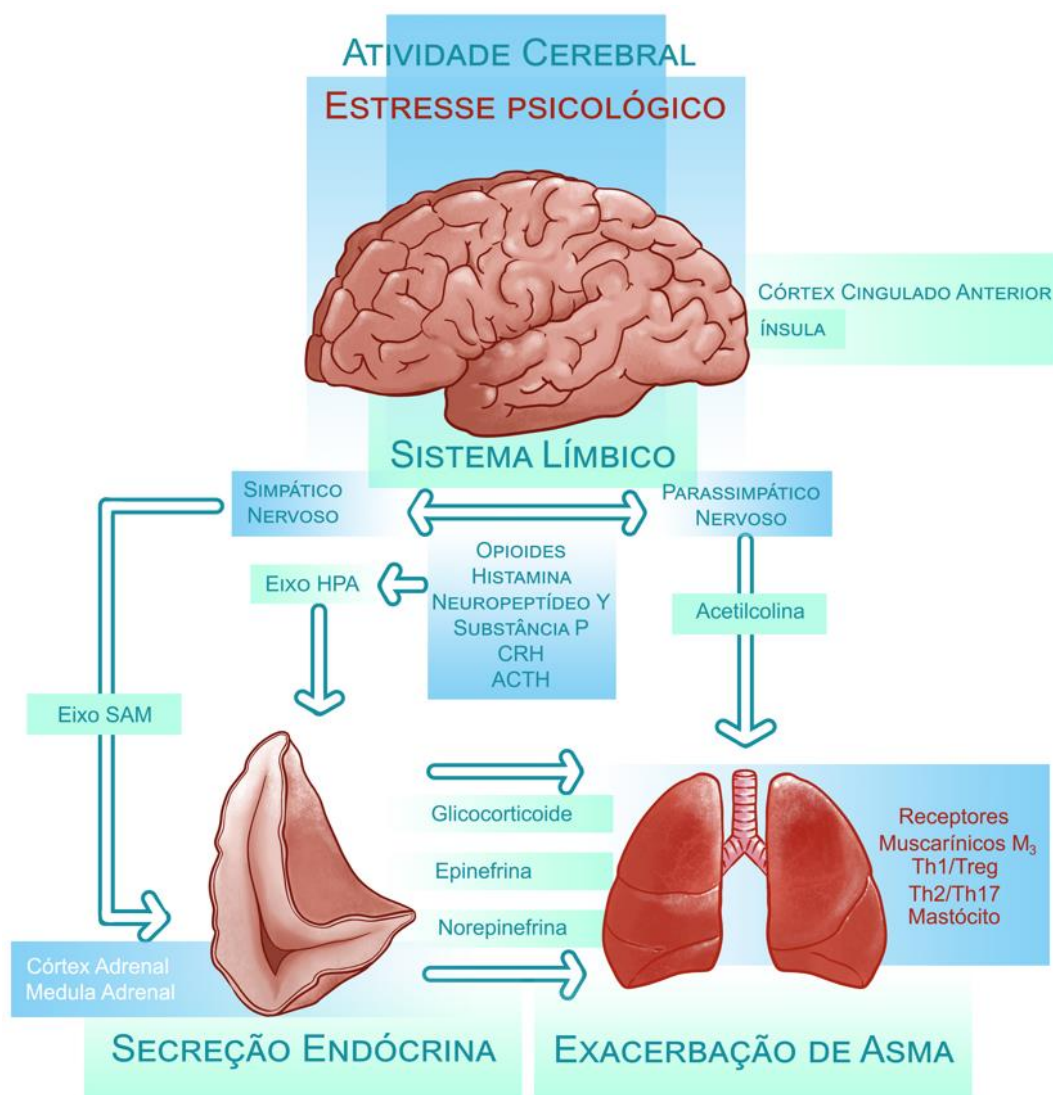


Figura 3. Ativação do eixo HPA e sistema nervoso autônomo (SNS e SNP), levando à liberação de hormônios do estresse. Fonte: Adaptado e traduzido (MIYASAKA et al., 2018).

Mudanças fisiológicas nos níveis de cortisol circulantes estão associadas com desequilíbrio no padrão de citocinas produzidas. O estresse geralmente induz supressão da resposta imune celular (padrão Th1), exercendo efeito significativo na imunidade humoral (padrão Th2) e em seus mecanismos efetores. A ativação da resposta Th1 contribui para a imunidade celular, enquanto a ativação da resposta Th2 favorece a atividade mediada por antígeno-anticorpo, ou seja, alérgeno e imunoglobulina IgE (KULLOWATZ et al., 2008).

Tanto os glicocorticoides quanto as catecolaminas induzem a resposta imune padrão Th2, através da supressão de células apresentadoras de antígeno e células Th1, estimulando a

produção de citocinas Th2. Isso ocorre porque os glicocorticoides e as catecolaminas, através da ativação dos receptores de glicocorticoides (GR), suprimem a produção de IL-12 das células apresentadoras de antígeno. Uma vez que a IL-12 é extremamente importante para induzir a produção de IFN- γ e para inibir a síntese de IL-4, a supressão da citocina pelo cortisol está associada à diminuição de IFN- γ e aumento de IL-4 por estas células. Glicocorticoides também exercem efeito direto sobre as células Th2, regulando positivamente a produção de IL-4, IL-5 e de IL-13, que participam diretamente na ativação da resposta imunológica da asma alérgica (PALUMBO et al., 2020).

Estudos com modelos animais demonstraram que, em fases de estresse, o cortisol liberado teve o potencial de se ligar aos GRs de células dendríticas do epitélio respiratório de murinos e promover o aumento da liberação de interleucina IL-4 polarizando a diferenciação das células T *helper naïve* em células Th2, além de diminuir a concentração de células CD4+CD25+FOXP3+ Treg em linfonodos brônquicos. No outro campo de ação, no baço, houve o desvio do equilíbrio Th1 / Th2 em direção às respostas Th2 causadas pela exposição ao estresse em camundongos, principalmente devido à diminuição da expressão de IFN- γ pelo cortisol elevado (KAWANO et al., 2018; OKUYAMA et al., 2014; OLSEN et al., 2015).

Alterações imunológicas também foram verificadas em indivíduos que estiveram sob influência aguda e crônica de eventos estressores. Pacientes que sofreram o transtorno do estresse pós-traumático apresentaram significativa redução de células Treg, tanto em linfonodos periféricos como em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs). Aumento dos níveis de cortisol, durante o estresse psicológico, resultou na ativação do fator de transcrição nuclear *kappa* β (NF- $\kappa\beta$), um complexo proteico envolvido no controle da expressão de diversos genes ligados às respostas pró-inflamatórias (JERGOVIĆ et al., 2014).

Estressores agudos e crônicos também têm a possibilidade de alterar a expressão do RNAm para os receptores de glicocorticoides. Nos linfócitos T, os GRs têm papel chave regulando a expressão das interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 após exposição aos alérgenos. De forma semelhante, nos mastócitos, a expressão e ligação nestes receptores pode inibir a liberação de histamina e outros mediadores alérgicos, bem como diminuir o recrutamento e ativação de eosinófilos. Portanto, alterações nos receptores de glicocorticoides podem conduzir a maior expressão da inflamação alérgica nos pacientes asmáticos (FREIER et al., 2010).

Há o entendimento que o estresse agudo, positivo ou até tolerável, não produz repercussões a longo prazo no organismo, mas quando crônico, pode prejudicá-lo. O estresse psicológico crônico pode causar uma resposta contra-regulatória na estimulação de linfócitos,

com consequente regulação negativa da expressão e/ou função de receptores de glicocorticoides levando à resistência funcional aos esteroides (PALUMBO et al., 2020).

Alterações na expressão gênica podem ser demonstradas através dos polimorfismos de nucleotídeos de enzimas, como a adenilato ciclase, responsável pela conversão da adenosina trifosfato (ATP) em 3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC), que promove o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas e inibe a liberação de mediadores broncoconstritores, pelos mastócitos. Alterações podem ser encontradas também nos receptores β_2 -adrenérgicos (β_2 AR) e de glicocorticoides utilizados no tratamento das exacerbações agudas e crônicas da asma (BREHM et al., 2015; PALUMBO et al., 2020).

Variações na expressão genética e alterações epigenéticas nos receptores neurológicos (ADCYAP1R1 e CRHR1), que regulam a produção do cortisol no conceito, foram também associadas à passagem transplacentária de elevado nível de cortisol de gestantes que estavam sob situações de estresse agudo e crônico (CHEN et al., 2013).

Relações familiares abusivas e instáveis têm o potencial de desencadear estresse psicológico entre cuidadores e crianças no ambiente doméstico. A este respeito, resultados de estudos recentes mostraram que o estresse parental está prospectivamente associado com sibilância na infância e que o surgimento de asma infantil é mais comum em famílias com pais em dificuldades de administrar o próprio estresse psicológico. Além disso, há evidências crescentes que estressores fora do ambiente familiar, a exemplo da exposição à violência na comunidade, estão associados também a uma maior frequência de sintomas em crianças asmáticas (DUTMER et al., 2018; HERMAN-SMITH, 2013).

Coletivamente, esses achados sugerem que em crianças e adolescentes com asma, a qualidade de vida em casa e as relações familiares e na comunidade são determinantes importantes de saúde e bem-estar e parecem ter efeitos mais fortes do que outros domínios da vida, como os acadêmicos. Outro aspecto importante é que eventos estressantes agudos isoladamente não influenciam a expressão de genes, mas quando são somados a um evento estressante crônico, a força desta associação potencializa as alterações (BENNETT; ROHLEDER; STURMBERG, 2018).

Em relação à resposta ao tratamento de pacientes com asma, o estresse pode aumentar a morbidade da asma, reduzindo a resposta aos corticosteroides inalados e β_2 -agonistas inalatórios. Estresse agudo individual e crônico familiar tem sido associado com redução da expressão dos genes que codificam o receptor de corticosteroide (em 5,5 vezes) e do receptor β_2 -adrenérgico (em 9,5 vezes) de crianças com asma (MILLER; CHEN, 2006). Em outro estudo incluindo 143 crianças em idade escolar, a percepção do estresse parental foi associada

com resposta reduzida a corticosteroides *in vitro* e níveis circulantes mais altos de eosinófilos sanguíneos e proteína catiônica eosinofílica em crianças asmáticas. Neste mesmo estudo, a resposta aos corticosteroides foi avaliada pela medida da produção de IL-5, IL-13 e IFN- γ pelas PBMCs (incubadas com substâncias mitogênicas) após a adição de doses fisiológicas de hidrocortisona (MILLER et al., 2009). Limitados por um desenho transversal, os achados dos dois estudos sustentam a hipótese de que o estresse leva à regulação negativa da expressão e função do receptor de glicocorticoide (MILLER; CHEN, 2006).

Alterações da resposta imune foram identificadas em estudo de coorte de nascimento de 557 crianças, em que o estresse materno pré-natal foi associado com aumento de citocinas inflamatórias de células mononucleares no sangue do cordão umbilical, com aumento na produção de interleucinas pró-inflamatórias, como a IL-8 e TNF- α , bem como o aumento de IL-13 (WRIGHT et al., 2010).

O estresse familiar pós-natal também parece influenciar os padrões de respostas imunes relacionadas à asma. Numa coorte de nascimentos, níveis de estresse parental foram avaliados a cada dois meses, durante os 24 meses de vida da criança, e mostrou que a presença de estresse parental, entre os seis e 18 meses de idade da criança, foi associada a um maior nível de IgE e maior produção de TNF- α aos dois anos de idade (WRIGHT et al., 2004).

Alguns estudos vêm mostrando, tanto pela direção causal como pela ordem temporal dos eventos, que quando pacientes asmáticos são expostos a eventos estressantes, como participar de desafios escolares ou conviver cronicamente em um ambiente de baixo *status* socioeconômico (SES) ou sob estresse crônico em membros da família, eles apresentam contagens mais altas de eosinófilos séricos, maior número de linfócitos Th2 em respostas a gatilhos alérgicos e aumento da produção *in vitro* de citocinas identificadas na asma, como as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13. Eventos estressantes também acentuam a resposta inflamatória das vias aéreas aos desafios de alérgenos (KINGHORN et al., 2019; MILLER et al., 2009; REDMOND et al., 2022).

Na avaliação da função pulmonar, alguns estudos vêm mostrando cada vez mais as repercussões do estresse psicológico na inflamação pulmonar com diminuição significativa do VEF₁ e da capacidade vital forçada (CVF), além de alterações da fração do óxido nítrico exalado (FeNO) presente em níveis aumentados na asma alérgica (Figura 4) (CHEN et al., 2010; LANDEO-GUTIERREZ et al., 2020b; RITZ et al., 2014).

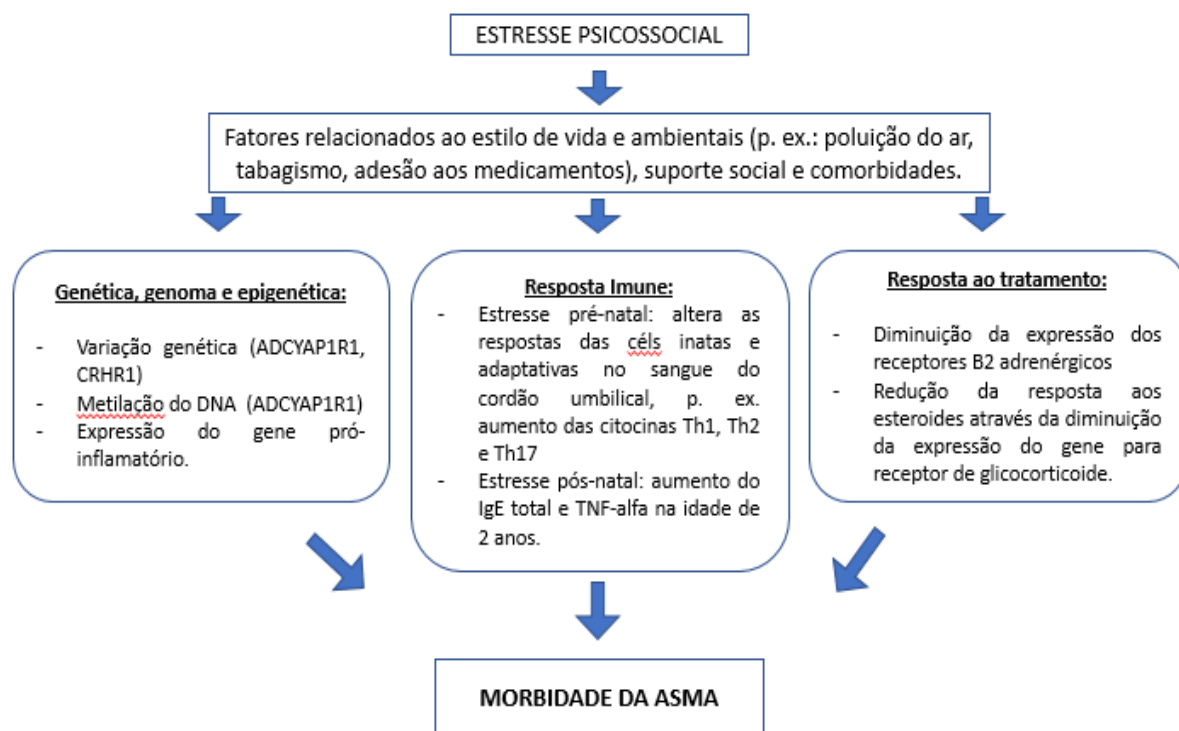


Figura 4. Potenciais mecanismos fisiopatológicos que relacionam o estresse psicológico à asma. (Adaptado de ROSENBERG et. al., 2014).

A resposta ao estresse psicológico, portanto, vem sendo analisada em diversas áreas da esfera biopsicossocial, com diversos efeitos fisiológicos, os quais envolvem a participação de diferentes sistemas: nervoso, endócrino e imunológico com repercussões multifacetadas no organismo humano. Disfunções do eixo HPA, ocasionadas pelo estresse, vêm repercutindo diretamente na asma, tanto no desencadeamento da doença, envolvendo alterações na expressão gênica/epigenética, como nas respostas imunes e de função pulmonar. Estas disfunções são principalmente promovidas pelo desequilíbrio do padrão de produção do cortisol que, liberado durante o estresse psicológico, tem sido considerado um importante indutor do desequilíbrio imune na resposta alérgica da asma (ROSENKRANZ et al., 2016).

Na população pediátrica, o papel do cuidador se torna essencial na identificação e condução das variadas respostas ao estresse psicológico em que a criança está sujeita a enfrentar, a fim de promover o bem-estar emocional e melhorar a capacidade da criança de participar integralmente da vida familiar e social (CORTELO et al., 2018).

Por razões culturais e tradicionais, as mães, em sua maioria, assumem a responsabilidade pelo cuidado diário de seus filhos, especialmente aqueles que possuem

doenças crônicas, como a asma, e requerem maiores cuidados de saúde. Assumindo que a asma é uma doença de natureza biopsicossocial, as tomadas de decisões, por parte dos cuidadores e dos profissionais de saúde, devem ser balizadas e ancoradas no modelo de sinergia e promoção à saúde, que auxilia a repensar a saúde fora do determinismo patogênico, possibilitando o enfrentamento das adversidades da vida, de forma proativa para o manejo adequado da asma (LINDSTROM, 2006).

2.4 TEORIA DA SALUTOGÊNESE NO CONTEXTO DA ASMA

Existe uma estreita relação entre estresse psicológico e os determinantes da saúde. Os determinantes sociais de saúde são os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos e comportamentais que influenciam na saúde. Dentro do contexto dos determinantes psicológicos, comportamentais e sociais, a saúde pode ser compreendida pela óptica da teoria Salutogênica (BHATTACHARYA; PRADHAN; BASHAR, 2017).

A teoria salutogênica (*saluto* = saúde; *gênese* = origem) proposta por Antonovsky levanta o seguinte questionamento filosófico: o que gera saúde? Em 1979, Aaron Antonovsky, sociólogo e professor israelita-americano, pesquisando sobre as relações entre o estresse, a saúde e o bem-estar, realizou uma investigação social sobre a adaptação ao climatério entre mulheres de diferentes grupos étnicos, e o que ele observou foi fator decisivo para a mudança de enfoque de suas pesquisas (MITTELMARK et al., 2016).

De origem judia, Antonovsky buscou nas mulheres que viveram em campos de concentração, durante a Segunda Guerra Mundial, as respostas aos seus questionamentos após observar que um número expressivo delas mantinham um bom estado de saúde física e mental, a despeito dos traumas que tinham enfrentado. Por meio de entrevistas detalhadas sobre as experiências destas sobreviventes, concluiu que algumas pessoas conseguem desenvolver recursos gerais de resistência frente às adversidades da vida e conseguem superar grandes dificuldades e manter a integridade da saúde física e mental (ERIKSSON; LINDSTRÖM, 2007).

A teoria proposta por Antonovsky considera que a saúde e a doença estão integradas num contínuo multidimensional que apresenta dois polos distintos: saúde e doença. Desta forma, o autor evita a classificação do indivíduo enquanto totalmente saudável ou totalmente doente e salienta que todos os indivíduos se encontram num movimento de progressão ou regressão em relação aos distintos polos do contínuo. Essa concepção supera a visão dicotômica saúde *versus* doença adotada pelo determinismo patogênico do modelo Biomédico e permite o

alcance do objetivo central que é a identificação dos fatores que facilitam o movimento das pessoas em direção à saúde (D'ALESSIO, 2019).

O objetivo central da salutogênese é o estudo das origens da saúde, em contraposição ao determinismo patogênico voltado para o estudo das causas das doenças. Nesse sentido, a teoria busca explicar que os fatores que promovem a saúde são distintos daqueles que modificam o risco para doenças. Enquanto a patogênese analisa o modo como os fatores de risco individuais e ambientais determinam o início e o desenvolvimento das doenças, a salutogênese estuda como os recursos de enfrentamento ao longo da vida promovem o desenvolvimento da saúde numa perspectiva positiva, partindo do princípio de que o organismo humano encontra-se em estado dinâmico de desequilíbrio heterostático, diferentemente do modelo Biomédico, que se baseia na homeostase e no equilíbrio como condições essenciais para a manutenção e restabelecimento da saúde (MITTELMARK et al., 2016).

Nesse sentido, a salutogênese busca responder como a ordem é capaz de emergir de um contexto de caos, ao conferir foco na adaptação positiva de um ambiente inevitavelmente rico em estresse. Portanto, o foco central da salutogênese é o estudo dos recursos de enfrentamento, ou seja, dos fatores que impedem as repercussões nocivas do estresse, fundamentando-se em dois importantes conceitos: **recursos gerais e especializados de resistência e senso de coerência** (LINDSTROM, 2006).

Os recursos gerais e especializados de resistência são identificados como essenciais para o movimento em direção à promoção da saúde. Quando os recursos estão disponíveis, o indivíduo tem melhores chances de lidar com os desafios da vida. Estes recursos estão relacionados a aspectos financeiros, experiência, conhecimento, autoestima, apoio social, manutenção das tradições, cultura e orientação filosófica da vida. No entanto, o aspecto essencial dos recursos de resistência é promover a capacidade individual de utilizar estes recursos a seu favor ou nos cuidados a terceiros (LINDSTROM, 2006).

Por sua vez, o senso de coerência consiste, fundamentalmente, numa orientação global no sentido de ver a vida estruturada, manejável e com sentido emocional. Trata-se de uma forma individual de pensar, sentir e agir com uma autoconfiança que leva as pessoas a se identificarem, beneficiarem-se, utilizarem e reutilizarem os recursos disponíveis para si e para a contribuição de outros, sendo composto pelos seguintes elementos: 1) *elemento cognitivo*: refere-se à capacidade de compreender, de conferir sentido ao estímulo, mesmo quando ele apresenta grande dimensão. Nesse sentido, mesmo episódios muito difíceis de serem superados podem ser considerados suportáveis; 2) *elemento instrumental*: refere-se à capacidade de manejo das situações pelo próprio indivíduo ou a partir da mobilização de recursos que se

encontram sob o controle de pessoas ou entidades legitimadas por ele (ex.: esposa, marido, amigos, Deus, médico); e 3) *elemento emocional/motivacional*: refere-se a capacidade de conferir sentido emocional às situações da vida; implica estar envolvido nos processos de moldar o próprio destino e as experiências diárias (HOURZAD et al., 2018).

No contexto individual, a formação do senso de coerência é percebida desde a infância e, como um processo contínuo, vai se desenvolvendo ao longo da vida, sendo que o incremento mais evidente ocorre nas três primeiras décadas de vida. Alguns fatores cruciais que podem influenciar o SOC são as experiências da infância e adolescência, o papel social de cada indivíduo e seu contexto na família, comunidade e sociedade (DRAGESET et al., 2023). Em situações estressantes na infância, as quais com o enfrentamento individual não se consegue obter o controle psicológico e emocional, o apoio de um cuidador com alto senso de coerência, principalmente os que mantêm laços afetivos mais próximos, como a genitora, conseguem identificar e interferir nestas situações de desequilíbrio emocional (D’ALESSIO, 2019).

O senso de coerência, conceito chave da teoria salutogênica, por sua vez, influencia os hábitos que interferem diretamente na saúde e os comportamentos adaptativos que podem minimizar a gravidade das doenças. O SOC apresenta três componentes: a capacidade de compreender um evento (**compreensibilidade**), a percepção do potencial de modificá-lo ou solucioná-lo (**gerenciabilidade/manejo**) e o significado que se dá a este evento (**significância**) e pode ser avaliado através de instrumentos que permitem quantificar o grau de adaptabilidade das populações ao seu ambiente (MITTELMARK et al., 2016).

No final dos anos noventa, o conceito de SOC foi integrado aos documentos da OMS, inserindo-o nas grandes linhas mestras orientadoras das macropolíticas de promoção da saúde (WHO, 1997). Desde 2007, um dos grupos de trabalho da *International Union for Health Promotion and Education* (IUHPE) tem se dedicado a Salutogênese com o objetivo de utilizar este recurso como promoção da saúde (ERIKSON et al., 2007).

A fim de se quantificar o SOC, foi desenvolvido um questionário que apresenta duas versões, sendo uma versão composta por 29 questões e outra versão curta com 13 questões. Em ambas as versões, as questões permeiam os três domínios do SOC e são respondidas a partir de uma escala ordinal. As respostas obtidas geram escores, sendo que valores maiores representam uma maior capacidade do indivíduo de enfrentar as situações estressantes e se manter saudável (MITTELMARK et al., 2016).

Dentro da perspectiva salutogênica diante da asma, espera-se que mães com alto senso de coerência tenham maior compreensibilidade, o que estaria relacionado com o entendimento da doença do seu filho, a capacidade de identificar fatores de risco modificáveis desencadeantes

de exacerbações e quais as possibilidades terapêuticas existentes. O segundo componente, gerenciabilidade/manejo, estaria relacionado em como utilizar corretamente as medicações e dispositivos inalatórios, em promover melhor controle ambiental, com redução de alérgenos e irritantes, principalmente no ambiente intradomiciliar. E o terceiro componente, a significância, estaria relacionado à compreensão de que a vida é dotada de sentido e propósito e que, a participação de um cuidador, possibilitaria uma melhor adesão ao tratamento e manejo da asma (Figura 5) (D’ALESSIO, 2019).

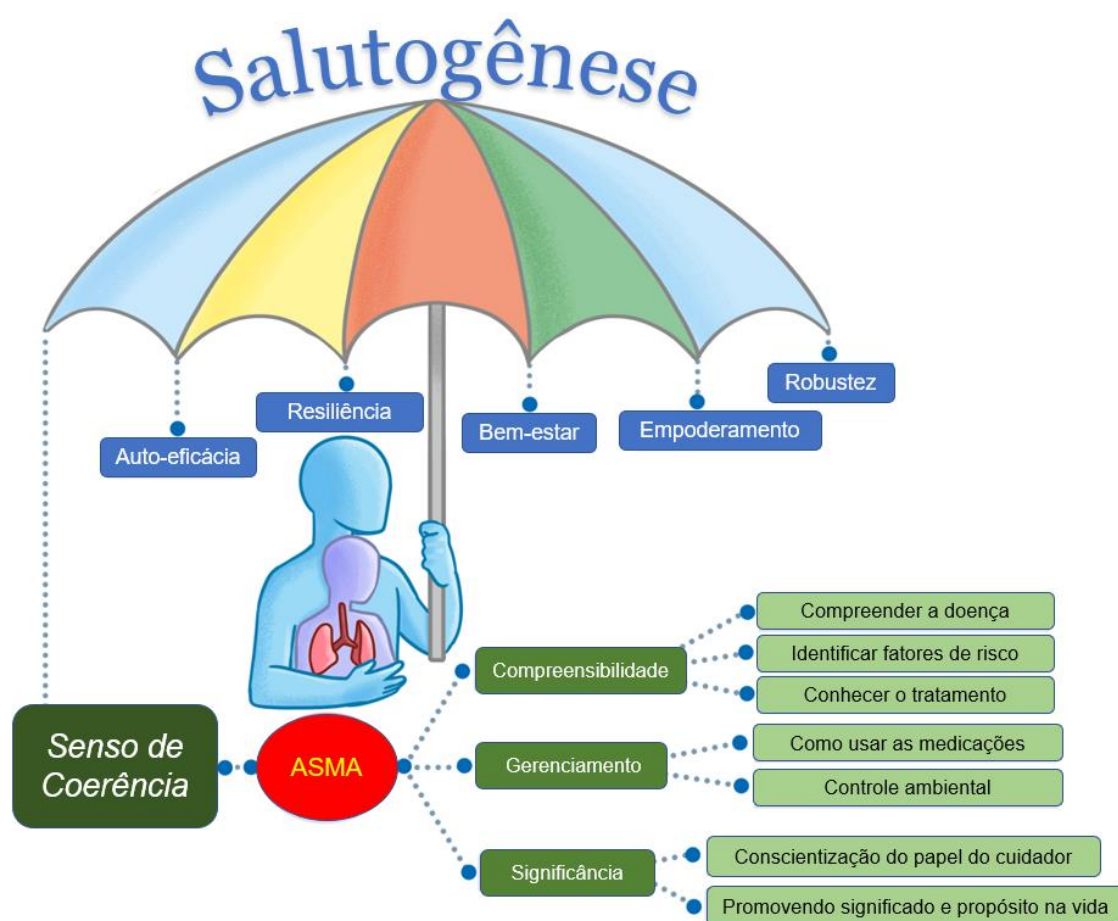


Figura 5. Senso de coerência de Antonovsky como constructo representativo da Teoria geral da Salutogênese. Papel do cuidador na asma infantil.

Aumentar o autocontrole dos indivíduos em relação à saúde, mudar a atitude do paciente em relação à doença, à capacidade de autocuidado e de satisfação, mesmo diante de situações adversas, são alguns dos mecanismos de intervenções deste constructo. Este modelo tem sido utilizado em alguns estudos sobre os cuidados de saúde bucal de crianças, sobre o controle

clínico da hipertensão, diabetes e outras doenças crônicas e gradualmente vem ganhando campo na avaliação de pacientes com pneumopatias crônicas (QIU et al., 2013; RUY CARNEIRO et al., 2017; WINGER; ADAMS; MOSHER, 2017).

Um dos poucos estudos de avaliação do senso de coerência na asma teve como objetivo fornecer uma visão de como os membros da família conduzem o tratamento da asma de seus filhos. Foi utilizado o questionário de medida do senso de coerência, através da escala do SOC com 29 itens, em uma amostra de 137 pais de famílias (76 da Islândia e 61 dos Estados Unidos). O estudo concluiu que intervenções realizadas em famílias, que tenham crianças que apresentam asma, devem ser desenvolvidas para capacitá-los a se sentirem mais confiantes em usar seus recursos de enfrentamento para atender às demandas da doença e aumentar o bem-estar e adaptação geral dos pais (SVAVARSDOTTIR E.K.; RAYENS M.K., 2005).

Noutro estudo realizado com 103 famílias islandesas e 76 famílias americanas, um grupo de enfermeiros de saúde comunitária, na Islândia e nos Estados Unidos, avaliaram o senso de coerência e o comportamento de adaptação e enfrentamento dos pais em relação a asma dos filhos. Das crianças que participaram do estudo cerca de 10% apresentavam asma grave, em comparação com 53% com asma moderada e 37% com asma leve. O estudo de Svavarsdottir et al. concluiu que o desenvolvimento de intervenções com foco na “prevenção”, ou seja, impedindo que a criança seja hospitalizada ou atendida na emergência por exacerbação da asma, e com foco no “reforço da resiliência”, podem ser úteis para as famílias de ambas as culturas (SVAVARSDOTTIR; RAYENS; MCCUBBIN, 2005).

Dentro da perspectiva salutogênica, mesmo conhecendo que o senso de coerência de Antonovsky tenha se mostrado um importante preditor de saúde em pacientes com doenças crônicas, esse constructo ainda não foi plenamente estudado na asma. Importante destacar que a avaliação do SOC dos cuidadores de crianças com asma, pode mostrar uma realidade ainda não investigada, em saber se um alto ou baixo SOC pode interferir no controle clínico da asma.

Deste modo, percebe-se o quanto o campo de investigação sobre os efeitos do estresse psicológico e suas consequências na asma é amplo. Abordar os fatores de risco modificáveis para exacerbações da asma, com foco no estresse psicológico, e entender que o manejo da doença na população pediátrica está sob responsabilidade fundamental de um cuidador, geralmente a mãe, faz-nos pensar sobre a importância de se avaliar o senso de coerência materno. De modo semelhante, desperta curiosidade em saber qual o papel do senso de coerência materno no controle da asma destas crianças, uma relação complexa e, sem dúvida, instigante.

3. MÉTODOS

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em três serviços de saúde, de referência no atendimento à população pediátrica com afecções pulmonares, em Pernambuco: o Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE); o Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP); e a Policlínica João de Barros Barreto, pertencente ao II Distrito Sanitário da Secretaria de Saúde de Olinda - PE.

A escolha destes três serviços de saúde está relacionada ao acesso da autora da Tese ao atendimento de crianças com afecções pulmonares, e por representarem cerca de 87% de todos os atendimentos por asma na infância, na Região Metropolitana do Recife (RMR), registrados no Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS), no período do estudo (DATASUS, 2023).

O HC-UFPE e o IMIP, serviços de saúde localizados no município do Recife - PE e conveniados ao SUS, são hospitais de ensino, pesquisa e assistência, que atendem pacientes com baixas condições socioeconômicas residentes na região metropolitana e no interior de Pernambuco, mas que também recebem pacientes dos estados circunvizinhos.

O ambulatório específico de asma do HC-UFPE assiste pacientes de todas as faixas etárias e tem um quantitativo expressivo de pacientes pediátricos com asma, que são referenciados de outros serviços de saúde. O IMIP possui ambulatórios de Pneumologia Pediátrica com atendimento e acompanhamento às crianças com asma e outras doenças respiratórias provenientes das assistências primária e secundária. Por sua vez, a Policlínica João de Barros Barreto (Policlínica JBB), instituição de assistência secundária à saúde, possui ambulatório de referência em asma que contempla quase a totalidade dos atendimentos de pacientes pediátricos referenciados pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Olinda-PE.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

3.2.1 Desenho do estudo e Período

Trata-se de um estudo observacional, analítico, do tipo caso-controle, realizado em três serviços especializados de saúde destinados ao atendimento de crianças com asma. Com base

no entendimento do modelo salutogênico, crianças em idade escolar com asma controlada formaram o grupo CASO e com asma não controlada formaram o grupo CONTROLE. O estudo seguiu as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para estudos do tipo caso-controle (<http://www.strobe-statement.org>) (ANEXO A).

A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2020 a outubro de 2022, sendo iniciada após dez meses da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do primeiro hospital do estudo (HC-UFPE), em decorrência do início da pandemia do COVID-19 no ano de 2020 e da interrupção dos atendimentos ambulatoriais no período de março a julho do mesmo ano, em quase todo o Brasil.

3.2.2 População-alvo e amostragem

A população do estudo foi composta por crianças em idade escolar, de ambos os sexos, com diagnóstico de asma estabelecido por médico especialista em Alergia e Imunologia ou Pneumologia Pediátrica, usando a classificação da gravidade pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA) e do controle da asma pelo *Childhood Asthma Control Test* (c-ACT).

O processo de amostragem foi por conveniência, consecutiva à demanda de atendimentos dos pacientes pediátricos com asma, que já vinham sendo acompanhados nos ambulatorios de asma do HC – UFPE, nos ambulatorios de Pneumologia Pediátrica do IMIP e no ambulatório de asma da Policlínica JBB.

As crianças com asma foram recrutadas durante os atendimentos médicos de acompanhamento nos ambulatorios, e as mães ou responsáveis foram convidadas, antes ou após o atendimento médico, a participarem da pesquisa com suas respectivas crianças.

No período de coleta de dois anos, foram adicionados no estudo 193 pacientes asmáticos na faixa etária escolar. O *power* da amostra foi calculado *a posteriori*, utilizando-se a principal variável independente – estresse psicológico. Não há registro de estudos anteriores que analise a presença do estresse psicológico em escolares asmáticos e a avaliação do senso de coerência materno.

Foi utilizado o programa *Statcalc* do Epi Info (versão 7.2.2.16) para as análises do *power* da amostra, levando-se em consideração a razão 1:1 de casos e controles do estudo. Seguindo o modelo salutogênico na avaliação do estresse psicológico na asma, procurou-se calcular a razão de chance para se obter o controle clínico da asma. O percentual de casos com exposição

foi de 27,8% e a porcentagem de controles expostos foi de 4,2%, conferindo um OR de 8,87, obteve-se um *power* amostral acima de 95%.

A coleta final contemplou um tamanho amostral de 193 crianças asmáticas, que entraram nas análises estatísticas, sendo 97 para o grupo caso (asma controlada) e 96 para o grupo controle (asma não controlada).

3.2.3 Definição dos grupos caso e controle segundo controle clínico da asma e gravidade

Controle clínico da asma:

- Grupo CASO: pacientes que apresentavam asma controlada nas últimas quatro semanas, pelo questionário c-ACT;
- Grupo CONTROLE: pacientes que apresentavam asma não controlada nas últimas quatro semanas, pelo questionário c-ACT.

Gravidade da asma:

Em estudos epidemiológicos, a asma é classificada como leve, moderada ou grave com base no tratamento prescrito pela GINA ou *British Thoracic society* (BTS) *Step*, independentemente do nível de controle da asma dos pacientes. Isso pressupõe que o tratamento prescrito foi apropriado para as necessidades do paciente e a avaliação da gravidade é conferida após pelo menos seis meses de acompanhamento clínico (GINA – 2023).

- Asma leve: foram adotados os critérios definidos pela diretriz GINA para a faixa etária entre seis e 11 anos, em que os pacientes do estudo apresentavam sintomas/sinais < 2 vezes por mês ou ≥ 2 vezes por mês, mas não diário; ou seja, encontravam-se no *step* 1 ou 2 de tratamento.
- Asma moderada: pacientes que apresentavam sintomas/sinais por mais dias ou acordava com asma uma vez por semana ou mais, ou seja, no *step* 3 ou 4 de tratamento.
- Asma grave: pacientes que apresentavam sintomas/sinais diários e quase contínuos, ou seja, encontravam-se no *step* 5 de tratamento.

3.2.4 Critérios de elegibilidade

Critérios de Inclusão

- Grupos Caso e Controle:
 - Pacientes asmáticos, de ambos os sexos, com idade de seis a dez anos incompletos;
 - Diagnóstico clínico de gravidade da asma pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA) e acompanhamento de no mínimo seis meses em ambulatório de asma do HC-UFPE, Hospital do IMIP e Policlínica JBB;
 - Estado nutricional da criança: eutrófico. [Índice de Massa Corpórea (IMC) com escore Z entre ≥ -2 e $\leq +1$];
 - Atual saúde mental estável e com capacidade cognitiva de responder às perguntas do questionário de Escala de *Stress* Infantil (ESI) de forma escrita ou oral;
- Genitoras dos pacientes dos grupos caso e controle:
 - Atual saúde mental estável e com capacidade cognitiva de responder às perguntas dos questionários do estudo de forma escrita ou oral;

Critérios de Exclusão

- Grupos Caso e Controle:
 - Presença de malformações congênitas das vias aéreas, comorbidades cardíacas com repercussão hemodinâmica, fibrose cística, doenças crônicas em outros sistemas ou órgãos, problemas respiratórios perinatais, tumores intratorácicos, tuberculose pulmonar, imunodeficiências congênitas ou adquiridas, IMC escore $Z > +1$ ou $Z < -2$;
 - Estar participando de outro estudo, principalmente de intervenção, no período da pesquisa.

3.2.5 Variáveis do estudo

- **Variável Dependente:**
 - *Controle clínico da asma na criança.*
- **Variável Moderadora:**
 - *Senso de Coerência Materno.*

- **Variável Independente principal:**
 - *Estresse psicológico na criança.*

- **Covariáveis:**
 - Adesão ao tratamento, técnica inalatória dos dispositivos, controle ambiental.

- **Variáveis de caracterização da amostra (pacientes asmáticos):**
 - Idade, sexo, tempo de sibilância, hospitalização por sibilância, presença de rinite, presença de atopia familiar, gravidade da asma pela diretriz GINA, sibilância nas infecções respiratórias virais, sibilância na prática de exercícios físicos, sibilância nas mudanças climáticas.
 - *Relacionadas aos aspectos demográficos, ambientais e socioeconômicos:* local de residência urbana ou rural, poluição atmosférica próximo à residência, exposição ambiental aos aeroalérgenos, tabagismo intradomiciliar e nível socioeconômico.

- **Variáveis de caracterização da cuidadora (genitora):**
 - Idade, anos de estudo, ocupação profissional, situação conjugal.

3.2.5.1 Categorização das variáveis

Todas as variáveis do estudo, com as respectivas categorizações, estão apresentadas e descritas em forma de quadro no **Apêndice A**. As disposições das variáveis no quadro seguem a ordem das questões apresentadas no Formulário de Pesquisa do estudo (**Apêndice B**).

3.2.6 Instrumentos de pesquisa

Para a coleta de todos os dados foi elaborado um formulário de pesquisa (**Apêndice B**) que contemplava todas as variáveis de análise do estudo. Neste formulário, os resultados dos instrumentos de pesquisa também foram inseridos, após serem aplicados e realizados os somatórios das respectivas escalas.

A pesquisa contou com sete instrumentos validados e publicados em língua vernácula (português versão brasileira), os quais foram: (1) *questionário c-ACT de controle da asma*; (2) *questionário ESI de estresse psicológico infantil*; (3) *questionário SOC para avaliar o senso de coerência materno*; (4) *questionário de avaliação da técnica inalatória*; (5) *questionário Morisky Medication Adherence Scale [MMAS-8] para avaliar adesão ao tratamento da*

asma; (6) *Questionário para Qualificar Exposição Ambiental a Alérgenos (Q²EA²)*; e (7) *questionário que mede o nível de pobreza*.

As características desses instrumentos e a forma de interpretação dos dados coletados estão descritas nos tópicos seguintes.

3.2.6.1 Questionário de controle da asma na criança: c-ACT

O c-ACT foi desenvolvido para avaliar o controle da asma em crianças entre quatro e 11 anos. Este instrumento foi desenhado para ser: autoaplicável; incorporar informações do paciente e de seu responsável; capturar a natureza multidimensional do controle da asma e apresentar boas propriedades preditivas (LIU et al., 2007).

O c-ACT é composto por sete perguntas divididos em duas partes. A primeira parte é direcionada e preenchida pela criança, sendo composta por quatro perguntas com escala visual, com respostas variando de 0 a 3, e tem a característica de informar os sintomas atuais do paciente. A segunda parte, preenchida pelo responsável, é composta por três perguntas, com respostas variando numa escala de 0 a 5, e de forma semelhante ao questionário GINA, refere os sinais e sintomas da asma nas últimas quatro semanas. O escore total é a soma de todas as respostas, variando de 0 (pior controle da asma) a 27 (ótimo controle da asma na criança).

O estudo inicial e referido na diretriz GINA conseguiu estabelecer um ponto de corte, dividindo em duas categorias, sendo valores maiores ou igual a 20 pontos considerados como asma controlada, e valores menores ou igual a 19 pontos considerados como asma não controlada na faixa etária pediátrica.

No Brasil, o questionário c-ACT foi validado por Oliveira *et al.*, em 2015. Foram incluídos 105 participantes, com idades entre quatro e 11 anos. Validade: todas as correlações entre a pontuação total e os itens do questionário foram significantes, com valor r de Pearson $\geq 0,3$. Confiabilidade: o coeficiente *Alpha de Cronbach* do escore total do c-ACT foi de 0,677 (0,573 – 0,763 IC95%). Na avaliação da sensibilidade às mudanças, o tamanho do efeito foi 0,8 e o coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,598. A versão em português para o Brasil do questionário c-ACT demonstrou ser uma versão válida e confiável (OLIVEIRA et al., 2016) (ANEXO B).

3.2.6.2 Avaliação do Estresse psicológico na infância: ESI

Visa diagnosticar a presença do estresse psicológico e seu papel no desenvolvimento de doenças, através da abordagem psicológica e biológica. A Escala de *Stress Infantil* (ESI) surgiu do interesse em validar o Inventário de Sintomas de *Stress Infantil* (ISS-I), pela mesma autora (Lipp e Romano, 1987), mas que ao final da versão deu origem a um novo instrumento de pesquisa na área de atuação da Psicologia (DIVA; LUCARELLI; LIPP, [s.d.]).

A padronização da escala ESI foi obtida após estudos estatísticos realizados com uma amostra de 550 crianças, e seus resultados de precisão e consistência interna se mostraram satisfatórios, com coeficiente *Alpha de Cronbach* de 0,89, coeficiente de precisão pela técnica Duas Metades de 0,95 e correção de *Sperman-Brown* de 0,97.

O questionário ESI é composto por 35 itens em escala tipo *Likert* de 0 a 4 pontos, preenchidos pelo próprio paciente, visando avaliar a presença do estresse nos últimos três meses, em indivíduos com idades entre seis e 14 anos (**ANEXO C**). Foi desenvolvida por Lipp e Lucarelli em 1997, revista em 2008 e aprovada pelo Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos (SATEPSI) do Conselho Federal de Psicologia (CFP) (DIVA; LUCARELLI; LIPP, [s.d.]).

É um instrumento simples, com tempo de duração de resposta aproximada de 15 a 30 minutos, podendo também ser respondido por indivíduos não alfabetizados, ou seja, pode ser utilizado na forma autoaplicável como questionário ou na forma de entrevista. A aplicação da escala pode ser tanto individual quanto coletiva. Algumas orientações são necessárias:

- O local de aplicação deve ser em salas arejadas e iluminadas, sem ruídos e devem ser evitadas interrupções durante a aplicação.
- As salas devem conter mesas ou carteiras separadas de forma a garantir a individualidade na execução do questionário.
- É necessário formulário de aplicação, protocolo de apuração e lápis.
- As instruções devem ser lidas para garantir a padronização e em crianças não alfabetizadas ou com dificuldade de leitura, o aplicador deve fazer a leitura das instruções de cada item e aguardar a resposta da criança para posterior marcação.
- Na soma da pontuação, cada quarto de (1/4) círculo equivale a um ponto.

Critérios recomendados para definir as quatro fases do estresse psicológico infantil:

- ☐ **Fase de Alerta:** considerada como uma fase transitória do estresse, que não deve ser vista como envolvendo estresse emocional permanente ou grave, mas representa uma reação do

organismo a algo presente que representa um desafio para a criança. Nesta fase, o organismo, por meio do córtex cerebral, busca achar saídas e restabelecer o equilíbrio interno, ou seja, a homeostase. Caso o estresse não seja eliminado, o organismo passa para a segunda fase do estresse.

□ **Fase de Resistência:** caracteriza-se por um excesso de fontes de estresse na vida da criança, que a leva a utilizar muita energia para seu enfrentamento. O organismo entra nesta fase quando o estressor permanece atuante por mais tempo. Neste momento, na tentativa do organismo em manter a homeostase, ocorre uma hiperatividade córtico-adrenais, consequentemente um maior dispêndio de energia para o enfrentamento. Nesta fase há manutenção por tempo prolongado do estado de alerta e o organismo pode não se recuperar.

□ **Fase de Quase-exaustão:** Caracteriza-se por uma fase grave do estresse, na qual a criança não consegue resistir aos eventos estressores presentes em sua vida e começa a adoecer física e psicologicamente. A tensão excede o limite do organismo e a resistência física e emocional começam a se romper.

□ **Fase de Exaustão:** fase mais grave e negativa do estresse, na qual a criança adoece física e/ou psicologicamente, podendo ocorrer doenças e disfunções orgânicas graves e até fatais.

As seguintes pontuações foram estabelecidas para cada fase do estresse:

- **Fase de Alerta:**

Nota (pontuação) ≥ 10 pontos obtida nas questões de reação física (2, 6, 12, 15, 17, 19, 21, 24 e 34); ou Nota ≥ 15 pontos obtida nas questões de reações psicológicas (4, 5, 7, 8, 10, 11, 26, 30 e 31); ou Nota ≥ 09 pontos obtida nas questões reações psicológicas com componente depressivo (13, 14, 20, 22, 25, 28, 29, 32 e 35); ou Nota ≥ 11 pontos obtida nas questões reações psicofisiológicas (1, 3, 9, 16, 18, 23, 27 e 33); ou Nota total da escala entre 39 até 59 pontos.

- **Fase de Resistência:**

Nota (pontuação) ≥ 16 pontos obtida nas questões de reação física (2, 6, 12, 15, 17, 19, 21, 24 e 34); ou Nota ≥ 22 pontos obtida nas questões de reações psicológicas (4, 5, 7, 8, 10, 11, 26, 30 e 31); ou Nota ≥ 15 pontos obtida nas questões reações psicológicas com componente depressivo (13, 14, 20, 22, 25, 28, 29, 32 e 35); ou Nota ≥ 16 pontos obtida nas questões reações psicofisiológicas (1, 3, 9, 16, 18, 23, 27 e 33); ou Nota total da escala entre 59 até 79 pontos.

- **Fase de Quase-exaustão:**

Nota (pontuação) ≥ 22 pontos obtida nas questões de reação física (2, 6, 12, 15, 17, 19, 21, 24 e 34); ou Nota ≥ 29 pontos obtida nas questões de reações psicológicas (4, 5, 7, 8, 10, 11, 26, 30 e 31); ou Nota ≥ 21 pontos obtida nas questões reações psicológicas com componente

depressivo (13, 14, 20, 22, 25, 28, 29, 32 e 35); ou Nota ≥ 21 pontos obtida nas questões reações psicofisiológicas (1, 3, 9, 16, 18, 23, 27 e 33); ou Nota total da escala acima de 79 até 99 pontos; Aparecer círculos completamente cheios (pintados) em 07 ou mais itens da escala total.

- *Fase de Exaustão:*

Nota (pontuação) total da escala acima de 99 pontos, independente da pontuação dos demais critérios.

A Escala de Stress Infantil (ESI) também permite a identificação do estresse infantil em tipos de reações que podem ser esperadas e avaliadas através dos itens do questionário:

- **Reações Físicas** são avaliadas pelos itens; 2, 6, 12, 15, 17, 19, 21, 24, 34;
- **Reações Psicológicas**, itens: 4, 5, 7, 8, 10, 11, 26, 30 e 31;
- **Reações Psicológicas com componente Depressivo**, itens: 13, 14, 20, 22, 25, 28, 29, 32 e 35;
- **Reações Psicofisiológicas**, itens: 1, 3, 9, 16, 18, 23, 27 e 33.

Os itens que forem mais preenchidos na escala irão sinalizar o tipo de reação mais esperada ao estresse psicológico.

3.2.6.3 Questionário de avaliação do Senso de Coerência Materno: SOC

O Senso de Coerência (SOC) é o constructo central da teoria salutogênica desenvolvido por Antonovsky (1979). Após a introdução da teoria da Salutogênese, Antonovsky desenvolveu e publicou pela primeira vez, em 1983, uma escala de SOC baseada em questionário de orientação de vida, saindo do foco nos fatores de risco das doenças para a compreensão dos determinantes da saúde. A escala tem sido utilizada em pelo menos 15 versões, em 49 idiomas diferentes e em mais de 48 países, sendo aplicável em diferentes culturas.

A escala do SOC foi escrita originalmente em hebraico e em inglês para ser usada em várias culturas, cuja forma original consiste em 29 itens (SOC-29): 11 itens medindo compreensibilidade, dez itens medindo a capacidade de gerenciamento e oito itens medindo significância, os quais apresentam respostas com valores de 1 a 7 em escala *Likert*. Entretanto, dos 29 itens, 13 são respondidos em uma escala reversa de valores, ou seja, o valor 7 é transformado em 1, o valor 6 em 2, o 5 em 3 e assim sucessivamente. Em seguida foi criada a versão abreviada e validada em 13 perguntas (SOC-13). Em ambas as versões, as questões permeiam os três domínios e são respondidas a partir de escala ordinal, com algumas perguntas

na forma afirmativa e outras na forma negativa em formato *Likert* de 1 a 7, oferecendo valores entre 29 e 203 (SOC-29) e valores entre 13 e 91 (SOC-13) (MITTELMARK et al., 2016).

A versão em português de Portugal foi validada por Saboga-Nunes em 1999, que utilizou metodologias quali-quantitativas e apresentou uma consistência satisfatória (*Alpha de Cronbach* entre 0,83 e 0,90) e na análise de componentes principais resultou em oito fatores (SABOGA NUNES et al., 2016).

No Brasil, a escala SOC-13, face às diferenças sociais, econômicas e culturais da população brasileira, foi transcrita e validada para a língua portuguesa para aplicação em estudantes adolescentes no estado de Goiás, por Freire *et al.*, em 2001. O instrumento foi testado em uma amostra de 664 adolescentes e suas mães, e apresentou consistência interna (*Alpha de Cronbach* de 0,81) (FREIRE et al., 2001).

Posteriormente, uma adaptação transcultural foi validada para mães de crianças pré-escolares no Brasil. Com o auxílio de entrevistas cognitivas, foram feitas adaptações com simplificações de palavras e mudança do ranqueamento da escala tipo *Likert* de 7 pontos para uma escala de 5 pontos. Quando testadas as propriedades psicométricas, os resultados indicaram um aumento da consistência interna da escala adaptada em relação a escala originalmente validada na língua portuguesa, passando o coeficiente *Alpha de Cronbach* de 0,67 para 0,71. Este valor aumentou para 0,80 no teste com a amostra aleatoriamente selecionada. Os coeficientes de *Kappa* ponderado e a correlação de *Spearman* foram utilizados para avaliar a confiabilidade teste-reteste. Os coeficientes de *Kappa* ponderado atingiram valores médios de 49,5% e a correlação de *Spearman* mostrou que todos os itens se correlacionaram com os escores totais do SOC. Os resultados indicam que a escala adaptada é válida e consistente para mães de crianças pré-escolares de diferentes classes sociais no Brasil (BONANATO, 2009).

Esta adaptação do SOC contém 13 perguntas, que devem ser respondidas por autopreenchimento ou através de entrevista, em uma escala do tipo *Likert* de 5 pontos, com respostas âncoras nos valores extremos (1 e 5), com o valor “1” representando senso de coerência mais baixo e o valor “5” senso de coerência mais alto. A pontuação final do SOC é a soma das respostas. As questões avaliam três dimensões nesta versão mais curta: capacidade de compreensão (*comprehensibility*), que corresponde à dimensão cognitiva (questões 2, 6, 8, 9 e 11); capacidade de gestão (*manageability*), que é o componente que traduz a forma de gerir problemas (questões 3, 5, 10 e 13); e “significado” (*meaningfulness*), componente motivacional (questões 1, 4, 7 e 12). A última é considerada o componente mais importante do SOC, pois afeta e motiva os outros dois componentes (SCALCO, 2016).

O SOC-13 é tratado como uma variável contínua, com pontuação que varia entre 13 e 65 pontos, sem possuir ponto de corte pré-definido para categorização em baixo e alto. Entretanto, dos 13 itens, cinco itens (questões 4, 5, 6, 8 e 12) são respondidos em uma escala reversa de valores (pontuação inversa).

A categorização é realizada de acordo com a mediana, valores acima da mediana indicam alto senso de coerência (BONANATO et al, 2009). No presente estudo, utilizamos o SOC-13, que foi dicotomizado a partir de sua mediana, sendo classificado em baixo SOC quando apresentou valor igual ou inferior à mediana e alto SOC quando apresentou valor maior que a mediana (ANEXO D).

3.2.6.4 Avaliação da técnica inalatória dos dispositivos

O instrumento foi construído para medir a habilidade dos pacientes em utilizarem inaladores pressurizados (IPs) ou inaladores de pó (IPos), verificar os erros mais comuns na sua utilização e identificar os pacientes que necessitam de um programa educacional para o uso desses dispositivos. É utilizado e preenchido por checagem da técnica inalatória durante consulta médica.

Durante o processo de validação do instrumento, o grau de correlação entre os escores avaliados pelo observador, utilizando-se o coeficiente *Alpha de Cronbach*, foi de 0,97. Essa correlação foi estatisticamente significativa usando-se a correlação de *Spearman* ($p < 0,0001$). O teste de *Mann-Whitney* confirmou que os valores atribuídos aos escores pelos dois avaliadores não foram estatisticamente diferentes. Houve grande semelhança entre os avaliadores, indicando a validade de critério (ZAMBELLI-SIMÕES et al., 2002).

A pontuação do instrumento foi estabelecida em valores de checagem, de acordo com o tipo de inalador: Inalador Pressurizado (IP) - técnica correta: 7,0 a 9,0; Inalador de Pó (IPo) - técnica correta: 4,0 a 6,0 (ANEXO E).

3.2.6.5 Avaliação da adesão ao tratamento: MMAS-8

A *Morisky Medication Adherence Scale* - 8 itens (MMAS-8) foi desenvolvida após cerca de 20 anos da construção da MMAS-4 original (MORISKY DE, GREEN LW, 1986), acrescentando quatro itens, que mantém a abordagem dos fatores relacionados ao comportamento de não adesão. Esse instrumento segue o mesmo desígnio do anterior, em que a maioria das perguntas é formulada no negativo, sendo apenas uma questão formulada no

afirmativo. Entre as oito questões, sete são compostas por respostas dicotômicas (sim/não) e a última, que indaga a frequência da dificuldade de se lembrar de tomar o medicamento, é composta por escala de resposta tipo *Likert* de cinco pontos (MORISKY; ANG; KROUSEL-WOOD, 2008).

A partir da sua publicação, o instrumento foi mundialmente difundido e adaptado para diversas culturas. Para a cultura brasileira, a MMAS-8 foi adaptada por Oliveira-Filho *et al.*, cuja versão original foi traduzida para o português brasileiro por dois dos autores envolvidos no estudo, nativos na língua portuguesa e proficientes na língua inglesa. Após esta fase, houve a discussão sobre as versões traduzidas e entrou-se no consenso de uma versão única, a qual foi retro-traduzida por dois profissionais tradutores nativos da língua inglesa, leigos no tema adesão ao medicamento (DE OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2014).

Para a validação do instrumento foram avaliados a consistência interna, confiabilidade, teste-reteste, validade de grupos conhecidos ou contrastados por meio da associação da pressão arterial do paciente, o escore da escala e análise de sensibilidade e especificidade. Teve como população-alvo 937 pacientes hipertensos de seis Unidades de Saúde da Família de Maceió/AL (DE OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2014).

O valor total apresentado para o *Alpha de Cronbach* no estudo original de Morisky *et al.* foi de 0,83, o que demonstra boa consistência interna. Para o estudo que validou para a versão brasileira, o valor foi de 0,68, considerado moderada consistência interna. Com relação aos demais itens avaliados, o valor do teste-reteste demonstrou ser satisfatório e obteve uma boa relação entre os níveis de adesão mensurados pela MMAS-8 e os níveis pressóricos de pacientes hipertensos.

Em estudos com asma, a escala MMAS-8 foi aplicada por Janežič *et al.* em que foram avaliados 208 pacientes, maiores de 12 anos, com asma e foi significativamente associada ao controle da doença e qualidade de vida. (JANEŽIČ; LOCATELLI; KOS, 2017). No Brasil, Cardoso *et al.* aplicaram o questionário MMAS-8 em crianças com asma, a partir de seis anos de idade, em dois centros de referência em Pneumologia Pediátrica, no sul do Brasil. O uso do instrumento mostrou equivalência das propriedades psicométricas da escala utilizada em pacientes hipertensos (CARDOSO *et al.*, 2021).

A escala MMAS-8 utilizada no estudo é composta por oito questões destinadas a medir a adesão à medicação nas últimas quatro semanas. O instrumento foi aplicado na forma de questionário ou entrevista para crianças acima de seis anos. As primeiras sete questões são perguntas de caráter dicotômico sim / não, enquanto a última questão é respondida em uma

escala tipo *Likert* de 5 pontos. Para as primeiras sete perguntas, cada resposta "NÃO" é atribuído um ponto, exceto para a pergunta de número 5, onde um ponto é dado para a resposta "SIM".

Para a questão de número 8 é atribuído 1,0 ponto para a resposta "nunca"; 0,75 para a resposta "raramente"; 0,5 para a resposta "às vezes"; 0,25 para a resposta "frequentemente" e zero é dado para a resposta "sempre". A pontuação do MMAS-8 é obtida pelo somatório das pontuações das oito questões, que pode variar de 0 a 8. O grau de adesão terapêutica foi determinado de acordo com a pontuação resultante da soma de todas as respostas corretas: valores entre 7 e 8 pontos: **alta adesão**; valores ≤ 6 pontos: **baixa adesão** (ANEXO F).

3.2.6.6 Avaliação do controle ambiental: Q²EA²

Foi utilizado um instrumento construído e validado por Souza *et al.* para qualificar a exposição ambiental *indoor* de pacientes com alergia respiratória: Questionário para Qualificar Exposição Ambiental a Alérgenos (Q²EA²). A análise estatística do questionário proposto demonstrou que este instrumento possui boa consistência interna e validade de conteúdo e se mostrou objetivo e claro, sendo uma ferramenta potencial para uso tanto na prática clínica quanto em pesquisa (SOUZA, 2019).

Vinte e um médicos participaram como juízes para validar o questionário, ao qual responderam 204 pacientes com asma. O Índice de validade de conteúdo para todas as questões do aspecto "Clareza" foi de $0,846 \pm 0,152$ e do aspecto "Relevância" de $0,954 \pm 0,080$. O coeficiente *Alpha de Cronbach* para o aspecto "Clareza" foi de 0,88 e o aspecto "Relevância" foi de 0,94 com IC de 95%. O Coeficiente de Correlação Intraclassa médio foi de 0,94 e todos os testes F foram altamente significantes (DE SOUZA et al., 2023). O questionário desenvolvido foi considerado válido e confiável, sendo capaz de retratar o ambiente domiciliar sem a necessidade de uma visita pessoal ao domicílio do paciente. (ANEXO G).

O preenchimento do instrumento Q²EA² foi obtido através de entrevista com a genitora da criança com asma. O Q²EA² possui 29 perguntas, que são realizadas pelo entrevistador ao respondente, as quais são atribuídas o valor "0" se a resposta for NÃO, e valor "1" se a resposta for SIM. Para cada resposta assinalada é realizada a multiplicação pelo peso da questão, atribuindo peso 2 para questões que obtiveram mais de 95% de concordância entre os juízes e peso 1 às questões que obtiveram menos de 95% de concordância. Ao final do resultado é somado o valor total e dividido por 3.

O resultado final reflete a classificação da exposição ambiental no domicílio nos últimos três meses, com valores entre 0 e < 4 : exposição baixa e controle ambiental bom; valores entre

4 e < 8: exposição moderada e controle ambiental razoável; valores entre 8 e < 12: exposição alta e controle ambiental ruim; valores entre 12 e 16: exposição excessiva e controle ambiental ruim, tendo sido uma decisão da pesquisadora do presente estudo agrupar a exposição alta e excessiva aos alérgenos em única definição, pois representam um controle ambiental ruim.

3.2.6.7 Medição do nível socioeconômico

Para analisar o nível de pobreza das famílias foi utilizado o instrumento de medição elaborado pelos pesquisadores chilenos Alvarez, Wurgaft e Salazar (1982) (ALVAREZ, 1982), que foi traduzido e adaptado para língua portuguesa versão brasileira por Issler e Giugliani (1997), voltado especialmente para populações urbanas de baixo nível socioeconômico (ISSLER; GIUGLIANI, 1997). Esse questionário consta de 13 itens: escolaridade e ocupação dos pais, número de moradores na casa, coabitação paterna, tipo e posse de habitação, relação do número de pessoas que dormem na casa com o número de camas, condições de abastecimento de água, saneamento, coleta de lixo, energia elétrica, disponibilidade de cozinha independente e posse de bens domésticos (geladeira, televisão, fogão, rádio). Cada item recebe uma pontuação, cuja soma estabelece o nível socioeconômico (NSE) das famílias, podendo variar de 6 a 52 pontos .

O instrumento foi aplicado na forma de entrevista às genitoras das crianças com asma do estudo. A soma obtida em cada um desses itens estabelece o nível de pobreza urbana da família. Para fins de análise estatística, a pontuação foi agrupada em *tercis* a classificar em valores: entre 6 e 21 como vivendo em estado de miséria; pontuação entre 22 e 37 como baixo nível socioeconômico inferior; e pontuação entre 38 e 52 como baixo nível socioeconômico superior (ANEXO H).

3.2.7 Operacionalização do estudo

O presente estudo foi iniciado após aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisas (CEP) do Hospital das Clínicas da UFPE e do IMIP, e após autorização da Secretaria de Saúde de Olinda - PE, mediante Carta de Anuência, para realização da pesquisa na Policlínica JBB.

Nos ambulatórios de asma do HC – UFPE, da Pneumologia Pediátrica do IMIP e da Policlínica JBB, ao se identificar pacientes elegíveis com suas respectivas genitoras, era explicado os objetivos do estudo e, após o aceite em participar, era solicitada assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), para a responsável legal do menor de 18

anos (**Apêndice C**), e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para pacientes com idade acima de sete anos (**Apêndice D**).

A equipe foi composta pela pesquisadora principal, uma mestranda, uma psicóloga e duas alunas de graduação do oitavo período do curso de Medicina, que são bolsistas de iniciação científica, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da UFPE. Antes do início da coleta de dados foram realizados treinamentos com a equipe, no qual foram repassados os critérios de inclusão e exclusão do estudo, bem como esclarecimentos de eventuais dúvidas na aplicação dos instrumentos da pesquisa, checagem para verificação da consistência das respostas e digitação dos dados nos formulários.

Durante consulta médica, as crianças foram inicialmente submetidas à avaliação antropométrica, onde foram mensurados o peso e a altura e calculado o IMC pela razão entre o peso e o quadrado da altura ($\text{peso}/\text{altura}^2$). Com essas informações foram classificadas quanto ao estado nutricional de acordo com as curvas de controle pondero-estatural para crianças de cinco a 19 anos, pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2007), considerando os valores críticos do escore Z do IMC para a idade (escore $Z > +2$ = obesidade; escore $Z > +1$ e $< +2$ = sobrepeso; escore Z entre ≥ -2 e $\leq +1$ = eutrofia; escore $Z < -2$ = magreza; escore < -3 = magreza extrema). Permaneceram no estudo somente as crianças eutróficas.

Em seguida, foram coletadas informações dos pacientes relativas à idade, área de habitação (rural ou urbana), número de consultas prévias, gravidade da asma pela diretriz GINA, tempo de sibilância, hospitalização por asma, atopias familiares, presença de rinite, sibilância nas infecções virais, atividades físicas e mudanças climáticas, poluição atmosférica próxima à moradia, tabagismo intradomiciliar, além das informações relativas à genitora.

O tempo médio de cada consulta foi de 60 a 90 minutos, neste período eram coletadas informações da criança e sua genitora em salas privativas dos ambulatórios do HC – UFPE, Hospital do IMIP e da Policlínica JBB, de forma a não sofrerem interrupções ou interferências durante as respostas aos instrumentos da pesquisa.

O questionário sobre controle da asma na criança (c-ACT) foi respondido em conjunto pelo paciente asmático e sua genitora. Neste momento, quando havia dúvidas nas respostas, as perguntas eram explicadas para serem mais bem compreendidas. Em seguida, as questões e as alternativas de respostas do questionário Senso de Coerência (SOC-13) foram lidas pela pesquisadora do estudo para a genitora. Quando não havia compreensão de alguma pergunta ou resposta, eram dados alguns exemplos para assimilação e facilidade na marcação da resposta.

Foi solicitado que a genitora e a criança demonstrassem a técnica do uso do dispositivo inalatório e respondesse aos instrumentos de pesquisa sobre adesão ao tratamento, controle

ambiental e nível socioeconômico. Finalizada a participação da genitora, a criança permanecia com a responsável no ambulatório e era aplicado o instrumento ESI, pela psicóloga ou pela pesquisadora do estudo, que foi previamente treinada para aplicar e analisar cada item do instrumento. As questões foram lidas para todos os pacientes do estudo, para melhor compreensão e, caso a criança não soubesse ler, a leitura de cada item era repetida e as questões eram assinaladas mediante resposta verbal da criança, conforme orientação do manual.

O fluxograma de operacionalização (figura 6) foi seguido durante todo o momento, nos três serviços de saúde.

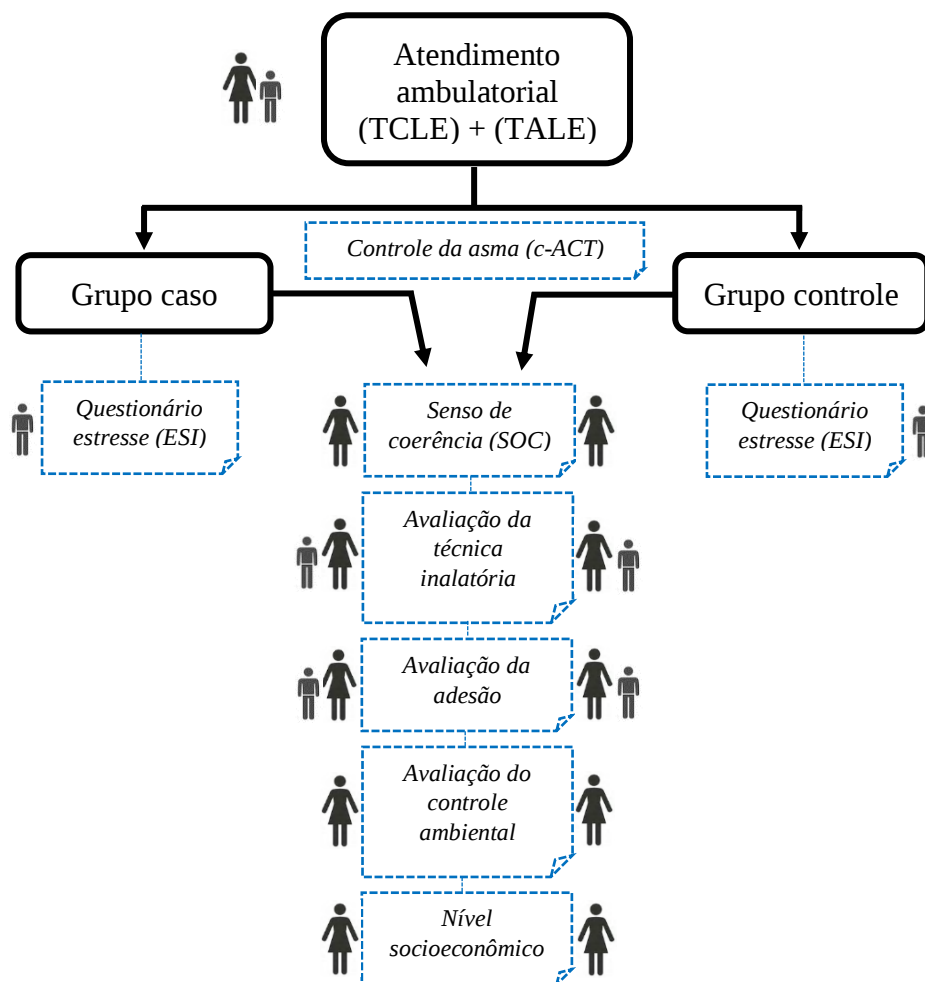


Figura 6. Fluxograma de operacionalização da pesquisa.

- 1º] Atendimento do paciente com asma, segundo faixa etária de seis a dez anos incompletos;
- 2º] Esclarecimento do estudo, aplicação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE);

- 3º] Medidas antropométricas e aplicação do c-ACT e verificação quanto aos critérios de elegibilidade do estudo;
- 4º] Preenchimento parcial do Formulário de Pesquisa (**Apêndice A**), através de dados fornecidos durante a consulta ou no prontuário médico;
- 5º] Aplicação do questionário Senso de Coerência (SOC-13) para a genitora, seguido da avaliação da técnica inalatória, adesão ao tratamento, controle ambiental e nível socioeconômico;
- 6º] Aplicação da Escala de Stress Infantil (ESI) para crianças escolares com asma.

3.3 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A consistência das respostas às entrevistas foi checada regularmente e corrigida, quando necessário, durante cada consulta. Após preenchimento completo do formulário de pesquisa, seguia-se com o registro dos dados, através de dupla digitação, no Excel 365 e programa estatístico Epi Info versão 7.2.2.16, pelas alunas do PIBIC. No IMIP, os dados da pesquisa também foram armazenados na plataforma REDCap, de acordo com o Art. 5º da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

Após a digitação, os bancos de dados foram comparados para identificar eventuais erros. No caso de constatação de inconsistências ou ausência de informações, os formulários foram novamente consultados. Por fim, procedeu à correção final das novas listagens e à criação do banco de dados definitivo para, a partir de então, iniciar a análise estatística.

Foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 26.0 para análise dos dados. A análise descritiva foi apresentada através de tabelas, contendo as frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas e as medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas. Foram construídos gráficos representativos da associação entre as fases do estresse psicológico infantil, SOC materno e a gravidade da asma.

Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes asmáticos foram analisadas nos três serviços de saúde para avaliar a homogeneidade da amostra. Para verificar a existência de associação foram utilizados o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher para variáveis categóricas; foram obtidas a razão de chances - *Odds ratio* (OR) com Intervalo de Confiança (IC) de 95%.

Inicialmente realizou-se a análise bivariada para identificar as associações entre a variável dependente (controle da asma) com a variável independente principal (estresse

psicológico – fases e predomínio das reações), a variável moderadora (senso de coerência materno), as covariáveis (adesão ao tratamento, técnica inalatória dos dispositivos, controle ambiental) e outras variáveis de caracterização da população do estudo e da genitora-cuidadora [idade, sexo, zona de moradia, tempo de sibilância, gravidade da asma (GINA), hospitalização por sibilância, exposição aos aeroalérgenos, tabagismo intradomiciliar, poluição atmosférica próximo à moradia, rinite, exposição aos aeroalérgenos, presença de atopias em familiares, sibilância nas infecções gripais, exercícios e mudanças climáticas, idade da genitora, anos de estudo e ocupação da genitora, situação conjugal da genitora e nível socioeconômico], considerando-se um nível de significância de até 0,05.

Para compor o modelo de análise utilizando a variável moderadora (senso de coerência materno), foram consideradas a variável dependente (controle clínico da asma), a variável independente (estresse psicológico e fases) e as covariáveis mais associadas ao desfecho (adesão ao tratamento, técnica inalatória e controle ambiental). Foram calculados o OR bruto (OR_b), com IC 95%. Em seguida foi utilizado o Teste de Breslow-Day, calculado pelo *software* STATA® 18, para avaliar a homogeneidade dos *Odds ratios* (OR) entre os estratos e a existência de interação entre o SOC da genitora e as variáveis: presença de estresse, fases do estresse infantil, adesão ao tratamento, técnica inalatória e controle ambiental, considerando um nível de significância de até 0,10.

Foi realizada a análise multivariada através de Regressão Logística, considerando as variáveis que obtiveram significância $\leq 0,20$ na análise bivariada para compor o modelo. As variáveis de análises foram alocadas em 02 blocos: **Bloco 1** - controle ambiental, exposição aos aeroalérgenos e tabagismo intradomiciliar; **Bloco 2** - presença do estresse na criança, fases do estresse infantil, predomínio da reação de estresse, senso de coerência materno, técnica inalatória correta e adesão ao tratamento. Foram calculados o OR bruto (OR_b) e OR ajustada (OR_a), com IC95%. A análise estatística foi finalizada com Regressão Logística hierarquizada processada pelo método de ENTER.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa seguiu os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466 de 2012) para pesquisa em seres humanos e foi iniciada apenas após a autorização pela coordenação dos respectivos locais de pesquisa.

O projeto foi submetido, apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC - UFPE (CAAE: 22773519.1.0000.8807) (**ANEXO I**) e seguiu à submissão, apreciação

e aprovação pelo CEP do IMIP (Instituição de cooperação científica) (**ANEXO J**). A pesquisa foi realizada no Hospital das Clínicas da UFPE, Hospital do IMIP e Policlínica João de Barros Barreto [Carta de Anuência concedida pela Secretaria de Saúde da Prefeitura de Olinda-PE (**ANEXO K**)].

O TCLE foi apresentado para assinatura dos responsáveis de menores de 18 anos e o TALE para os maiores de sete anos, para inserção dos sujeitos na pesquisa.

Os dados coletados no presente estudo serão arquivados pelos pesquisadores, através do Excel 365 e na plataforma REDCap por período de cinco anos. As informações obtidas serão de propriedade dos pesquisadores do estudo. Os nomes dos pacientes só serão conhecidos pelos pesquisadores do estudo, que se comprometem a não os divulgar. Há compromisso explícito no TCLE e TALE para a pesquisa.

Adicionalmente, não houve fontes de financiamento para os custos diretos da pesquisa, mas houve financiamento de duas bolsas de iniciação científica de alunas PIBIC e o orientador foi contemplado com Bolsa de Produtividade em pesquisa pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

As informações coletadas nesta pesquisa beneficiarão a comunidade científica, pois permitirão a ampliação dos conhecimentos sobre senso de coerência materno e os fatores associados ao controle clínico da asma na faixa etária pediátrica, possibilitando a elaboração de estratégias para adequado manejo de tal condição nessa população. Há também um compromisso dos pesquisadores em publicar os dados dos resultados do estudo, independentemente de serem favoráveis ou não.

3.5 PROBLEMAS METODOLÓGICOS E LIMITAÇÕES

A complexidade e subjetividade da investigação sobre o estresse psicológico na criança e SOC materno constituíram um problema metodológico do estudo, visto que algumas crianças e mães, por terem baixa escolaridade, apresentaram dificuldade em compreender as questões dos questionários de pesquisa e consequentemente essa dificuldade pode ter levado ao viés de informação com erro de classificação. Para minimizar este problema, as questões e respostas dos questionários eram inicialmente lidas pela pesquisadora principal e alunas PIBIC para facilitar o entendimento e em seguida cada questão era respondida em ordem de leitura do questionário. Outra limitação, a ser considerada, está relacionada ao tipo de estudo inerente ao avaliar fatores psicológicos, pois o presente estudo foi exclusivamente quantitativo.

A investigação de fatos que ocorreram a longo prazo pode ter também constituído um viés de informação, memória ou recordatório pelo entrevistado, podendo ocasionar inconsistência das informações e conseqüentemente erro de classificação. O treinamento dos entrevistadores da pesquisa e a padronização na formulação das questões foi realizado para minimizar este tipo de viés.

Em relação às limitações operacionais, a prova da função pulmonar (espirometria), importante exame de avaliação do paciente asmático, não foi realizada, pois a pesquisa foi iniciada e finalizada em época da pandemia do COVID-19, ocasião em que estes exames não estavam sendo realizados, por riscos de transmissão viral, em hospitais públicos e privados do estado de Pernambuco.

4. RESULTADOS

Um total de 217 crianças com asma, na faixa etária de seis a dez anos incompletos, e suas respectivas genitoras, foram recrutadas inicialmente para o estudo. Destas, 24 crianças asmáticas foram excluídas, sendo 18 crianças, por apresentarem sobrepeso ou obesidade após conferência do índice de massa corporal (IMC); quatro, por terem iniciado recentemente tratamento para tuberculose pulmonar; e duas, por terem cardiopatia adquirida por febre reumática em tratamento. Foram incluídas, portanto, 193 crianças com asma (leve, moderada ou grave) e suas respectivas genitoras no presente estudo.

Na **tabela 1**, as características clínicas e sociodemográficas da amostra foram analisadas e não houve diferença estatisticamente significativa nos três serviços de saúde, exceto quanto à variável “gravidade da asma”, com o HC-UFPE, centro de referência para acompanhamento clínico de pacientes com asma grave, representando 5/9 (55,5%) de todas as crianças com asma grave do estudo. O IMIP, centro terciário, apresentou um percentual de asma grave mais baixo (3,6%) em relação ao HC-UFPE (12,8%). A Policlínica JBB, centro secundário de atenção à saúde e com menor complexidade, apresentou maior percentual (86,8%) de asma leve. No **Apêndice E** foram descritas as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes asmáticos, nos três serviços especializados de saúde, em que foi observado que a amostra de nosso estudo foi homogênea, exceto quanto à gravidade da asma.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e socioeconômicas dos pacientes asmáticos, nos três serviços de saúde especializados

Variáveis	Serviços de Saúde Especializados			p-valor
	Hospital das Clínicas N= 39 (%)	Hospital IMIP N= 56 (%)	Policlínica JBB N= 98 (%)	
Idade				
6 – 7 anos	12 (30,7)	29 (51,8)	42 (42,9)	0,302 *
8 – 9 anos	27 (69,3)	27 (48,2)	56 (57,1)	
Sexo				
Masculino	17 (43,6)	25 (44,6)	54 (55,1)	0,317 *
Feminino	22 (56,4)	31 (55,4)	44 (44,9)	
Zona de moradia				
Urbana	38 (97,4)	54 (96,4)	90 (91,8)	0,420 **
Rural	1 (2,6)	2 (3,6)	8 (8,2)	
Gravidade da asma				
Leve	20 (51,3)	45 (80,3)	85 (86,8)	< 0,001 **
Moderada	14 (35,9)	9 (16,1)	11 (11,2)	
Grave	5 (12,8)	2 (3,6)	2 (2,0)	
Controle da asma				
Controlada	18 (46,2)	29 (51,8)	50 (51,0)	0,845 *
Não controlada	21 (53,8)	27 (48,2)	48 (49,0)	
Presença do estresse infantil				
Sim	36 (92,3)	48 (85,7)	78 (79,6)	0,171 *
Não	3 (7,7)	8 (14,3)	20 (20,4)	
Rinite				
Sim	32 (82,1)	40 (71,4)	74 (75,5)	0,494 *
Não	7 (17,9)	16 (28,6)	24 (24,5)	
Atopias nos pais				
Sim	32 (82,1)	48 (85,7)	81 (82,7)	0,857 *
Não	7 (17,9)	8 (14,3)	17 (17,3)	
Sibilância nas infecções gripais				
Sim	5 (12,8)	2 (3,6)	10 (10,2)	0,191 **
Não	34 (87,2)	54 (96,4)	88 (89,8)	
Sibilância nas atividades físicas				
Sim	1 (2,6)	2 (3,6)	3 (3,1)	1,000 **
Não	38 (97,4)	54 (96,4)	95 (96,9)	
Sibilância nas mudanças climáticas				
Sim	10 (25,6)	6 (10,7)	18 (18,4)	0,165 *
Não	29 (74,4)	50 (89,3)	80 (81,6)	
Avaliação do nível socioeconômico				
Baixo inferior	18 (46,2)	16 (28,6)	37 (37,8)	0,208 *
Baixo superior	21 (53,8)	40 (71,4)	61 (62,2)	

(*) Teste Qui-quadrado; (**) Teste Exato de Fisher.

Inicialmente foi obtido o valor da mediana do senso de coerência materno, variável moderadora do estudo, sendo considerado valores ≤ 37 como baixo senso de coerência e valores > 37 como alto senso de coerência materno. A presença de alto SOC materno foi verificada em 81/97 (83,5%) das genitoras que tinham seus filhos com asma controlada. De forma contrária, 88/96 (91,7%) das genitoras que tinham seus filhos com asma não controlada apresentavam baixo SOC. Ter alto SOC materno está associado com o controle clínico da asma em crianças asmáticas, com diferença estatisticamente significativa nos dois grupos (**Tabela 2**).

A presença de estresse foi verificada em 70/97 crianças (72,2%) do grupo com asma controlada, sendo a fase de alerta do estresse presente em 48/70 (68,6%) delas. No grupo com asma não controlada, o estresse psicológico foi identificado em 92/96 (95,8%) e duas fases se destacaram: a fase de quase-exaustão presente em 31/92 (33,7%) e a fase de exaustão presente em 33/92 (35,9%) das crianças asmáticas. Houve associação com significância estatística entre controle clínico da asma e as fases iniciais do estresse psicológico: fases de alerta e resistência.

A criança asmática que não se encontra no estado de estresse psicológico tem uma razão de chance 8,87 vezes maior de ter o controle clínico de sua asma em relação a criança sob estresse, com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

A presença exclusiva da reação psicológica no estresse infantil foi associada com maior razão de chance de se obter o controle clínico da asma, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de asma controlada e não controlada. Ter a presença de um componente depressivo diante de uma reação psicológica é considerada o estado mais grave e de difícil condução clínica. A presença de reação psicológica com componente depressivo esteve mais associada com o não controle clínico da asma em 50/92 (54,3%) das crianças asmáticas do estudo.

Tabela 2. Análise bivariada entre estresse psicológico infantil e senso de coerência materno no controle clínico da asma

Variáveis	Controle da asma		OR	IC95%	p-valor
	Controlada	Não controlada			
	N= 97 (%)	N= 96 (%)			
Senso de coerência materno					
Alto	81 (83,5)	8 (8,3)	55,69	22,62 – 137,07	< 0,001 **
Baixo	16 (16,5)	88 (91,7)	1,00	---	
Presença do estresse infantil					
Não	27 (27,8)	4 (4,2)	8,87	2,97 – 26,52	< 0,001 **
Sim	70 (72,2)	92 (95,8)	1,00	---	
Fases do estresse infantil					
Fase de Alerta	48 (68,6)	14 (15,2)	113,14	14,18 – 902,61	< 0,001 **
Fase de Resistência	18 (25,7)	14 (15,2)	42,43	5,15 – 349,44	
Fase de Quase-Exaustão	3 (4,3)	31 (33,7)	3,19	0,32 – 32,36	
Fase de Exaustão	1 (1,4)	33 (35,9)	1,00	---	
Predomínio da reação do estresse infantil					
Reação física	8 (11,4)	5 (5,4)	5,71	1,61 – 20,24	0,004 **
Reação psicológica	29 (41,4)	12 (13,0)	8,63	3,52 – 21,16	
Reação Psicofisiológica	19 (27,2)	25 (27,3)	2,71	1,17 – 6,29	
Reação Psicológica com componente depressivo	14 (20,0)	50 (54,3)	1,00	---	

(**) Teste Qui-Quadrado.

Foi realizada análise estratificada para avaliar a associação do senso de coerência materno com a presença do estresse infantil, fases do estresse psicológico e as covariáveis do estudo: adesão ao tratamento, técnica inalatória e controle ambiental (**Tabela 3**).

Não houve diferença estatística ter alto SOC materno e estresse psicológico na criança asmática, entre os grupos com asma controlada e não controlada. Entretanto, analisando os pacientes com estresse psicológico, ter alto SOC materno esteve mais associado com a presença da fase inicial do estresse (fase de alerta) e ao maior controle clínico da asma, com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Na análise das genitoras com baixo SOC, a presença da pior fase do estresse psicológico (fase de exaustão) esteve associada ao não controle clínico da asma na criança.

Por outro lado, a ausência do estresse psicológico infantil, mesmo em mães com baixo SOC, apresentou uma chance 6,53 vezes maior de ter controle clínico da asma, com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos caso e controle.

A presença de alto SOC materno esteve associada à adesão ao tratamento medicamentoso e ao uso correto da técnica inalatória, com diferença estatisticamente significativa no grupo com asma controlada em relação ao grupo com asma não controlada. Por outro lado, não houve diferença estatística em ter alto ou baixo SOC e controle ambiental nos grupos caso ou controle, mesmo considerando, para efeito de análise, o controle ambiental razoável e ruim como caracterização única.

A utilização do Teste de Breslow-Day, para avaliar a homogeneidade dos *Odds Ratios* entre os estratos e a existência de interação, demonstrou que a variável moderadora alto SOC materno interage com as variáveis adesão ao tratamento ($p = 0,003$) e técnica inalatória correta ($p = 0,051$) com significância estatística. Entretanto, não foi observada interação significativa entre o SOC materno com o controle ambiental ($p = 0,811$) e a ausência do estresse na infância ($p = 0,549$), apesar da significativa moderação nas fases iniciais do estresse psicológico.

Tabela 3. Análise bivariada da associação do senso de coerência materno com estresse psicológico, principais fatores modificáveis e controle clínico da asma nos pacientes do estudo

Variáveis	Controle da asma						Controle da asma					
	Total n= 89 (%)	Controlada	Não controlada	OR	IC 95%	p-valor	Total n=104 (%)	Controlada	Não controlada	OR	IC 95%	p-valor
		n (%)	n (%)					n (%)	n (%)			
		Senso de Coerência ALTO						Senso de Coerência BAIXO				
Presença do estresse infantil												
Não	25 (28,1)	24 (29,6)	1 (12,5)	2,94	0,34 – 25,28	0,433 *	6 (5,8)	3 (18,8)	3 (3,4)	6,53	1,19 – 35,91	0,045 *
Sim	64 (71,9)	57 (70,4)	7 (87,5)	1,00	---		98 (94,2)	13 (81,2)	85 (96,6)	1,00	---	
Fases do estresse infantil												
Fase de Alerta	45 (70,3)	44 (77,2)	1 (14,3)	44,0	1,46 – 1328,55	0,001 *	17 (17,3)	4 (30,8)	13 (15,3)	***	***	< 0,001 *
Fase de Resistência	12 (18,8)	10 (17,5)	2 (28,6)	5,00	0,21 – 117,90		20 (20,4)	8 (61,5)	12 (14,1)	***	***	
Fase de Quase-Exaustão	5 (7,8)	2 (3,5)	3 (42,8)	0,67	0,02 – 18,06		29 (29,6)	1 (7,7)	28 (32,9)	***	***	
Fase de Exaustão	2 (3,1)	1 (1,8)	1 (14,3)	1,00	---		32 (32,7)	0 (0,0)	32 (37,7)	1,00	---	
Adesão ao tratamento												
Alta	84 (94,4)	79 (97,5)	5 (62,5)	23,70	3,19 – 175,92	0,005 *	15 (14,4)	2 (12,5)	13 (14,8)	0,82	0,17 – 4,06	1,000 *
Baixa	5 (5,6)	2 (2,5)	3 (37,5)	1,00	---		89 (85,6)	14 (87,5)	75 (85,2)	1,00	---	
Técnica inalatória correta												
Sim	85 (95,5)	79 (97,5)	6 (75,0)	13,17	1,57 – 110,63	0,039 *	71 (68,3)	12 (75,0)	59 (67,0)	1,47	0,44 – 4,97	0,529 **
Não	4 (4,5)	2 (2,5)	2 (25,0)	1,00	---		33 (31,7)	4 (25,0)	29 (33,0)	1,00	---	
Controle ambiental												
Bom	59 (66,3)	56 (69,1)	3 (37,5)	3,73	0,83 – 16,85	0,113 *	13 (12,5)	4 (25,0)	9 (10,2)	2,92	0,77 – 11,00	0,112 *
Razoável / Ruim	30 (33,7)	25 (30,9)	5 (62,5)	1,00	---		91 (87,5)	12 (75,0)	79 (89,8)	1,00	---	

(*) Teste Exato de Fisher; (**) Teste Qui-Quadrado; (***) incalculável.

Teste de Breslow-Day realizado com dados da tabela e considerado nível de significância de até 0,10.

As características clínicas dos pacientes de cada grupo encontram-se na **tabela 4**. Os grupos diferiram estatisticamente para as variáveis: gravidade da asma, hospitalização por crise de sibilância, presença de rinite e sibilância nas atividades físicas e nas mudanças climáticas.

Em relação à gravidade da asma, na análise bivariada, ter asma leve aumenta a chance de ter controle clínico da asma, apesar de 58/96 (60,4%) dos pacientes com asma não controlada apresentarem asma leve. De forma semelhante, não ter histórico clínico de hospitalização por crise de sibilância aumenta em oito vezes a chance de controle clínico da asma, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O diagnóstico clínico de rinite foi estabelecido pelos critérios da iniciativa ARIA. Nos grupos analisados, 67/97 (69,1%) do grupo caso (asma controlada) tinham rinite e estavam usando corticoide nasal, enquanto 79/96 (82,3%) do grupo controle (asma não controlada) tinham rinite e não obtiveram boa resposta clínica, apesar de estarem em uso do corticoide nasal. Na análise bivariada, pacientes asmáticos com ausência de sintomas clínicos de rinite tem uma chance 2,08 maior de ter o controle clínico da asma, com diferença estatisticamente significativa, em relação ao paciente que tem rinite.

Não foi verificado sibilância durante atividades físicas em pacientes do estudo com asma controlada. Não apresentar sibilância durante mudanças climáticas tem uma chance 4,9 vezes maior de manter o controle clínico da asma, com diferença estatisticamente significativa, em relação ao paciente que tem sibilância em períodos de mudanças climáticas.

Tabela 4. Características clínicas dos pacientes asmáticos em relação ao controle da asma

Variáveis	Controle da asma		OR	IC95%	p-valor
	Controlada N= 97 (%)	Não controlada N= 96 (%)			
Gravidade da asma					
Leve	92 (94,9)	58 (60,4)	12,69	1,55 – 104,11	0,004 *
Moderada	4 (4,1)	30 (31,3)	1,07	0,10 – 10,92	
Grave	1 (1,0)	8 (8,3)	1,00	---	
Tempo de sibilância					
1 a 2 anos	13 (13,4)	7 (7,3)	1,97	0,75 – 5,17	0,164 **
3 ou mais anos	84 (86,6)	89 (92,7)	1,00	---	
Hospitalizado por sibilância					
Não	58 (59,8)	15 (15,6)	8,03	4,05 – 15,92	< 0,001 **
Sim	39 (40,2)	81 (84,4)	1,00	---	
Atopias em familiares					
Não	19 (19,6)	13 (13,5)	1,56	0,72 – 3,36	0,259 **
Sim	78 (80,4)	83 (86,5)	1,00	---	
Rinite					
Não	30 (30,9)	17 (17,7)	2,08	1,06 – 4,09	0,032 **
Sim	67 (69,1)	79 (82,3)	1,00	---	
Sibilância nas infecções gripais					
Não	89 (91,8)	87 (90,6)	1,15	0,42 – 3,12	0,782 **
Sim	8 (8,2)	9 (9,4)	1,00	---	
Sibilância nas atividades físicas					
Não	97 (100)	90 (93,7)	***	---	0,014 *
Sim	0 (0,0)	6 (6,3)	1,00	---	
Sibilância nas mudanças climáticas					
Não	89 (92,7)	70 (72,2)	4,90	2,01 – 11,92	< 0,001 **
Sim	7 (7,3)	27 (27,8)	1,00	---	

(*) Teste Exato de Fisher; (**) Teste Qui-Quadrado; (***) incalculável.

O **Gráfico 1** representa a relação de proporção entre a presença ou ausência de estresse psicológico e a classificação da gravidade da asma em leve, moderada e grave. Dos 150 pacientes classificados como asma leve (92 pacientes com asma controlada e 58 pacientes com asma não controlada), 121/150 (80,7%) apresentavam estresse psicológico, sendo a fase de alerta (62/121 pacientes) correspondendo a mais da metade (51,3%) de todas as fases.

Dos 34 pacientes com asma moderada, 33/34 (97,1%) apresentavam estresse psicológico com predomínio das fases de quase-exaustão e exaustão, não sendo observada a fase de alerta do estresse. Nos pacientes com asma grave 8/9 (88,9%) apresentavam estresse psicológico, em que a fase de exaustão foi mais expressiva, não sendo identificadas as fases de alerta e resistência. Não apresentar estresse psicológico foi identificado em 29/150 (19,3%) dos pacientes classificados como asma leve, 1/34 (2,9%) como asma moderada e 1/9 (11,1%) como asma grave.

No **Gráfico 2** foi representada a relação de associação do alto e baixo senso de coerência materno com a gravidade da asma nos pacientes do estudo. O alto senso de coerência foi identificado em maior proporção nas genitoras de pacientes que apresentavam asma leve, correspondendo a 81/150 (54,0%), por outro lado o baixo SOC foi verificado em maior proporção nas genitoras dos pacientes com asma moderada 27/34 (79,4%) e grave 8/9 (88,9%), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Gráfico 1 – Estresse psicológico e Gravidade da asma

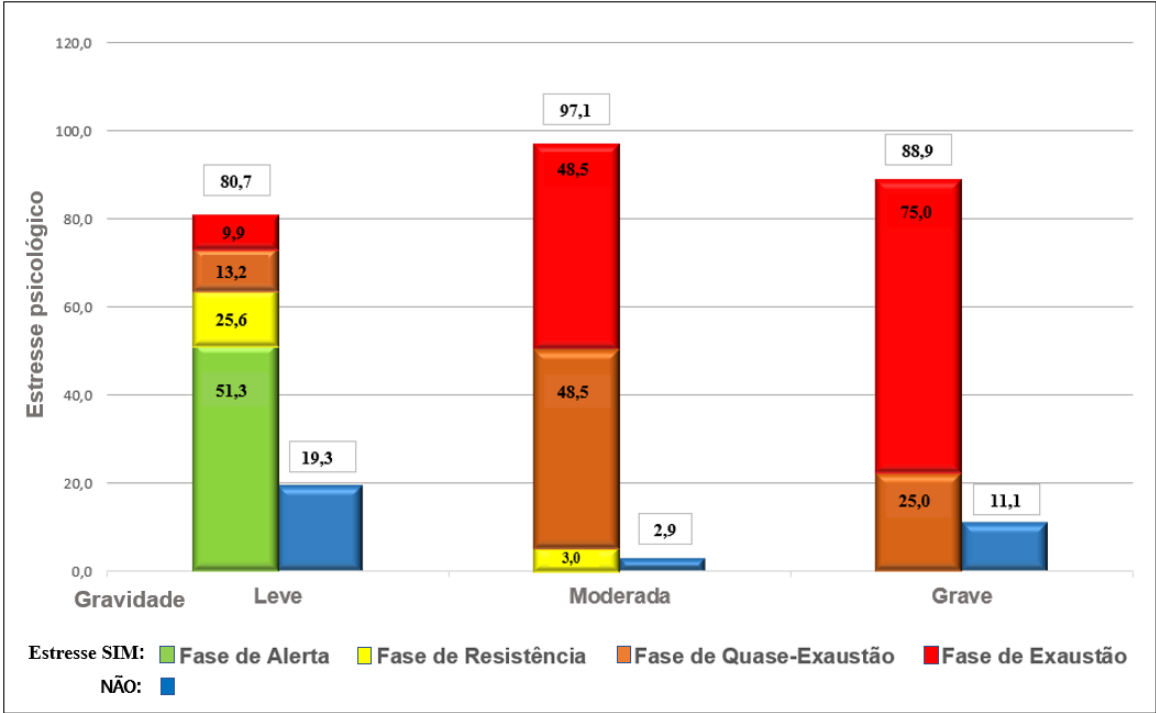
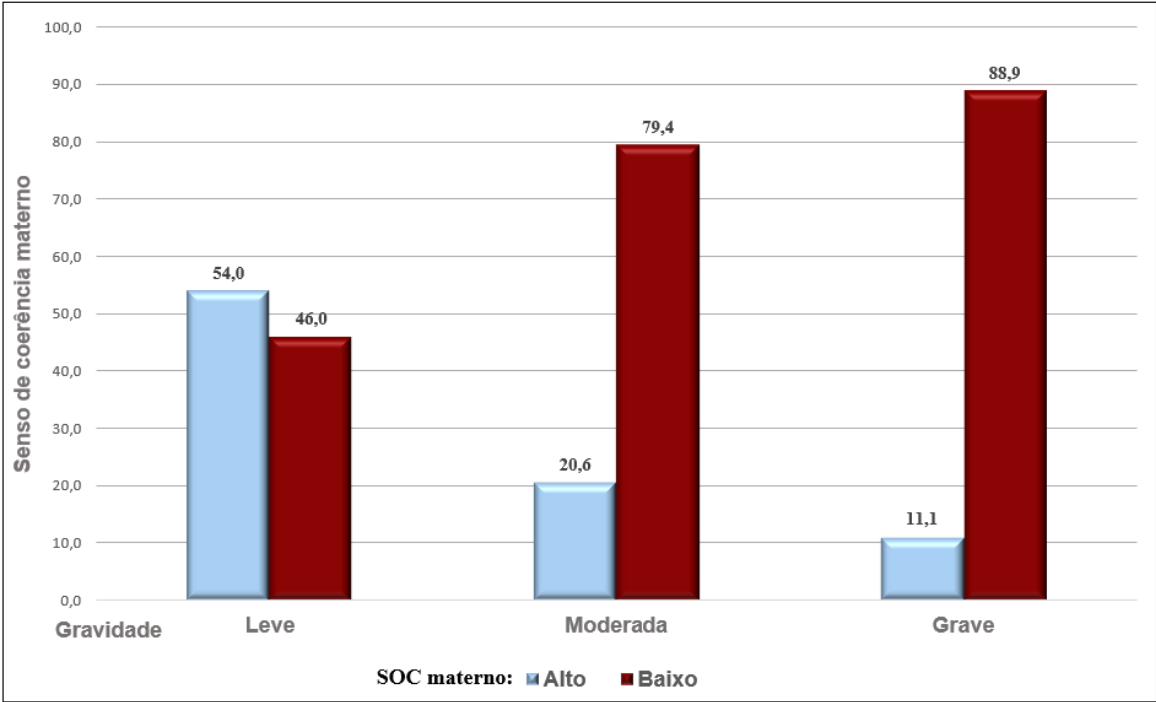


Gráfico 2 – Senso de coerência materno e Gravidade da asma



A **tabela 5** apresenta a associação entre as variáveis demográficas, ambientais e socioeconômicas no grupo de pacientes com asma controlada (grupo caso) e no grupo de pacientes com asma não controlada (grupo controle), além dos dados obtidos pelas genitoras.

Houve diferenças, com significância estatística, nas variáveis: idade, poluição atmosférica próximo à moradia, exposição aos aeroalérgenos, tabagismo intradomiciliar, anos de estudo e ocupação da mãe, além do nível socioeconômico, no grupo caso em relação ao controle.

Crianças entre 8 e 9 anos que persistem asmáticas tem tendência a apresentar maior dificuldade no controle da asma. Nos pacientes do estudo, estar na faixa etária entre 6 e 7 anos tem uma chance 1,86 vezes maior de ter controle da asma.

Fatores ambientais extradomiciliares foram analisados no estudo e mostraram que não ter poluição atmosférica próximo à moradia (representada por morar perto de lixões, ter queimadas ou fumaça de fábricas próximas do domicílio e residir em ruas de barro ou com alto tráfego de veículos) confere uma chance 3,24 vezes maior dos pacientes apresentarem asma controlada, com diferença estatisticamente significativa, em relação aos pacientes que residem com poluição atmosférica próximo à moradia.

Na análise das variáveis de controle ambiental intradomiciliar, a baixa exposição aos aeroalérgenos e a não presença de fumantes no domicílio conferem maior chance de controle clínico da asma. O ambiente domiciliar livre de fumo apresenta uma chance 2,57 vezes maior dos pacientes apresentarem asma controlada em relação ao ambiente com presença do fumo intradomiciliar.

Em relação às variáveis de análise da genitora, ter maior tempo de estudo (em anos) e estar trabalhando com remuneração conferem maior chance, com significância estatística, de controle clínico da asma em sua prole.

De forma geral, a população do estudo foi constituída por crianças com asma, atendidas pelo serviço público, que apresentavam baixas condições socioeconômicas. Estar no nível socioeconômico baixo superior, mas que apresente maiores condições de aquisição de bens, tem uma chance 4,36 vezes maior de possibilitar o controle clínico da asma nos pacientes em relação ao nível socioeconômico baixo inferior.

Tabela 5. Características demográficas, ambientais e socioeconômicas dos pacientes asmáticos e respectivas genitoras em relação ao controle da asma

Variáveis	Controle da asma		OR	IC95%	p-valor
	Controlada N= 97 (%)	Não controlada N= 96 (%)			
Idade					
6 – 7 anos	49 (50,5)	34 (35,4)	1,86	1,04 – 3,31	0,034 **
8 – 9 anos	48 (49,5)	62 (64,6)	1,00	---	
Sexo					
Masculino	50 (51,5)	46 (47,9)	1,16	0,66 – 2,03	0,614 **
Feminino	47 (48,5)	50 (52,1)	1,00	---	
Zona de moradia					
Urbana	93 (95,9)	89 (92,7)	1,83	0,52 – 6,46	0,343 **
Rural	4 (4,1)	7 (7,3)	1,00	---	
Poluição atmosférica próximo à moradia					
Não	53 (54,6)	26 (27,1)	3,24	1,78 – 5,92	< 0,001 **
Sim	44 (45,4)	70 (72,9)	1,00	---	
Exposição aos aeroalérgenos					
Baixa	61 (62,9)	12 (12,5)	233,83	29,34 – 863,54	< 0,001 **
Moderada	35 (36,1)	38 (39,6)	42,37	5,54 – 323,80	
Alta / Excessiva	1 (1,0)	46 (47,9)	1,00	---	
Tabagismo intradomiciliar					
Não	89 (91,8)	78 (81,2)	2,57	1,06 – 6,23	0,033 **
Sim	8 (8,2)	18 (18,8)	1,00	---	
Idade da mãe					
≥ 41 anos	10 (10,3)	6 (6,3)	1,93	0,66 – 5,67	0,341 **
31 a 40 anos	36 (37,1)	31 (32,3)	1,34	0,73 – 2,47	
21 a 30 anos	51 (52,6)	59 (61,4)	1,00	---	
Anos de estudo da mãe					
≥ 12 anos	33 (34,0)	14 (14,6)	5,34	2,23 – 12,78	0,001 **
9 a 11 anos	49 (50,5)	48 (50,0)	2,31	1,12 – 4,78	
≤ 8 anos	15 (15,5)	34 (35,4)	1,00	---	
Ocupação profissional					
Trabalhando com remuneração	74 (76,3)	47 (49,0)	3,35	1,81 – 6,21	< 0,001 **
Desempregada	23 (23,7)	49 (51,0)	1,00	---	
Situação conjugal da mãe					
Possui companheiro	82 (84,5)	78 (81,3)	1,26	0,59 – 2,68	0,544 **
Não possui companheiro	15 (15,5)	18 (18,7)	1,00	---	
Avaliação do nível socioeconômico					
Baixo superior	77 (79,4)	45 (46,9)	4,36	2,31 – 8,23	< 0,001 **
Baixo inferior	20 (20,6)	51 (53,1)	1,00	---	

(**) Teste Qui-Quadrado.

A **Tabela 6** apresenta a análise multivariada realizada através da Regressão logística dos fatores associados ao controle clínico da asma. Para o uso do modelo de Regressão logística foram utilizados dois blocos, sendo o **bloco 1** composto por: controle ambiental, exposição aos aerolérgenos e tabagismo intradomiciliar, e o **bloco 2** pela presença do estresse na criança, fases do estresse infantil, predomínio da reação do estresse infantil, senso de coerência materno, técnica inalatória correta e adesão ao tratamento. Outras variáveis foram testadas, mas pela multicolinearidade foram excluídas da análise.

A presença de alto SOC materno, estar na fase inicial de alerta do estresse psicológico infantil e a baixa exposição ambiental aos aeroalérgenos intradomiciliares estão associados ao maior controle clínico da asma, com diferença estatisticamente significativa entre o grupo caso (asma controlada) em relação ao controle (asma não controlada).

Tabela 6. Modelo de Regressão Logística com variáveis relacionadas ao controle clínico da asma nos pacientes do estudo

Variáveis	Controle da asma		OR Bruto	IC 95% OR Bruto	p-valor	OR Ajustada	IC 95% OR Ajustada	p-valor
	Controlada	Não controlada						
	n (%)	n (%)						
BLOCO 1								
Exposição aos aerolérgeos								
Baixa	61 (62,9)	12 (12,5)	233,83	29,34 – 1863,54	< 0,001 **	55,13	3,29 – 924,43	0,009
Moderada	35 (36,1)	38 (39,6)	42,37	5,54 – 323,80		81,46	4,80 – 1382,95	
Alta/Excessiva	1 (1,0)	46 (47,9)	1,00	---		1,00	---	
BLOCO 2								
Senso de Coerência materno								
Alto	81 (83,5)	8 (8,3)	55,69	22,62 – 137,07	< 0,001 **	47,84	9,10 – 251,59	< 0,001
Baixo	16 (16,5)	88 (91,7)	1,00	---		1,00	---	
Fases do estresse infantil								
Fase de Alerta	48 (68,6)	14 (15,2)	113,14	14,18 – 902,61	< 0,001 **	27,79	2,03 – 381,16	0,001
Fase de Resistência	18 (25,7)	14 (15,2)	42,43	5,15 – 349,44		42,03	2,99 – 590,97	
Fase de Quase-exaustão	3 (4,3)	31 (33,7)	3,19	0,32 – 32,36		1,55	0,08 – 28,96	
Fase Exaustão	1 (1,4)	33 (35,9)	1,00	---		1,00	---	

Bloco 1 - Controle ambiental, exposição aos aerolérgeos e tabagismo intradomiciliar.

Bloco 2 - Presença do estresse na criança, fases do estresse infantil, predomínio da reação do estresse infantil, senso de coerência materno, técnica inalatória correta e adesão ao tratamento.

Variáveis que saíram do modelo: Bloco 1 - Controle ambiental e tabagismo intradomiciliar.

Variáveis que saíram do modelo: Bloco 2 - Presença do estresse na criança, predomínio da reação de estresse, técnica inalatória correta e taxa de adesão.

(**) Teste Qui-quadrado.

5. DISCUSSÃO

O aspecto mais importante a ser destacado na presente Tese é a relação do senso de coerência materno e controle clínico da asma. Avaliar o efeito moderador do SOC de Antonovsky, em relação ao estresse psicológico e suas fases, adesão ao tratamento, técnica inalatória e controle ambiental, principais fatores modificáveis relacionados ao desfecho clínico, foi alvo de nosso estudo.

Inicialmente definimos os sujeitos do estudo com base na caracterização da asma na população pediátrica. No momento que limitamos nossa amostra na faixa etária escolar, excluimos outras faixas etárias, como o lactente e pré-escolar, que sofrem influência frequente das infecções respiratórias virais como causas de sibilância e importante fator de confundimento ao diagnóstico clínico; e os adolescentes, que podem receber influência de fatores hormonais relacionados à piora clínica da asma.

De acordo com nossa hipótese, a presença de um alto SOC materno exerceu efeito moderador na intensidade (fases iniciais) do estresse psicológico na criança, na adesão ao tratamento e na técnica inalatória correta para o controle clínico dos sintomas na asma.

Identificamos que houve associação significativa do controle clínico da asma com as principais variáveis de investigação do estudo: alto SOC materno, não apresentar estresse psicológico ou estar na fase inicial de alerta do estresse e demonstrar o predomínio da reação exclusiva de natureza psicológica.

Apresentar asma controlada também esteve associado a outras variáveis, como: não ter relato de hospitalização por sibilância, não apresentar história clínica de rinite, não desencadear sibilância em atividades físicas ou mudanças climáticas, ter controle ambiental adequado (baixa exposição aos aeroalérgenos, não ter tabagismo intradomiciliar ou poluição atmosférica próxima à moradia), nível socioeconômico baixo superior e dados relacionados à genitora, como, maior tempo de estudo e trabalhar com remuneração.

No contexto do SOC materno e gravidade da asma, a presença de alto SOC materno foi mais identificada em crianças asmáticas classificadas como asma leve e que apresentavam a fase inicial de alerta do estresse, em comparação às crianças com asma moderada e grave, provavelmente pela influência permanente dos cuidados que a genitora exerce no manejo clínico da asma, pois a classificação da gravidade da asma, apesar de ser mutável, reflete o controle clínico por período de pelo menos seis meses de avaliação do paciente asmático. Importante enfatizar a relação entre a classificação da gravidade (pela diretriz GINA) e o

controle clínico da asma (pelo c-ACT), pois pacientes classificados como asma leve podem apresentar sintomas/sinais < 2 vezes por mês ou até ≥ 2 vezes por mês, mas não diário, e ter sua asma classificada como não controlada (GINA 2023), ou seja, os pacientes do estudo, que vinham sendo acompanhados por tempo mínimo de seis meses nos ambulatórios especializados, apesar da maior proporção serem de asma leve, tinham queixas dos seus sintomas em consultas anteriores.

A hipótese de que o senso de coerência materno exerce influência no controle clínico da asma está ancorada nos dados observados nesta pesquisa, que buscou ir além dos estudos prévios sobre a associação do estresse psicológico e asma. Para tanto, inicialmente realizamos várias buscas na literatura e até o momento não identificamos estudos que abordassem a relação entre o SOC materno e controle clínico da asma na infância.

Em relação a avaliação do senso de coerência e asma, três artigos foram identificados com abordagem na população pediátrica, mas que divergiram em seus objetivos e não avaliaram a influência do SOC do cuidador no controle da asma em crianças. No primeiro estudo, Svavarsdottir *et al.* procuraram fornecer informações sobre como os membros da família interagem uns com os outros diante de uma criança com uma doença potencialmente crônica, como a asma. Questionários que medem senso de coerência, depressão e bem-estar dos pais foram utilizados em 137 famílias. Os resultados evidenciaram que as mães tiveram pontuações mais baixas nas escalas de depressão, senso de coerência e bem-estar em relação aos pais e que estes fatores poderiam afetar a dinâmica familiar frente aos cuidados com a asma nas crianças (SVAVARSDOTTIR E.K.; RAYENS M.K., 2005). No segundo estudo, dos mesmos autores, o SOC foi investigado em 179 famílias (103 da Islândia e 76 dos Estados Unidos da América) como variável moderadora entre as demandas familiares, gravidade da doença e resultado de adaptação e resiliência dos pais aos cuidados com a asma na infância. O resultado do estudo identificou que alto SOC entre os pais moderou de forma positiva as demandas familiares na adaptação aos cuidados com a asma (SVAVARSDOTTIR; RAYENS; MCCUBBIN, 2005). E o terceiro estudo, Groholt *et al.* investigaram o SOC dos pais em 1.758 crianças e adolescentes, de dois a 17 anos, que tinham diversas doenças crônicas, e encontraram que a asma representou 12,05% destas doenças e não esteve associada com baixo SOC entre os familiares (GROHOLT, 2003).

O SOC é considerado o centro da resposta do modelo salutogênico de Antonovsky, em que se destaca a habilidade de compreensão das adversidades em que o indivíduo está inserido,

aliada à capacidade de utilização de recursos disponíveis para enfrentamento de situações conflitantes, e por vezes estressantes, para promoção à saúde (MITTELMARK et al., 2016).

Sob a perspectiva da associação do estresse psicológico com piora clínica da asma, esta Tese levanta dois importantes pontos para reflexão, que estão ancorados com dados apresentados na literatura. O primeiro ponto: as possíveis repercussões do estresse psicológico no desencadeamento e controle da asma, com alterações no balanço imunológico Th2/Th1 e Th2/Treg, alterações na expressão dos genes através de mecanismos epigenéticos sobre os receptores dos broncodilatadores e corticoides (ROSENBERG et al., 2014). E o segundo ponto: na possibilidade de acentuar a resposta inflamatória das vias aéreas, já cronicamente inflamadas na asma, principalmente por estímulos ambientais, como alérgenos e irritantes inalatórios (GRAY-FFRENCH et al., 2022).

No presente estudo, o controle clínico da asma foi associado com as fases mais atenuadas do estresse psicológico. Nas fases de alerta e de resistência do estresse o organismo é mobilizado para o retorno ao equilíbrio interno após evento estressante, ou seja, há liberação de hormônios da fase aguda, adrenalina e noradrenalina, e em menor quantidade, o cortisol. Na fase de alerta, semelhante às reações de “luta ou fuga”, o organismo se prepara para responder ao evento estressante, mas caso o estressor não seja eliminado, entra na fase de resistência, com permanência maior do estado de alerta (AKCAN; BAHCECILER, 2020). Com isso, infere-se que as fases de alerta e resistência podem corresponder ao estresse psicológico positivo e até tolerável, não promovendo o surgimento ou agravamento de doenças no organismo.

Por outro lado, as fases de quase-exaustão e de exaustão do estresse foram associadas ao não controle clínico da asma, ocasião em que a resistência física e emocional começam a se romper e, por não haver um suporte e apoio de um cuidador, surgem e exacerbam as doenças físicas e psicológicas (CELEDÓN, 2021). Por ser uma classificação nominal aos critérios clínicos, pode-se inferir que nestas fases de quase-exaustão e exaustão o paciente encontra-se no estresse psicológico tóxico, em que há repercussões orgânicas, com agravamento e disfunções em órgãos e sistemas (BUCCI et al., 2016; MURRAY, 2018).

Um aspecto a ser destacado é que até o momento não encontramos estudos que abordassem as associações das fases e predomínio das reações do estresse psicológico com o controle da asma. O predomínio das reações do estresse pode representar a magnitude orgânica dos efeitos hormonais diante de situações estressantes da vida, podendo ser classificado em reações com menores repercussões orgânicas (psicológicas ou físicas) e reações com maior gravidade (reação psicofisiológica ou reação psicológica com componente depressivo) (DIVA;

LUCARELLI; LIPP, [s.d.]). No nosso estudo, pacientes asmáticos que tiveram somente o predomínio da reação psicológica tinham melhor controle dos seus sintomas, ao passo que a reação psicológica com componente depressivo foi associada de forma significativa com asma não controlada, um aspecto que deve ser observado como comprometimento maior do envolvimento psicológico, que tende a ser crônico, e com maior repercussão física.

Em estudo avaliando a associação do estresse psicológico e componente depressivo, Rosenkranz *et al.* relataram que a resposta emocional associada a uma maior alteração do sinal da ressonância nuclear magnética funcional (RNMf) no córtex cingulado anterior e na ínsula, que são os principais componentes de um circuito emocional dos processos cognitivos do estresse psicológico, quando associada a um componente depressivo tende a ser negativamente correlacionada com função pulmonar, e resultou em aumento do número de eosinófilos e produção de Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) em pacientes com asma (ROSENKRANZ *et al.*, 2012). Posto isso, é de se esperar que aqueles pacientes que apresentam um predomínio da reação de estresse com componente depressivo tenham sua asma com pior controle clínico.

Abordando o estresse psicológico como desencadeador da asma, as repercussões podem ser verificadas tanto durante o período de formação do conceito, quanto na fase pós-natal. O aumento dos níveis de cortisol no sangue materno, devido ao estresse psicológico pré-natal, pode aumentar a transferência de cortisol para o feto, onde os níveis temporariamente aumentados podem induzir alterações no epigenoma (AL-HUSSAINY; MOHAMMED, 2021).

Estudos em animais sugerem que os genes que controlam a produção de citocinas nas células T *helper* podem ser modificados epigeneticamente de forma a aumentar a produção de citocinas Th2 (CHIDA *et al.*, 2007; KAWANO *et al.*, 2018). Outras evidências sugerem que a metilação do gene NR3C1 diminui a expressão do receptor de glicocorticoide hipocampal, levando à diminuição da regulação negativa do eixo HPA, permitindo maior produção e liberação do cortisol, o que demonstrou aumentar a produção de citocinas Th2. Portanto, a ligação entre estresse pré-natal e um perfil aumentado de citocinas Th2 na prole, mediada por alterações epigenéticas, podem explicar a relação entre estresse materno e asma na prole (AL-HUSSAINY; MOHAMMED, 2021; HOMPES *et al.*, 2013).

O estresse psicológico promove alterações imunológicas relacionadas ao processo inflamatório da asma. Os sinais de estresse para o hipotálamo regulam a ativação dos sistemas nervosos parassimpático (SNP) e simpático (SNS). A ativação do SNP promove a liberação de acetilcolina das terminações nervosas colinérgicas eferentes, enquanto a ativação do SNS libera epinefrina e norepinefrina da medula adrenal através do eixo simpático-adrenais-medular, que

juntos contribuem para a inflamação das vias aéreas, com aumento da secreção de muco e broncoconstrição (PLOURDE et al., 2017).

Na diferenciação das células T *helper naïve*, o cortisol, em níveis aumentados e por tempo prolongado, inibe a capacidade das células apresentadoras de antígeno de produzirem IL-12 e aumentam a diferenciação de timócitos em células produtoras de IL-4, que juntas aumentam a produção de citocinas Th2 em um *cluster* de células T diferenciadas, potencializando os processos alérgicos na asma. Mas para além de se observar alterações na asma alérgica, o estresse psicológico está também associado a um aumento maior na expressão da interleucina IL-23A e aumento da expressão de RNAm do receptor 1 da interleucina IL-1 (IL-1R1) visto em células de escarro, após fases de estresse, em pacientes com asma. Essas alterações do estresse psicológico exercem influência nas respostas imunes das células T *helper* do tipo 17 (Th17), com aumento de neutrófilos, que passam a contribuir para a asma neutrofílica caracterizada por ser refratária e apresentar resistência aos glicocorticoides. Esses resultados sugerem que a ativação neural em áreas específicas do cérebro, em resposta aos estímulos do estresse psicológico, pode induzir a inflamação tanto da asma alérgica quanto da asma neutrofílica (LANDEO-GUTIERREZ et al., 2020a).

Outro ponto a ser considerado quanto ao desequilíbrio Th2/Treg está relacionado ao número reduzido de células Treg e defeito na função destas células em resposta ao estresse psicológico, o que sugere diminuição da tolerância imunológica, levando à maior expressão da resposta alérgica na asma, com aumento de Th2 e das principais interleucinas relacionadas, entre elas a IL-4, IL-5 e IL-13. O aumento das citocinas de expressão Th2 desencadeia os processos inflamatórios presentes na asma alérgica, mais frequente na população pediátrica (JERGOVIĆ et al., 2014).

Alterações na expressão dos genes através de mecanismos epigenéticos podem ser identificadas nos pacientes que apresentam polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em gene implicado no estresse psicológico e depressão (ADCYAP1R1). Polimorfismo neste gene, que está associado à conectividade funcional da amígdala e da ínsula, pode levar à expressão reduzida do gene do receptor β 2-adrenérgico (ADRB2) em linfócitos CD41 de indivíduos com asma. Crianças que apresentam este polimorfismo têm maior probabilidade de reduzir a resposta broncodilatadora de suas medicações quando expostas a eventos estressantes (CHEN et al., 2013).

A ativação do eixo HPA pelo estresse psicológico altera também o equilíbrio sistêmico dos glicocorticoides. O cortisol endógeno, em níveis séricos normais, estimula os receptores

dos glicocorticoides (GR α) responsáveis pela transativação, modulando a transcrição de maneira positiva, codificando mediadores anti-inflamatórios. Este mesmo mecanismo é encontrado quando é ofertado corticoides exógenos aos pacientes com exacerbações da asma, para obterem controle clínico dos seus sintomas. Por outro lado, níveis séricos de cortisol endógeno aumentado, frequente em períodos de estresse psicológico prolongado, crônico, ativam os receptores GR β desencadeando, por mecanismo de transrepressão, respostas pró-inflamatórias em vários tecidos do organismo, principalmente no tecido pulmonar (AKCAN; BAHCECILER, 2020).

Poucos estudos abordam a avaliação do estresse psicológico na criança e sua relação com a asma. Em estudo de coorte prospectivo, Lee *et al.* avaliaram as associações entre estresse psicológico pré e/ou pós-natal em 765 crianças com asma e possíveis modificações esperadas do efeito relacionadas ao sexo. Eventos de vida negativos maternos foram verificados no pré-natal e no pós-parto e os resultados mostraram que, enquanto os meninos foram mais vulneráveis ao estresse durante o período pré-natal, as meninas foram mais afetadas pelo estresse pós-natal e pelo estresse cumulativo em ambos os períodos em relação à asma (LEE et al., 2016). Em outro estudo, usando uma nova estratégia de captura de dados em tempo real, adolescentes hispânicos de baixa renda e com asma foram avaliados quanto a variabilidade diária do estresse psicológico agudo e exacerbações dos sintomas da asma. A pesquisa utilizou um avaliador ecológico momentâneo para verificar se os participantes que experimentaram estressores específicos (por exemplo, provocação ou discussão com alguém), apresentaram sintomas de asma (por exemplo, dispneia, tosse) ou precisaram utilizar um inalador para asma. O estudo concluiu que vivenciar eventos estressógenos sociais agudos também pode induzir sintomas de asma em crianças e adolescentes hispânicos asmáticos de baixa renda (DUNTON et al., 2016).

Partindo do pressuposto, que o estresse psicológico pode acentuar e amplificar a magnitude da resposta inflamatória das vias aéreas de pacientes asmáticos, a exposição aos aeroalérgenos e irritantes inalatórios, considerados “gatilhos” de exacerbações, podem desencadear maior agravamento e piora clínica da asma (GRAY-FFRENCH et al., 2022; JINDAL; AGGARWAL; JINDAL, 2020). A presença de poluição atmosférica, representada por ter fumaças de fábricas, alto tráfego de veículos, residir em ruas de barro, presença de lixões ou queimadas próximas à residência, foi associada com o não controle clínico da asma nos pacientes do nosso estudo. Por outro lado, a baixa exposição aos aeroalérgenos intradomiciliares e não ter fumantes dentro do domicílio foi associada significativamente ao

melhor controle clínico da asma. Deste modo, através de uma visão heurística de ancoragem, podemos refletir que, influenciados ou não pelo estresse psicológico, pacientes que são expostos a um ambiente com maior presença de aeroalérgenos ou irritantes inalatórios têm frequente piora dos seus sintomas da asma.

Um interessante estudo procurou avaliar diretamente se o estresse amplifica a resposta imunológica aos “gatilhos” da asma. Estudantes universitários com asma foram avaliados quanto à exposição aos aeroalérgenos durante períodos de alto estresse (período de exames curriculares finais) e baixo estresse (sem exames importantes). A cada consulta, os pacientes inalavam doses crescentes de aeroalérgenos aos quais estavam sensibilizados (pólen, epitélio de gato ou ácaros da poeira) até que a função pulmonar diminuísse mais de 20% do basal. Houve evidência de uma maior resposta celular Th2 ao desafio em condições estressantes. Durante a sessão, que ocorreu em torno dos exames finais, o desafio do alérgeno provocou maior número de eosinófilos no escarro e no sangue periférico. Um achado paralelo surgiu com a produção *in vitro* da interleucina IL-5 obtida através do exame de escarro (LIU et al., 2002). Essas alterações podem reforçar o modelo explicativo de que o estresse psicológico amplifica a resposta imune pró-inflamatórias dos fatores ambientais em relação à asma.

Alérgenos, como os ácaros da poeira doméstica, epitélio de gato, cão, penas de aves, baratas, fungos e roedores, principalmente ratos no domicílio, foram identificados através do questionário de controle ambiental, indicando possível impossibilidade, resistência ou desconhecimento na adoção de práticas adequadas de controle ambiental por parte das cuidadoras do nosso estudo. A descrição de grande parte das moradias, analisadas nos questionários de controle ambiental do nosso estudo, era de casas pouco ventiladas, quartos sem janelas, paredes úmidas em períodos de chuva e aglomerados habitacionais em áreas geoespaciais precárias. Apesar do controle ambiental ser considerado importante fator de controle da asma, seu cumprimento pode estar prejudicado por questões socioeconômicas da família e até por falta de compreensão e entendimento por parte da cuidadora, situação que pode estar relacionada com o grau de escolaridade da genitora (SUBRAMANIAN et al., 2019).

No cenário estudado, identificamos que famílias que apresentavam nível socioeconômico baixo, mas com aquisição de mais alguns itens domésticos (nível baixo superior), apresentavam melhor controle clínico da asma do que famílias de nível socioeconômico identificado como baixo inferior. A relação entre *status* socioeconômico mais baixo e exacerbação da asma foi avaliada em alguns estudos (CHEN et al., 2006; KINGHORN et al., 2019), por exemplo, Chen *et al.* identificaram que o nível socioeconômico mais baixo

estava associado a um estresse crônico mais alto e aumento dos níveis de interleucinas IL-5, IL-13 e maior contagem de eosinófilos em crianças com asma, quando as famílias moravam em casas alugadas em lugar de possuírem uma moradia própria e segura para residirem. Em seu estudo, a produção de interleucina IL-13 em crianças com asma foi inversamente correlacionada com a renda familiar anual (CHEN et al., 2006).

Recente revisão sistemática e metanálise, incluindo 61 estudos com um total de 1.145.704 pacientes asmáticos, identificou que nível socioeconômico mais baixo foi consistentemente associado ao aumento das exacerbações da asma, utilização de cuidados de saúde secundários, incluindo comparecimento aos departamentos de emergência, hospitalização e até letalidade. A pobreza pode ser um fator que contribui para a exacerbação da asma, na medida em que famílias que vivem em condições precárias de habitação podem não ter recursos para modificar o contexto habitacional e social em que vivem, favorecendo maior acúmulo de alérgenos ambientais ou poluentes em domicílio, além de terem dificuldades de acesso às medicações e consultas médicas (REDMOND et al., 2022).

Outros fatores também podem estar relacionados à piora clínica da asma, como viver em áreas próximas a lixões, residir em ruas de barro e que tenham alto tráfego de automóveis, além da prática da queima de lixos ou de materiais orgânicos (RAJU; SIDDHARTHAN; MCCORMACK, 2020), como a queima da cana-de-açúcar, tão comum em épocas de colheita na região Nordeste do Brasil, podem trazer grandes prejuízos ao controle clínico da asma.

Um importante fator modificável relacionado ao controle ambiental, observado em nosso estudo, foi a associação significativa entre o controle clínico da asma e a ausência de fumantes intradomiciliares (CARSON et al., 2017). A exposição secundária à fumaça do tabaco ou dos vapores de cigarros eletrônicos tem sido associada a maiores chances de exacerbações e do não controle clínico da asma (BUTZ et al., 2019). Repercussões da fumaça do tabaco podem ser identificadas no pré e pós-natal e constituem um dos fatores de risco mais importantes para asma na infância, levando a alterações no desenvolvimento pulmonar, ainda intraútero, e nas respostas imunológicas e epigenéticas que favorecem a asma (SUGIER et al., 2019). De forma semelhante, a manutenção do tabagismo, por pessoas que residem com pacientes asmáticos, pode conduzir ao agravamento clínico e persistente da asma, muitas vezes refratário ao tratamento (HE et al., 2020; SIEW et al., 2017). Importante esclarecer, que a identificação do baixo número de fumantes intradomiciliares no estudo pode guardar algum viés de informação, pois alguns familiares, cientes dos riscos do tabagismo, omitem o uso do tabaco ou cigarros eletrônicos em domicílio.

Interessante refletirmos que o presente estudo foi realizado durante período de pandemia de COVID-19, em que o isolamento familiar e as medidas de bloqueio para restringir aglomerações foram implementadas em quase todo o mundo, assim a má qualidade do ar interno nas residências, com alérgenos e irritantes inalatórios permanentes e de difícil remoção, tornou-se um entrave e um desafio maior para os pacientes asmáticos (URRUTIA-PEREIRA et al., 2022).

Outro aspecto importante a ser analisado no nosso estudo foi a não associação das infecções respiratórias virais com exacerbações ou piora clínica da asma. O papel das infecções virais é bem estabelecido como “gatilhos” da piora clínica, principalmente do rinovírus e vírus sincicial respiratório, implicados também na patogênese da asma (DUFF et al., 1993; YUCEL et al., 2021). As mudanças no estilo de vida durante a pandemia de COVID-19 (por exemplo, fechamento de escolas, uso de máscaras de proteção) podem ter contribuído para a redução à exposição de vírus que causam doenças respiratórias e exacerbações da asma. A pandemia interrompeu muitas relações epidemiológicas e patogênicas bem estabelecidas dos agentes virais. Por exemplo, a atividade global da gripe foi reduzida, considerando que a disseminação do rinovírus humano foi substancialmente afetada (URRUTIA-PEREIRA et al., 2022).

Mudanças climáticas estão frequentemente associadas ao não controle clínico da asma. Temperaturas elevadas ou muito frias, assim como mudanças na umidade relativa do ar podem interferir na estabilidade do epitélio respiratório e facilitar exacerbações da asma. De forma semelhante, períodos chuvosos facilitam aglomerações entre pessoas e contribuem para a disseminação de agentes respiratórios virais que podem piorar o controle clínico da asma (SINGH et al., 2022).

Para além dos pontos positivos ou negativos que o período da pandemia de COVID-19 pode trazer para os pacientes com asma, este estudo teve a oportunidade de avaliar o senso de coerência materno como um preditor psicossocial, face a possibilidade de conferir a influência que um alto ou baixo SOC materno tem sobre o estresse psicológico e outros fatores modificáveis da asma, sabendo que o tempo ofertado aos cuidados dos filhos, no ambiente domiciliar, tornou-se mais prolongado neste período.

O presente estudo é inovador no sentido de considerar, a partir do modelo salutogênico, o SOC como um agente moderador da relação entre estresse psicológico e outros fatores modificáveis da asma com o controle clínico da doença em escolares asmáticos. Os resultados da análise estratificada evidenciaram que mães com alto SOC contribuem para um melhor controle clínico da asma de seus filhos influenciando positivamente na adesão ao tratamento e

na correta técnica inalatória, permitindo um melhor gerenciamento do estresse psicológico.

Em recente estudo multicêntrico realizado em 12 centros terciários de cuidados de saúde na China, estudo CARE, a avaliação da taxa de adesão de crianças e adolescentes até os 14 anos de idade demonstrou que a atitude e o envolvimento dos cuidadores em relação ao tratamento, além da renda familiar e tempo entre o diagnóstico de asma e o início do tratamento, constituem importantes fatores relacionados ao controle clínico da doença. A adesão à nebulização domiciliar, um tratamento amplamente utilizado para a asma, foi alta entre os pacientes pediátricos chineses que tiveram a participação dos cuidadores previamente orientados ao cumprimento das prescrições médicas (ZHAO et al., 2021).

A adesão ao tratamento na asma infantil guarda algumas peculiaridades e está diretamente relacionada ao controle clínico da doença. Em períodos com pouco comprometimento respiratório, a convicção dos cuidadores de que seus filhos precisam de uma medicação diária pode ser prejudicada, além de ser difícil para a criança com asma não controlada compreender que precisa manter a medicação por pelo menos três meses sem novos episódios de exacerbação da asma. Cuidadores e pacientes, por vezes, podem acreditar que a medicação inalatória não está sendo eficaz caso não tenham um efeito imediato, ou pensar erroneamente que a medicação de manutenção diária pode ser tomada de forma intermitente, somente quando os sintomas são perceptíveis. Dificuldades no uso dos inaladores pressurizados; sobrecarga de alguns regimes de administração medicamentosa para duas ou mais vezes ao dia; ter que usar vários inaladores diferentes; confusão na identificação dos medicamentos de resgate e de manutenção; influência de familiares para interromper o tratamento; e a falta de incentivo e educação sobre a importância da adesão contínua, são fatores que podem levar à baixa adesão ao tratamento da asma (MARGOLIS et al., 2022).

Um dos métodos mais comuns de registro da adesão ao tratamento da asma é o autorrelato referido pelo cuidador. Esse método tem um custo menor do que monitorar a adesão através de dispositivos de monitoramento eletrônico, no entanto, é subjetivo e pode levar a informações imprecisas. Em relação ao uso crescente de intervenções digitais, como telefones celulares, mensagens de texto e inaladores "inteligentes", que podem fornecer informações sobre a administração de medicamentos, uma revisão de intervenções realizada pela Cochrane sugere que as tecnologias digitais podem ajudar as pessoas com asma a terem melhor adesão medicamentosa. Entretanto, a revisão conclui que estas intervenções digitais, apesar de facilitarem um maior controle na administração medicamentosa, tornam-se inviáveis para o uso

pelo paciente pediátrico, atribuindo aos cuidadores uma responsabilidade ainda maior (CHAN et al., 2022).

Medidas de intervenção para melhorar a adesão ao tratamento parecem exercer um papel importante no manejo da asma. Entre crianças de três a 13 anos com asma não controlada, Krieger *et al.* descobriram que aqueles pertencentes ao grupo de intervenção de apoio social, que envolvia educação sobre asma, através de um agente comunitário de saúde (ACS) durante visitas domiciliares, tinham quase 25 dias a mais sem sintomas por ano do que aqueles pacientes no grupo de controle que não recebiam qualquer apoio domiciliar (KRIEGER et al., 2009). Em outro estudo, Parker *et al.* implementaram medidas de intervenção durante um ano, que consistia em múltiplas visitas domiciliares com uso da terapia diretamente observada (DOT) da medicação inalatória por ACS a 298 crianças com asma persistente, de minorias étnicas, com idades entre sete e 11 anos. Entre vários outros resultados positivos, a intervenção foi efetiva em ajudar aos cuidadores a administrarem as medicações e os dispositivos inalatórios de forma correta, aumentando a adesão ao tratamento da asma (PARKER et al., 2008).

Em relação à verificação da técnica inalatória, apesar do investimento de grandes empresas farmacêuticas para a produção de dispositivos inalatórios fáceis de serem manuseados, ainda permanece incerto se a técnica vem sendo corretamente usada pelas crianças asmáticas. Recai sobre os cuidadores a responsabilidade na administração das medicações para a asma de seus filhos e muitos não foram devidamente instruídos, pois o momento em que os inaladores são comumente prescritos para crianças (na atenção primária e pronto-socorro), a urgência do tempo e a falta de orientações especializadas se tornam entraves à verificação da técnica inalatória (MCCROSSAN et al., 2022).

As diretrizes atuais recomendam a verificação da técnica inalatória em cada visita ao serviço de saúde, momento em que muitas crianças aprendem a usar corretamente o inalador (BOULET, 2022; SHEIKH et al., 2021). Em revisão de escopo sobre estratégias de intervenção para melhora da técnica inalatória, verificou-se que as intervenções educativas estão ocorrendo com maior frequência na assistência secundária e terciária de saúde, assim como estão sendo mais ofertadas por especialistas da área. *Brief-Instruction* e *Teach Back* foram identificados como dois métodos principais de fornecer treinamento em técnicas de inalação na maioria dos artigos publicados. No entanto, os estudos concluem que a participação de um cuidador se torna essencial para reforçar e verificar o uso correto dos dispositivos inalatórios nas crianças com asma (MAYZEL; MUENCH; LAUSTER, 2022; MCCROSSAN et al., 2022).

Fica evidente, portanto, que o controle da asma na infância está relacionado a efetiva participação de um cuidador próximo, geralmente a genitora, para o adequado manejo clínico, com otimização da adesão ao tratamento e uso correto da técnica inalatória.

Destaca-se como ponto positivo do presente estudo, o seguimento às recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* para estudos do tipo caso-controle. Entretanto, ressaltamos algumas limitações que devem ser consideradas: primeiro, a subjetividade e complexidade das investigações sobre o SOC materno e estresse psicológico na criança, visto que por terem baixa escolaridade, podem ter tido dificuldades em compreender algumas questões, fornecendo respostas pouco fidedignas. Contudo, essa limitação foi minimizada com a leitura e explicação de algumas questões, de modo a não prejudicar o significado das mesmas e a facilitar o entendimento, além da participação da psicóloga no estudo. Segundo ponto, nosso estudo foi conduzido em dois centros terciários e um centro secundário de assistência à saúde, onde se tem maior oportunidade de educar os pacientes e familiares e ofertar informações precisas sobre o tratamento da asma por profissionais especializados, o que necessariamente pode não ser visto em centros primários e serviços de emergências e pronto atendimento à saúde.

Importante ressaltar, que nosso estudo foi realizado com famílias de baixa renda, que fazem uso do sistema público de saúde, o que pode limitar a validade externa de nossos achados quando em comparação às famílias de média ou alta renda. Uma outra limitação se relaciona à ocorrência da pandemia mundial da COVID-19, que restringiu ainda mais o número de pacientes a serem atendidos durante os períodos de isolamento e contenções de aglomerados.

Em resumo, concluímos que o alto SOC materno influencia os principais fatores modificadores do controle clínico da asma, promovendo alta adesão ao tratamento e o uso correto da técnica inalatória, além de estar associado às fases iniciais do estresse psicológico na criança, exercendo possivelmente um efeito protetor e atenuador para reduzir ou evitar as formas crônicas e graves do estresse. O conhecimento desta relação poderá permitir a formulação de medidas de intervenção e promoção à saúde, sob o olhar salutogênico, direcionadas aos pacientes e cuidadores, para facilitar o adequado manejo da asma na população pediátrica.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle clínico da asma na população pediátrica guarda estreita relação com os cuidados ofertados por uma pessoa mais próxima à criança, geralmente a genitora. Avaliar o senso de coerência materno, constructo da teoria salutogênica de Antonovsky, possibilita conferir um olhar diferenciado sobre uma doença de caráter biopsicossocial.

Os resultados desta Tese sugerem reflexões adicionais acerca da utilização única do modelo biomédico no manejo clínico da asma e especialmente reflete a importância do modelo salutogênico neste cenário. Na criança asmática, não estar sob situação de estresse psicológico ou estar em fases iniciais de alerta do estresse está associado ao controle clínico da asma.

Fatores modificáveis do controle da asma puderam ser avaliados e confirmaram que a alta adesão ao tratamento, uso correto da técnica inalatória, obter o controle ambiental, como não ter poluição atmosférica próxima à moradia, ter baixa exposição aos aeroalérgenos e não ter tabagismo intradomiciliar são importantes variáveis associadas ao controle clínico da asma. Dentro da perspectiva salutogênica do cuidador, espera-se que mães com alto senso de coerência tenham maior compreensibilidade, manejo e significância do seu papel na manutenção do controle clínico da asma em seus filhos.

Como o constructo senso de coerência foi positivamente associado com controle clínico da asma e influenciou a adesão ao tratamento e o uso correto da técnica inalatória, além de estar associado às fases iniciais do estresse psicológico na criança, estas evidências apontam a teoria salutogênica como um referencial a ser utilizado para pesquisas futuras sobre asma na infância.

Destacamos o quanto se torna premente a necessidade de se estudar com mais detalhe a díade cuidador(a) - criança na asma. Identificamos por ferramentas numéricas, através de instrumentos que fornecem pontuações e escores, as fases do estresse psicológico em pacientes asmáticos e o senso de coerência materno, o que nos faz levantar uma nova hipótese de que “as fases de quase-exaustão e exaustão do estresse psicológico na criança asmática, na presença de um(a) cuidador(a) com baixo SOC, evoluirá para estresse tóxico e piora da gravidade da asma, mas havendo o apoio de um(a) cuidador(a) com alto SOC este estresse se torna tolerável ou até positivo conferindo melhor prognóstico clínico na asma infantil”. Desta maneira, sugerimos a realização de estudos longitudinais e de intervenção, com medidas de orientações efetivas aos cuidadores, para que a hipótese acima possa ser testada e avaliada.

Nesta perspectiva, o SOC constitui-se em importante ferramenta que pode auxiliar no planejamento e implementação de intervenções futuras, que visem garantir um adequado

manejo da asma. Como indicador de saúde, pode ser utilizado para revelar, aos profissionais de saúde, a percepção que os cuidadores têm acerca da condição clínica da doença na criança, devendo ser estimulado o seu uso principalmente na asma moderada e grave, para que possam ser adotadas ações de promoção à saúde no contexto da asma na infância.

REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, S. K. et al. Allergens , and Mold : Looking to the Future. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 6, n. 1, p. 9–19, jan. 2018.
- AKCAN, N.; BAHCECILER, N. N. Headliner in Physiology and Management of Childhood Asthma: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. **Current Pediatric Reviews**, v. 16, n. 1, p. 43–52, 9 abr. 2020.
- AL-HUSSAINY, A.; MOHAMMED, R. Consequences of maternal psychological stress during pregnancy for the risk of asthma in the offspring. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 93, n. 1, p. 1–13, 29 jan. 2021.
- ALTMAN, M. C. et al. Endotype of allergic asthma with airway obstruction in urban children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 148, n. 5, p. 1198–1209, 2021.
- ALVAREZ-GUTIÉRREZ, F. J. Asthma control and adherence to clinical practice guidelines: mission impossible? **Revista Clínica Española (English Edition)**, v. 221, n. 4, p. 230–232, abr. 2021.
- ALVAREZ, M. L. ET AL. MEDICIONES DEL NIVEL SOCIOECONOMICO BAJO URBANO EN FAMILIAS CON LACTANTE DESNUTRIDO. **Archivos Latino-americanos Nutricionales**, v. 32, n. 1, p. 650–62, fev. 1982.
- AMARAL, R. et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children (CARATKids). **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 118, n. 5, p. 551- 556.e2, maio 2017.
- AVERELL, C. M. et al. Disease burden and treatment adherence among children and adolescent patients with asthma. **Journal of Asthma**, v. 59, n. 8, p. 1687–1696, ago. 2022.
- BARGEHR, B. et al. Sense of coherence and its context with demographics, psychological aspects, lifestyle, complementary and alternative medicine and lay aetiology. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 1, n. 0123456789, p. 1-14, 20 abr. 2023.
- BARNTHOUSE, M.; JONES, B. L. The Impact of Environmental Chronic and Toxic Stress on Asthma. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 57, n. 3, p. 427–438, 11 dez. 2019.
- BEIJERS, R. et al. Maternal Prenatal Anxiety and Stress Predict Infant Illnesses and Health Complaints. **Pediatrics**, v. 126, n. 2, p. e401–e409, 1 ago. 2010.
- BENNETT, J. M.; ROHLER, N.; STURMBERG, J. P. Biopsychosocial approach to understanding resilience: Stress habituation and where to intervene. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 24, n. 6, p. 1339–1346, dez. 2018.
- BHATTACHARYA, S.; PRADHAN, K. B.; BASHAR, M. A. Salutogenesis: A bona fide guide towards health preservation. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 6, n. 2, p. 169–170, abr. 2017.
- BIERHAUS, A. et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 4, p. 1920–1925, 18 fev. 2003.
- BONANATO, K. Trans-cultural adaptation and psychometric properties of the 'Sense of

Coherence Scale' in mothers of preschool children. **Interamerican Journal of Psychology**, v. 43, n. 31, p. 144–153, jul. 2009.

BORREGO, L. M. et al. Development process and cognitive testing of CARATkids - Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 34, 6 dez. 2014.

BOULET, L.-P. **GINA-2022.pdf**, 2022. Disponível em: <www.ginasthma.org>

BREHM, J. M. et al. Stress and Bronchodilator Response in Children with Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 1, p. 47–56, 1 jul. 2015.

BROŽEK, J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 4, p. 950–958, out. 2017.

BRUCKI, S. M. D. et al. MEDIDAS DO ESTRESSE: UMA REVISÃO NARRATIVA. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, set. 2003.

BUCCI, M. et al. Toxic Stress in Children and Adolescents. **Advances in Pediatrics**, v. 63, n. 1, p. 403–428, ago. 2016.

BUSSE, W. W.; KRAFT, M. Current unmet needs and potential solutions to uncontrolled asthma. **European Respiratory Review**, v. 31, n. 163, p. 1-18, fev. 2022.

BUTZ, A. M. et al. Association between second hand smoke (SHS) exposure and caregiver stress in children with poorly controlled asthma. **Journal of Asthma**, v. 56, n. 9, p. 915–926, 2 set. 2019.

CARDOSO, T. DE A. et al. Avaliação dos níveis de alfabetismo em saúde, conhecimento em asma e qualidade de vida de pais associados ao controle da doença em crianças e adolescentes com diagnóstico de asma de centros especializados. **Scientia Medica**, v. 31, n. 1, p. e38767, 17 jun. 2021.

CARSON, J. L. et al. Temporal structure/function variation in cultured differentiated human nasal epithelium associated with acute single exposure to tobacco smoke or E-cigarette vapor. **Inhalation Toxicology**, v. 29, n. 3, p. 137–144, 23 fev. 2017.

CELEDÓN, J. C. Headliner in Physiology and Management of Childhood Asthma: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. v. 124, n. 6, p. 626–627, jun. 2021.

CHALISE, S. P. et al. Assessment of control of bronchial asthma in children using Childhood Asthma Control Test. **Indian J Chest Dis Allied Sci**, v. 56, n. 2, p. 75-78, mar. 2014.

CHAN, A. et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, n. 6, p. 1-150, jun. 2022.

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, E. et al. Socioeconomic status associated with exhaled nitric oxide responses to acute stress in children with asthma. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 24, n. 3, p. 444–450, mar. 2010.

CHEN, W. et al. ADCYAP1R1 and Asthma in Puerto Rican Children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 6, p. 584–588, 15 mar. 2013.

CHIDA, Y. et al. Early-Life Psychological Stress Exacerbates Adult Mouse Asthma via the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Axis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 175, n. 4, p. 316–322, 15 fev. 2007.

CHONG-NETO, H. J. et al. Practical guide to approaching children and adolescents with severe asthma: a joint document of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 1, p. 3–34, fev. 2020.

CIPRANDI, G. et al. Asthma control in adolescents: the importance of assessing adherence. **Acta Biomedica**, v. 93, n. 4, p. 12–15, abr. 2022.

CLAPP, P. W.; JASPERS, I. Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, n. 11, p. 79, 5 nov. 2017.

CLOUTIER, M. M. et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 6, p. 1217–1270, 24 dez. 2020.

COCKCROFT, D. Environmental Causes of Asthma. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 39, n. 01, p. 012–018, 10 fev. 2018.

COELHO, A. C. C. ET AL. Manuseio de dispositivos inalatórios e controle da asma em asmáticos graves em um centro de referência em Salvador. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 4, p. 297–302, abr. 2002.

COMITEE, G. S. **Global Initiative for Asthma 2021 Updates**. , 2021.

CORTELO, F. M. et al. Women's sense of coherence and its association with early weaning. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 6, p. 624–629, nov. 2018.

CUSTOVIC, A. et al. Environmental influences on childhood asthma: Allergens. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 34, n. 2, p. 1–19, 13 fev. 2023.

CUSTOVIC, A.; MURRAY, C. S.; SIMPSON, A. Dust-mite inducing asthma: what advice can be given to patients? **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 13, n. 10, p. 929–936, 3 out. 2019.

D'ALESSIO, P. A. Salutogenesis and beyond. **Dermatologic Therapy**, v. 32, n. 1, p. e12783, jan. 2019.

DATASUS, SIH/SUS. Boletim Datasus. 2023.

DE OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: Validation of a Brazilian–Portuguese version in hypertensive adults. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 10, n. 3, p. 554–561, maio 2014.

DE SOUZA, B. et al. Development, validation and application of a questionnaire to qualify the indoor environmental exposure of patients with respiratory allergy. **Journal of Asthma**, v. 60, n. 6, p. 1191–1201, 3 jun. 2023.

DESAI, M.; OPPENHEIMER, J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 116, n. 5, p.

394–401, maio 2016.

DIMA, A. L. et al. Measuring medication adherence in asthma: Development of a novel self-report tool. **Psychology and Health**, v. 32, n. 10, p. 1288–1307, out. 2017.

DIVA, M.; LUCARELLI, M.; LIPP, M. E. N. Validação do inventário de sintomas de estresse. [s.d.], 1995.

DOWD, M. D. Early Adversity, Toxic Stress, and Resilience: Pediatrics for Today. **Pediatric Annals**, v. 46, n. 7, p. e246–e249, jul. 2017.

DOWELL, D.; HAEGERICHS, T.; CHOU, R. Cockroach allergen component analysis of children with or without asthma and rhinitis in an inner-city birth cohort. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 379, n. 20, p. 1971–1972, ago. 2020.

DRAGESET, S.; ELLINGSEN, S.; HAUGAN, G. Salutogenic nursing home care: Antonovsky's salutogenic health theory as a guide to wellbeing. **Health Promotion International**, v. 38, n. 2, p. 1–11, 1 abr. 2023.

DUFF, A. L. et al. Risk Factors for Acute Wheezing in Infants and Children : Viruses , Passive Smoke , and IgE Antibodies to Inhalant Allergens The online version of this article , along with updated information and services , is located on the World Wide Web at : Illinois. 2014.

DUNTON, G. et al. Momentary Assessment of Psychosocial Stressors, Context, and Asthma Symptoms in Hispanic Adolescents. **Behavior Modification**, v. 40, n. 1–2, p. 257–280, 5 jan. 2016.

DUTMER, C. M. et al. Asthma in inner city children: recent insights: United States. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 18, n. 2, p. 139–147, abr. 2018.

DYMECKA, J. et al. Sense of Coherence and Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: The Role of Physical and Neurological Disability. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 6, p. 1716, 19 mar. 2022.

ERIKSSON, M.; LINDSTRÖM, B. Antonovsky's sense of coherence scale and its relation with quality of life: A systematic review. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 61, n. 11, p. 938–944, nov. 2007.

ERRANTE, P. R. et al. Mecanismo de Ação e Resistência ao Uso de Glicocorticóides. **Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica**, v. 6, n. 2, p. 01–11, fev. 2014.

FARIA, C. D. C.; LONGUI, C. A. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticóides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 6, p. 983–995, dez. 2006.

FARNESI, B.-C. et al. Guided asthma self-management or patient self-adjustment? Using patients' narratives to better understand adherence to asthma treatment. **Patient Preference and Adherence**, v. 13, n. 1, p. 587–597, abr. 2019.

FILGUEIRAS, A. et al. Características psicométricas da Escala de Stress Infantil (ESI) para avaliação do stress em crianças cegas. **Psicologia Argumento**, v. 31, n. 75, p. 607–614, 24 nov. 2013.

FREIER, E. et al. Decrease of CD4+FOXP3+ T regulatory cells in the peripheral blood of human subjects undergoing a mental stressor. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 5, p.

663–673, jun. 2010.

FREIRE, M.C.M. et al. Adolescents' sense of coherence, oral health status, and oral health-related behaviours. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 29, n. 1, p. 204–212, abr. 2001.

FREY, S. M.; FAGNANO, M.; HALTERMAN, J. S. Adolescent Knowledge of When to Use Inhaled Asthma Medications: Implications for Management. **Journal of Adolescent Health**, v. 72, n. 4, p. 623–628, abr. 2023.

GARNER, A. S. Home Visiting and the Biology of Toxic Stress: Opportunities to Address Early Childhood Adversity. **Pediatrics**, v. 132, n. Supplement_2, p. S65–S73, 1 nov. 2013.

GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. 2011.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA-2023.pdf. , [s.d.].

GRANT, T. et al. Indoor environmental exposures and obstructive lung disease phenotypes among children with asthma living in poor urban neighborhoods. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 151, n. 3, p. 716–722.e8, mar. 2023.

GRANT, T. L.; WOOD, R. A. The influence of urban exposures and residence on childhood asthma. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 33, n. 5, p. 1–8, 24 maio 2022.

GRAY-FFRENCH, M. et al. Allergen Management in Children with Type 2-High Asthma. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 15, n. 3, p. 381–394, mar. 2022.

GROHOLT, E.-K. Is parental sense of coherence associated with child health? **The European Journal of Public Health**, v. 13, n. 3, p. 195–201, 1 set. 2003.

GRUENBERG, D. A. et al. Relationship Between Stress and Cytokine Responses in Inner-City Mothers. v. 115, n. 5, p. 439–445, maio 2016.

HE, Z. et al. The association between secondhand smoke and childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 10, p. 2518–2531, 24 out. 2020.

HERMAN-SMITH, R. Intimate Partner Violence Exposure in Early Childhood: An Ecobiodevelopmental Perspective. **Health & Social Work**, v. 38, n. 4, p. 231–239, nov. 2013.

HOMPES, T. et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 7, p. 880–891, jul. 2013.

HORNOR, G. Childhood Trauma Exposure and Toxic Stress: What the PNP Needs to Know. **Journal of Pediatric Health Care**, v. 29, n. 2, p. 191–198, mar. 2015.

HOURZAD, A. et al. The effects of an empowering self-management model on self-efficacy and sense of coherence among retired elderly with chronic diseases: a randomized controlled trial. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, n. 6, p. 2215–2224, nov. 2018.

ISSLER, R.; GIUGLIANI, E. Identification of the groups most vulnerable to infant malnutrition through the measuring of poverty level. **J. pediatr. (Rio J.)**, v. 73, n. 2, p. 101–105, mar. 1997.

JANEŽIČ, A.; LOCATELLI, I.; KOS, M. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma. **PLOS ONE**, v. 12, n. 11, p. 1-10, 30 nov. 2017.

JERGOVIĆ, M. et al. Patients with posttraumatic stress disorder exhibit an altered phenotype of regulatory T cells. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 10, n. 1, p. 43, 20 dez. 2014.

JINDAL, S. K.; AGGARWAL, A. N.; JINDAL, A. Household air pollution in India and respiratory diseases: Current status and future directions. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 26, n. 2, p. 128–134, fev. 2020.

JOHNSON, S. B. et al. The Science of Early Life Toxic Stress for Pediatric Practice and Advocacy. **Pediatrics**, v. 131, n. 2, p. 319–327, 1 fev. 2013.

KAWANO, T. et al. Increased Susceptibility to Allergic Asthma with the Impairment of Respiratory Tolerance Caused by Psychological Stress. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 177, n. 1, p. 1–15, jan. 2018.

KINGHORN, B. et al. Socioeconomic and Environmental Risk Factors for Pediatric Asthma in an American Indian Community. **Academic Pediatrics**, v. 19, n. 6, p. 631–637, ago. 2019.

KÖLLI, F. et al. Aero-Allergen Sensitization in the General Population: Longitudinal Analyses of the LEAD (Lung Heart Social Body) Study. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 15, n. 3, p. 461–473, abr. 2022.

KOOLEN, B. B. et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 3, p. 561–566, 1 set. 2011.

KRIEGER, J. et al. A Randomized Controlled Trial of Asthma Self-management Support Comparing Clinic-Based Nurses and In-Home Community Health Workers. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 163, n. 2, p. 141, 2 fev. 2009.

KULLOWATZ, A. et al. Stress Effects on Lung Function in Asthma are Mediated by Changes in Airway Inflammation. **Psych Medicine**, v. 70, n. 4, p. 468–475, maio 2008.

LAI, C. K. W. et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 64, n. 6, p. 476–483, 1 jun. 2009.

LANDEO-GUTIERREZ, J. et al. Exposure to violence, psychosocial stress, and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 8, p. 917–922, ago. 2020a.

LANDEO-GUTIERREZ, J. et al. Exposure to violence, chronic stress, asthma, and bronchodilator response in Puerto Rican children. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 124, n. 6, p. 626–627.e1, jun. 2020b.

LEE, A. et al. Prenatal and postnatal stress and asthma in children: Temporal- and sex-specific associations. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 3, p. 740–747.e3, set. 2016.

LEITE, M. et al. Avaliação do questionário de controle da asma validado para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 10, p. 756–763, out. 2008.

LINDSTROM, B. Contextualizing salutogenesis and Antonovsky in public health

development. **Health Promotion International**, v. 21, n. 3, p. 238–244, 4 abr. 2006.

LIU, A. H. et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 119, n. 4, p. 817–825, abr. 2007.

LIU, C. et al. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 8, p. 705–715, 22 ago. 2019.

LIU, L. Y. et al. School Examinations Enhance Airway Inflammation to Antigen Challenge. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165, n. 8, p. 1062–1067, 15 abr. 2002.

LU, S. et al. Predictors of asthma following severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in early childhood. **Ped Pulmonology**, v. 51, n. 12, p. 1382–1392, dez. 2016.

MARGOLIS, R. H. F. et al. The Effects of Caregiver Social Support and Depressive Symptoms on Child Medication Adherence and Asthma Control. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, v. 9, n. 4, p. 1234–1242, 26 ago. 2022.

MARTIN, J.; TOWNSHEND, J.; BRODLIE, M. Diagnosis and management of asthma in children. **BMJ Paediatrics Open**, v. 6, n. 1, p. e001277, 26 abr. 2022.

MARTINEZ, F. D. Childhood Asthma Inception and Progression. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 141–150, maio 2019.

MASON, D. J. Toxic stress in childhood: Why we all should be concerned. **Nursing Outlook**, v. 62, n. 6, p. 382–383, nov. 2014.

MASTROILLI, C. et al. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 8, p. 795–803, ago. 2016.

MATSUI, E. C. et al. Indoor environmental control practices and asthma management. **Pediatrics**, v. 138, n. 5, p. e1-e11, maio 2016.

MAYZEL, B.; MUENCH, S.; LAUSTER, C. Impact of Pharmacist Education on Inhaler Technique and Adherence in an Outpatient Clinic. **Hospital Pharmacy**, v. 57, n. 3, p. 402–407, 16 jun. 2022.

MCCROSSAN, P. et al. How we teach children with asthma to use their inhaler: a scoping review. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 48, n. 1, p. 1–10, jan. 2022.

MCQUAID, E. L. et al. Stress and airway resistance in children with asthma. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 49, n. 4, p. 239–245, out. 2000.

MES, M. A. et al. Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis. **European Respiratory Journal**, v. 52, n. 2, p. 1800485, ago. 2018.

MILLER, G. E. et al. Parental support and cytokine activity in childhood asthma: The role of glucocorticoid sensitivity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 4, p. 824–830, abr. 2009.

MILLER, G. E.; CHEN, E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and β 2 -adrenergic receptor in children with asthma. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 14, p. 5496–5501, 4 abr. 2006.

MITTELMARK, M. . et al. **The International Handbook of Salutogenesis**. [s.l.: s.n.].

- MIYASAKA, T. et al. The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma. **Allergology International**, v. 67, n. 1, p. 32–42, jan. 2018.
- MORISKY, D. E.; ANG, A.; KROUSEL-WOOD, M. Predictive validity of a medication adherence measure for hypertension control. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 348–354, maio 2008.
- MORISKY DE, GREEN LW, L. D. **Morisky1986.Pdf. Med Care Vol. 24**, 1986.
- MURRAY, J. S. Toxic stress and child refugees. **Journal for Specialists in Pediatric Nursing**, v. 23, n. 1, p. e12200, jan. 2018.
- NEOPHYTOU, A. M. et al. Secondhand smoke exposure and asthma outcomes among African-American and Latino children with asthma. **Thorax**, v. 73, n. 11, p. 1041–1048, nov. 2018.
- O'BYRNE, P. M. et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. **European Respiratory Journal**, v. 36, n. 2, p. 269–276, 1 ago. 2010.
- OCHOA SANGRADOR, C.; VÁZQUEZ BLANCO, A. Day-care center attendance and risk of Asthma—A systematic review. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 46, n. 6, p. 578–584, nov. 2018.
- OHNO, I. Neuropsychiatry phenotype in asthma: Psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation. **Allergology International**, v. 66, n. 1, p. S2–S8, set. 2017.
- OJWANG, V. et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. **Ped Allergy and Immunology**, v. 31, n. 3, p. 265–272, 11 abr. 2020.
- OKUYAMA, K. et al. The Involvement of Glucocorticoids in Psychological Stress-Induced Exacerbations of Experimental Allergic Asthma. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 163, n. 4, p. 297–306, jul. 2014.
- OLIVEIRA, S. G. et al. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). **Pediatric Pulmonology**, v. 51, n. 4, p. 358–363, abr. 2016.
- OLSEN, P. C. et al. Glucocorticoids decrease Treg cell numbers in lungs of allergic mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 747, n. 1, p. 52–58, jan. 2015.
- PAGLIARONE, A. C.; SFORCIN, J. M. Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico Stress: review about the effects on the immune system. **Biosaúde**, v. 11, n. 1, p. 57–90, nov. 2009.
- PALUMBO, M. L. et al. Chronic Stress and Glucocorticoid Receptor Resistance in Asthma. **Clinical Therapeutics**, v. 42, n. 6, p. 993–1006, jun. 2020.
- PAPI, A. et al. Asthma. **The Lancet**, v. 391, n. 10122, p. 783–800, fev. 2018.
- PARKER, E. A. et al. Evaluation of Community Action Against Asthma: A Community Health Worker Intervention to Improve Children's Asthma-Related Health by Reducing Household Environmental Triggers for Asthma. **Health Education & Behavior**, v. 35, n. 3, p. 376–395, 29 jun. 2008.
- PATINO, C. M. et al. The Asthma Control and Communication Instrument: A clinical tool developed for ethnically diverse populations. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**,

v. 122, n. 5, p. 936- 943.e6, nov. 2008.

PEARCE, C. J.; FLEMING, L. Adherence to medication in children and adolescents with asthma: methods for monitoring and intervention. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 14, n. 12, p. 1055–1063, dez. 2018.

PEDERSEN, S. E. et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. **Pediatric Pulmonology**, v. 46, n. 1, p. 1–17, jan. 2011.

PEREIRA, F. G.; VIANA, M. C. Adaptação transcultural do Adverse Childhood Experiences International Questionnaire. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, n.1, p. 79, 1 dez. 2021.

PEREIRA, M. E. MEDIDAS DO ESTRESSE: UMA REVISÃO NARRATIVA André Faro & Marcos Emanuel Pereira. v. 14, n. 1, p. 101–124, jan. 2013.

PIZZICHINI, M. M. M. et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 1, p. 1–46, nov. 2020.

PLOURDE, A. et al. Effects of acute psychological stress induced in laboratory on physiological responses in asthma populations: A systematic review. **Respiratory Medicine**, v. 127, n. 1, p. 21–32, jun. 2017.

PURANIK, S. et al. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children. v. 195, n. 7, p. 854–859, jul. 2017.

QIU, R. M. et al. Relationship between children's oral health-related behaviors and their caregiver's sense of coherence. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 239, 19 dez. 2013.

RAJU, S.; SIDDHARTHAN, T.; MCCORMACK, M. C. Indoor Air Pollution and Respiratory Health. **Clinics in Chest Medicine**, v. 41, n. 4, p. 825–843, dez. 2020.

REDMOND, C. et al. Socioeconomic disparities in asthma health care utilization, exacerbations, and mortality: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 149, n. 5, p. 1617–1627, maio 2022.

RITZ, T. et al. Increases in Exhaled Nitric Oxide After Acute Stress. **Psychosomatic Medicine**, v. 76, n. 9, p. 716–725, nov. 2014.

ROSA, M. J.; LEE, A. G.; WRIGHT, R. J. Evidence establishing a link between prenatal and early-life stress and asthma development. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 18, n. 2, p. 148–158, abr. 2018.

ROSENBERG, S. L. et al. Stress and asthma: Novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 5, p. 1009–1015, nov. 2014.

ROSENKRANZ, M. A. et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 37, p. 13319–13324, 13 set. 2005.

ROSENKRANZ, M. A. et al. Are There Neurophenotypes for Asthma? Functional Brain Imaging of the Interaction between Emotion and Inflammation in Asthma. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, p. e40921, 1 ago. 2012.

ROSENKRANZ, M. A. et al. Mind-body interactions in the regulation of airway inflammation in asthma: A PET study of acute and chronic stress. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 58, n. 6, p. 18–30, nov. 2016.

- RUY CARNEIRO, N. C. et al. Oral health of children and adolescents with mucopolysaccharidosis and mother's Sense of Coherence. **Special Care in Dentistry**, v. 37, n. 5, p. 223–229, set. 2017.
- SABOGA NUNES, L. et al. The sense of coherence and its impact in the building process of health literacy in adolescents. **European Journal of Public Health**, v. 26, n. suppl_1, p. 2448358, nov. 2016.
- SAENEN, N. D. et al. Air pollution-induced placental alterations: an interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? **Clinical Epigenetics**, v. 11, n. 1, p. 124, 17 dez. 2019.
- SANTINO, T. A. et al. Pediatric Asthma Control and Communication Instrument: translation into Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 3, p. 1–6, mar. 2019.
- SCHULER IV, C. F.; MONTEJO, J. M. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. **Pediatric Clinics of North America**, v. 66, n. 5, p. 981–993, out. 2019.
- SHALOWITZ, M. U. et al. Context Matters: A Community-Based Study of Maternal Mental Health, Life Stressors, Social Support, and Children's Asthma. **Pediatrics**, v. 117, n. 5, p. e940–e948, 1 maio 2006.
- SHEIKH, S. I. et al. Impact of guideline adherence and race on asthma control in children. **World Journal of Pediatrics**, v. 17, n. 5, p. 500–507, 29 out. 2021.
- SHONKOFF, J. P. et al. Capitalizing on Advances in Science to Reduce the Health Consequences of Early Childhood Adversity. **JAMA Pediatrics**, v. 301, n. 21, p. 2252–2259, set. 2016.
- SINGH, A.B. et al. Climate change and allergic diseases: An overview. **Frontiers in Allergy**, v. 3, n. 3, p. 1-9, 13 out. 2022
- SLEATH, B. et al. Reported Problems and Adherence in Using Asthma Medications Among Adolescents and Their Caregivers. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n. 9, p. 855–861, 28 set. 2018.
- SOLE, D. et al. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 1, p. 114–125, mar. 2014.
- SOLÉ, D. et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. 341–346, 28 ago. 2006.
- SOUZA, Bárbara. **Elaboração e validação de um questionário para qualificação da exposição ambiental domiciliar do paciente asmático a aeroalérgenos**. Orientador: Rosana Câmara Agondi. 2019. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Alergia e Imunopatologia, Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, 2019.
- SUBRAMANIAN, A.; KHATRI, S. B. The Exposome and Asthma. **Clinics in Chest Medicine**, v. 40, n. 1, p. 107–123, mar. 2019.
- SUGIER, P. et al. Genome-wide interaction study of early-life smoking exposure on time-to-asthma onset in childhood. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 49, n. 10, p. 1342–1351, 9

out. 2019.

SVAVARSDOTTIR, E. K.; RAYENS, M. K.; MCCUBBIN, M. Predictors of Adaptation in Icelandic and American Families of Young Children With Chronic Asthma. **Family & Community Health**, v. 28, n. 4, p. 338–350, out. 2005.

SVAVARSDOTTIR E.K.; RAYENS M.K. Hardiness in families of young children with asthma. **Journal of Advanced Nursing**, v. 1, n. 1, p. 381–390, fev. 2005.

TANTISIRA, K. G. et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. **Human Molecular Genetics**, v. 13, n. 13, p. 1353–1359, 1 jul. 2004.

TRUEBA, A. F. et al. Cortisol response to acute stress in asthma: Moderation by depressive mood. **Physiology & Behavior**, v. 159, n. 1, p. 20–26, maio 2016.

TSARTSALI, L. et al. Association of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis-Related Polymorphisms with Stress in Asthmatic Children on Inhaled Corticosteroids. **Neuroimmunomodulation**, v. 19, n. 2, p. 88–95, fev. 2012.

URRUTIA-PEREIRA, M. et al. Environmental contributions to the interactions of COVID-19 and asthma: A secondary publication and update. **World Allergy Organization Journal**, v. 15, n. 9, p. 100686, set. 2022.

VLIAGOFTIS, H. Psychological Stress and Asthma: A New Enemy Within. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 164, n. 2, p. 109–111, fev. 2014.

WINGER, J. G.; ADAMS, R. N.; MOSHER, C. E. Relations of meaning in life and sense of coherence to distress in cancer patients : a meta-analysis. v. 25, n. 1, p. 2–10, fev. 2017.

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, jun. 2004.

WRIGHT, R. J. et al. Prenatal Maternal Stress and Cord Blood Innate and Adaptive Cytokine Responses in an Inner-City Cohort. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 1, p. 25–33, 1 jul. 2010.

WU, J. et al. Effects of particulate matter (PM) on childhood asthma exacerbation and control in Xiamen, China. **BMC Pediatrics**, v. 19, n. 1, p. 194, 13 dez. 2019.

YU, H. et al. Comparison of the Global Initiative for Asthma Guideline–based Asthma Control Measure and the Childhood Asthma Control Test in Evaluating Asthma Control in Children. **Pediatrics & Neonatology**, v. 51, n. 5, p. 273–278, out. 2010.

YUCEL, E. et al. ‘ Stay at home ’: Is it good or not for house dust mite sensitized children with respiratory allergies? **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 32, n. 5, p. 963–970, 13 jul. 2021.

ZAMBELLI-SIMÕES, L. et al. Validation of scores of use of inhalation devices: valuation of errors. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 4, p. 297–302, abr. 2002.

ZHAO, D. et al. CARE: an observational study of adherence to home nebulizer therapy among children with asthma. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 15, n. 6, p. 175346662098639, 4 jan. 2021.

Apêndice A - Categorização das Variáveis

Categorização das variáveis utilizadas no estudo

VARIÁVEIS	Categorização
1. Idade em anos	<i>Variável numérica discreta</i>
2. Sexo	<i>Variável categórica dicotômica</i> Masculino = 1 Feminino = 2
3. Zona de moradia	<i>Variável categórica dicotômica</i> Zona Urbana = 1 Zona Rural = 2
4. Consultas de acompanhamento no Ambulatório de Asma	<i>Variável categórica ordinal</i> ≤ 03 consultas = 1 04 a 06 consultas = 2 ≥ 07 consultas = 3
5. Estatura em centímetros	<i>Variável numérica contínua</i>
6. Peso atual em gramas / IMC	<i>Variável numérica contínua</i>
7. Tempo de sibilância /chiado	<i>Variável categórica ordinal</i> < 1 ano = 1 1 a 2 anos = 2 ≥ 3 anos = 3
8. Hospitalização por sibilância	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
9. Tempo de uso de corticoide inalatório	<i>Variável categórica ordinal</i> < 6 meses = 1 6 a 12 meses = 2 > 12 meses = 3
10. Dosagem do corticoide inalatório atual	<i>Variável categórica ordinal</i> Beclometasona HFA até 200 mcg = 1 Beclometasona HFA > 200mcg = 2 Budesonida até 400mcg = 3 Budesonida > 400mcg = 4 Fluticasona até 400mcg = 5

	Fluticasona > 400mcg = 6 Budesonida 200 + Formoterol 6mcg = 7 Budesonida 400 + Formoterol 12mcg = 8 Corticoide outro + β_2 longa ação = 9
11. Atopia em familiar de 1º grau (rinite, asma ou dermatite atópica)	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
12. Presença de rinite	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
13. Uso de corticoide nasal	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
14. Presença de DRGE	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
15. Poluição atmosférica próximo à moradia	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
16. Controle ambiental	<i>Variável categórica dicotômica</i> Bom = 1 Razoável/Ruim = 2
17. Exposição ambiental aos aeroalérgenos	<i>Variável categórica ordinal</i> Baixa = 1 Moderada = 2 Alta/Excessiva = 3
18. Tabagismo intradomiciliar	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
19. Sibilância nas infecções respiratórias virais	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
20. Sibilância nas atividades físicas	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
21. Sibilância em mudança	<i>Variável categórica dicotômica</i>

climática	Sim = 1 Não = 2
22. Gravidade da asma (GINA)	<i>Variável categórica ordinal</i> Leve = 1 Moderada = 2 Grave = 3
23. Controle da asma pelo c-ACT	<i>Variável categórica dicotômica</i> Controlada = 1 Não controlada = 2
24. Presença do estresse psicológico infantil	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
25. Fases do estresse Infantil (ESI)	<i>Variável categórica ordinal</i> Fase de Alerta = 1 Fase de Resistência = 2 Fase de Quase-Exaustão = 3 Fase de Exaustão = 4 Não se aplica, pois não apresenta estresse = 5
26. Predomínio da reação de estresse infantil	<i>Variável categórica ordinal</i> Reação física = 1 Reação psicológica = 2 Reação Psicológica com componente depressivo = 3 Reação Psicofisiológica = 4 Não se aplica, pois não apresenta estresse = 5
27. Nível socioeconômico	<i>Variável categórica ordinal</i> Miséria = 1 Baixo inferior = 2 Baixo superior = 3
28. Idade da genitora	<i>Variável categórica ordinal</i> ≤ 20 anos = 1 21 a 30 anos = 2 31 a 40 anos = 3 ≥ 41 anos = 4
29. Grau de escolaridade materna	<i>Variável categórica ordinal</i> Nenhuma = 1 Fundamental incompleto = 2

	Fundamental completo = 3 Médio incompleto = 4 Médio completo = 5 Superior incompleto = 6 Superior completo = 7 Pós-Graduação = 8
30. Anos de estudos da mãe	<i>Variável categórica ordinal</i> ≤ 8 anos = 1 9 a 11 anos = 2 ≥ 12 anos = 3
31. Ocupação da mãe	<i>Variável categórica dicotômica</i> Trabalhando com remuneração = 1 Desempregada = 2
32. Situação conjugal da mãe	<i>Variável categórica dicotômica</i> Possui companheiro (casada/união estável) = 1 Não possui companheiro (solteira/separada/divorciada/viúva) = 2
33. Senso de Coerência (SOC) materno.	<i>Variável categórica dicotômica</i> Alto = 1 Baixo = 2
34. Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (Prick Test)	<i>Variável categórica dicotômica</i> Positivo = 1 Negativo = 2 Não realizado = 3
35. Técnica inalatória correta	<i>Variável categórica dicotômica</i> Sim = 1 Não = 2
36. Adesão ao tratamento	<i>Variável categórica ordinal</i> Alta = 1 Baixa = 2

Apêndice B - Formulário de Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFPE
CENTRO DE PESQUISA EM ALERGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA



FORMULÁRIO DE PESQUISA

IDENTIFICAÇÃO

Nome da criança _____ Registro: _____

1. Idade (anos)

2. Sexo: Masc. ☐ Fem. ☐

3. Residência: zona urbana ☐ zona rural ☐

4. Acompanhamento nos ambulatórios de asma do Hosp. das Clínicas, Hosp. IMIP ou Policlínica Olinda:

≤ 03 consultas ☐ 04 a 06 consultas ☐ ≥ 07 consultas ☐

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

5. Quanto mede em cm:

6. Peso atual (em gramas) e IMC:

ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES

7. Quanto tempo seu filho tem cansaço ou chiado/sibilância?

< 1 ano ☐ 1 a 2 anos ☐ ≥ 3 anos ☐

8. Seu filho(a) já foi hospitalizado (internado em hospital) por crise de chiado/sibilância?

SIM ☐ NÃO ☐

9. Seu filho(a) vem usando corticoide inalatório (bombinha) há quanto tempo?

< 6 meses ☐ 6 a 12 meses ☐ > 12 meses ☐

10. Qual a dosagem do corticoide inalatório atual?

Corticoide inalatório

Corticoide inalatório + β_2 de longa ação

11. Algum familiar tem asma, rinite ou dermatite atópica?

SIM ☐ NÃO ☐

PRESENÇA DE COMORBIDADES

12. Seu filho(a) tem rinite?

SIM ☐ NÃO ☐

13. Seu filho(a) faz uso de corticoide nasal?

SIM ☐ NÃO ☐

14. Seu filho(a) tem refluxo (DRGE)?

SIM ☐ NÃO ☐

DESENCADEANTES AMBIENTAL E OUTROS

15. Você considera que o lugar onde você vive é um lugar com poluição atmosférica (fumaça de fábricas, alto tráfego de veículos, ruas de barro, lixões, queimadas)?

SIM ☐ NÃO ☐

16. Controle ambiental, segundo instrumento próprio de pesquisa (**Anexo G**):

BOM ☐ RAZOÁVEL ☐ RUIM ☐

17. Exposição ambiental aos aeroalérgenos:

BAIXA ☐ MODERADA ☐ ALTA ☐ EXCESSIVA ☐

18. Alguma pessoa fuma dentro da sua casa (pai, mãe, avós, tios)?

SIM ☐ NÃO ☐

19. Seu filho(a) tem sibilância nas infecções virais (gripes e resfriados)?

SIM ☐ NÃO ☐

20. Seu filho(a) tem sibilância quando faz atividade física?

SIM ☐ NÃO ☐

21. Seu filho(a) tem sibilância quando há mudança (do clima) climática?

SIM ☐ NÃO ☐

22. **GRAVIDADE DA ASMA PELO GINA (ver última consulta no prontuário):**

Leve ☐

Moderada ☐

Grave ☐

23. **CONTROLE DA ASMA PELO c-ACT, instrumento próprio de pesquisa (Anexo B):**

Controlada ☐

Não Controlada ☐

24. PRESENÇA DO ESTRESSE INFANTIL, instrumento próprio de pesquisa (**Anexo C**):

SIM ☐ NÃO ☐

25. FASES NA ESCALA DE STRESS INFANTIL (ESI) (Anexo C):

Fase de Alerta ☐

Fase de Resistência ☐

Fase de Quase-Exaustão ☐

Fase de Exaustão ☐

Não apresenta estresse ☐

26. PREDOMÍNIO DA REAÇÃO DE STRESSE INFANTIL (Anexo C):

Reação Física ☐

Reação Psicológica ☐

Reação Psicológica com componente depressivo ☐

Reação Psicofisiológica ☐

Não se aplica, sem estresse ☐

AValiação DO NÍVEL SOCIOECONÔMICO:

27. Nível socioeconômico, segundo instrumento próprio de pesquisa (**Anexo H**):

Miséria ☐ Baixo inferior ☐ Baixo superior ☐

DADOS DA GENITORA:

28. Idade atual da genitora:

≤ 20 anos ☐ 21 a 30 anos ☐ 31 a 40 anos ☐ ≥ 41 anos ☐

29. Qual a escolaridade materna?

Nenhuma ☐ Fundamental incompleto ☐ Fundamental completo ☐

Médio incompleto ☐ Médio completo ☐ Superior Incompleto ☐

Superior completo ☐ Pós-graduação ☐

30. Anos de estudos da mãe:

≤ 8 anos ☐ 9 a 11 anos ☐ ≥ 12 anos ☐

31. Ocupação da mãe:

Trabalhando com remuneração ☐ Desempregada ☐

32. Situação conjugal da mãe:

Possui companheiro (casada/união estável) ☐

Não possui companheiro (solteira/separada/divorciada/viúva) ☐

33. Senso de Coerência (SOC-13) materno, segundo instrumento próprio de pesquisa (**Anexo D**):

Alto ☐ baixo ☐

RESULTADOS DE EXAMES COLETADOS DO PRONTUÁRIO

34. TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (*PRICK TEST*):

Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado ☐

Controle Positivo		Barata	
Controle Negativo		Epitélio de cão	
<i>D. pteronyssinus</i>		Epitélio de gato	
<i>D. farinae</i>		Fungos <i>mix</i>	
<i>B. tropicalis</i>			

USO DAS MEDICAÇÕES NA ASMA:

35. Técnica inalatória correta, segundo instrumento de pesquisa (**Anexo E**):

SIM ☐ NÃO ☐

36. Adesão ao tratamento, segundo instrumento de pesquisa (**Anexo F**):

Alta ☐ Baixa ☐

Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Responsáveis legais de criança ou adolescente)

Seu filho (a) ou o menor sob sua responsabilidade está sendo convidado(a) a participar da pesquisa **ESTRESSE PSICOLÓGICO, FATORES MODIFICÁVEIS E CONTROLE CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS: IMPACTO DO SENSO DE COERÊNCIA MATERNO**. Para que você possa decidir se ele (a) deva participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar a participação do menor na pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para mais esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e o esclarecimento de suas dúvidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do responsável pelo (a) menor participante da pesquisa), caso concorde com a participação.

PROPÓSITO DA PESQUISA: a pesquisa tem por objetivo verificar se as crianças asmáticas têm estresse psicológico e se apresentam piora do controle da asma, além de avaliar o senso de coerência materno que poderá ajudá-las a terem melhor controle clínico da asma.

Você (mãe ou responsável) será solicitada a responder a algumas perguntas e depois seu/sua filho(a) será submetido(a) a um exame médico durante a consulta e será solicitado responder aos questionários do estudo.

Durante a consulta médica, o paciente responderá a um questionário sobre estresse na infância (ESI) e seus pais/cuidadores responderão um formulário de pesquisa para melhor avaliação da asma de seu/sua filho(a). Toda genitora/cuidadora responderá ao questionário de Senso de Coerência (SOC-13).

Serão coletados do prontuário do paciente os resultados de exames durante a consulta médica:

hemograma, *Prick test*, Radiografia do tórax, espirometria como parte da investigação de rotina do ambulatório de asma.

BENEFÍCIOS: o benefício direto para o participante dessa pesquisa é que terá acesso a um tipo de diagnóstico baseado na avaliação de aspectos sociais e psicológicos que ajudarão no melhor tratamento para a asma. O benefício para a comunidade científica é ter conhecimento e comprovação de que o estresse psicológico pode alterar o controle da asma na criança e que o senso de coerência materno terá uma influência positiva para a saúde da criança. Para a sociedade, o benefício é que a partir desta nova forma de investigação, a asma será identificada de forma mais global, potencializando o sucesso do seu manejo.

RISCOS: relativos à pesquisa se referem ao desconforto e possível constrangimento dos sujeitos da pesquisa em responderem aos questionários c-ACT e ESI, assim como o desconforto e possível constrangimento dos responsáveis (genitora) das crianças do estudo em responderem aos questionários sobre: c-ACT, senso de coerência (SOC-13), adesão ao tratamento, uso da técnica inalatória, controle ambiental e nível socioeconômico. Estes riscos deverão ser minimizados pelo esclarecimento, à criança e aos responsáveis, dos objetivos da pesquisa, deixando-os livres da obrigatoriedade. Pode haver riscos de extravio de prontuários, durante a coleta de resultados dos exames, que será evitado, pois as anotações serão realizadas durante consulta médica.

CUSTOS: o (a) participante não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo (caso exista) ou teste e/ou exame exigido (caso exista) como parte desta pesquisa. Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

CONFIDENCIALIDADE: caso o responsável decida pela participação do (a) menor na pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa; os dados do (a) participante somente serão utilizados não sendo revelado os nomes; apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do registro médico do (a) participante (CASO SEJAM UTILIZADOS); e mesmo que esses dados forem utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, a identidade do (a) participante permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: será garantida a plena liberdade ao responsável pelo (a)

participante da pesquisa de recusar a participação do (a) menor ou retirar seu consentimento, em qualquer momento, em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma, conforme a Resolução CNS 510 de 2016, Artigo 17, Inciso III e a Resolução CNS 466 de 2012, Artigo IV.3 item d); caso decida interromper a participação do (a) menor na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida e seus dados excluídos.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES (quando houver) OU ACESSO AOS RESULTADOS DA PESQUISA: o responsável pelo (a) participante poderá ter acesso a qualquer resultado relacionado à pesquisa e que se tiver interesse, poderá receber uma cópia destes resultados.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS: será garantido, junto ao responsável do (a) participante, que a pessoa responsável pela obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido explicou claramente ao mesmo o conteúdo das informações e se colocou à disposição para responder as suas perguntas sempre que o mesmo tiver novas dúvidas; de forma semelhante será garantido o acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá ligar para a pesquisadora Georgia Veras de Araújo Gueiros Lira no fone (81) 99232-8072, no horário (DAS 11:30 ÀS 13:00h) ou através de e-mail: georgiaveras@uol.com.br.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP) do Hospital das Clínicas da UFPE e do IMIP. Caso você tenha alguma consideração ou dúvida sobre a pesquisa, entre em contato com o CEP-IMIP, que objetiva defender os interesses dos participantes da pesquisa, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhos, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: (81) 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br. O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h e 13:30 às 16:00h.

O Termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o responsável pelo (a) participante e a outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO:

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são os

procedimentos a serem realizados, os riscos, os benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Entendi também que a participação do (a) menor é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e que minhas dúvidas serão explicadas a qualquer tempo.

Entendo que o nome do (a) menor não será publicado e será assegurado o seu anonimato.

Concordo voluntariamente que o (a) menor sob minha responsabilidade participe desta pesquisa e sei que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o andamento da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma.

Eu, por intermédio deste,

() CONCORDO, dou livremente meu consentimento para que o (a) menor sob minha responsabilidade participe desta pesquisa.

() NÃO CONCORDO.

Data / /

Nome e Assinatura do responsável pelo (a)
Participante de Pesquisa

Data / /

Nome e Assinatura da Testemunha

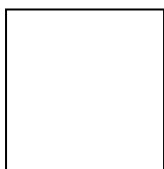
Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao responsável pelo (a) participante da pesquisa acima.

Data / /

Nome e Assinatura do Responsável pela Obtenção
do Termo

Rubrica do responsável pelo (a)
Participante da Pesquisa

Rubrica do Pesquisador



Impressão digital
(opcional)

Apêndice D - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Participantes de sete anos a menores de 18 anos de idade)

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa **ESTRESSE PSICOLÓGICO, FATORES MODIFICÁVEIS E CONTROLE CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS: INFLUÊNCIA DO SENSO DE COERÊNCIA MATERNO**. Seus pais permitiram que você participe. Queremos saber se as crianças asmáticas com estresse psicológico apresentam piora do controle clínico da asma e se o senso de coerência materno poderá ajudá-las a terem melhor controle clínico da asma. As crianças e adolescentes que irão participar desta pesquisa têm de sete anos a 18 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita nos ambulatórios de asma do Hospital das Clínicas da UFPE e do Hospital Helena Moura da Prefeitura do Recife-PE e no ambulatório de pneumologia Pediátrica do IMIP, onde você será solicitado(a) a responder a algumas perguntas e depois será submetido(a) a um exame médico durante a consulta e em seguida será solicitado a responder a um questionário. Durante a consulta médica, você responderá a um questionário sobre estresse na infância (ESI) e seus pais/cuidadores responderão um formulário de pesquisa para melhor avaliação da asma. Toda genitora/cuidadora responderá ao questionário de Senso de Coerência (SOC-13).

Dados de prontuários: se você deixar, a gente (pesquisadores responsáveis pela pesquisa) vai olhar o que está escrito no seu prontuário, mas será um segredo, não vamos dizer a ninguém (manutenção do sigilo e confidencialidade dos dados).

RISCOS: O uso do (a) (instrumento da pesquisa) é considerado(a) seguro (a), mas é possível ocorrer possíveis desconfortos ao responder os questionários, mas nós, os pesquisadores, iremos tomar muito cuidado para que você não se sinta inseguro ou constrangido. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar: Georgia Veras de Araújo Gueiros Lira pelo telefone (81) 99232-8072.

BENEFÍCIOS: há coisas boas que podem acontecer como ajudar a identificar o que pode estar piorando sua asma.

Se você morar longe do (local da pesquisa), nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte e alimentação para você e eles acompanharem a pesquisa. Seus pais não precisam pagar nada para que você participe desta pesquisa.

Ninguém vai saber que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der.

Quando a pesquisa terminar os resultados vão aparecer em papéis importantes, mas sem mostrar o seu nome. Se você não quiser mais participar da pesquisa, você tem todo o direito, pode se recusar e sair a qualquer momento que nada vai acontecer e ninguém vai ficar chateado com você.

Garantiremos a plena liberdade ao(a) participante da pesquisa de recusar a participação ou retirar seu consentimento, em qualquer momento, em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma, conforme a Resolução CNS 510 de 2016, Artigo 17,

Inciso III e a Resolução CNS 466 de 2012, Artigo IV.3 item d).

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito

participar da pesquisa ESTRESSE PSICOLÓGICO, FATORES MODIFICÁVEIS E CONTROLE CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS: INFLUÊNCIA DO SENSO DE COERÊNCIA MATERNO.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

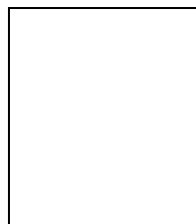
Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma via deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Recife/PE, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Impressão digital (opcional)



Apêndice E

Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes asmáticos, nos três serviços de saúde especializados: HC-UFPE, IMIP e PJBB

Dentre o grupo de crianças escolares com asma, a faixa de idade entre 6 e 7 anos correspondeu a 83/193 (43,0%) e entre 8 e 9 anos correspondeu a 110/193 (57,0%). A proporção de crianças do sexo feminino correspondeu a 50,2%, embora não tivesse ocorrido uma coleta intencional para composição de cota por sexo. Todas as crianças frequentavam a escola e estavam cursando entre o primeiro ano ao quinto ano do ensino fundamental I, segundo a classificação atual da educação básica Brasileira.

Buscou-se obter informações sobre a relação de cuidados das crianças asmáticas no âmbito familiar e todas moravam e passavam a maior parte do dia sob os cuidados da genitora. Em relação ao local de residência, a maior parte (94,3%) residia em casas localizadas nas zonas urbanas de suas cidades e apresentavam baixo nível socioeconômico, segundo classificação guiada pelo instrumento utilizado na pesquisa.

Seguindo os critérios propostos pela diretriz GINA, na investigação da gravidade da asma na amostra do estudo, observou-se que 150/193 (77,7%) apresentavam asma leve (controlada ou não controlada), 34/193 (17,6%) apresentavam asma moderada e 9/193 (4,7%) tinham asma grave. Para as crianças que tinham asma leve controlada: era utilizado β 2-adrenérgico de curta ação associado ao corticoide inalatório nas exacerbações da asma. Para a asma leve não controlada: era prescrito CI em baixa dose para manutenção diária até nova reavaliação com três meses (avaliação – ajuste – revisão). Para as asma moderadas ou graves: eram utilizados CI associado ao β 2-adrenérgico de longa ação e ajustado para doses maiores ou menores, conforme avaliação clínica; e três pacientes já estavam em uso de imunobiológicos.

A presença do controle clínico da asma foi avaliada pelo questionário c-ACT em todos os pacientes do estudo. Na avaliação clínica, a asma estava controlada em 97/193 (50,3%) dos pacientes e asma não controlada foi verificada em 96/193 (49,7%) das crianças asmáticas.

Para avaliação da expressão alérgica da asma foi verificado os resultados do teste de hipersensibilidade cutânea imediata (*prick test*) no prontuário dos pacientes, além da conferência dos valores de IgEs séricos específicos para ácaros, epitélio de cão e gato, fungos mix e baratas. Nos pacientes sem resultados de exames, foi realizado o *prick test* durante a consulta médica ou solicitado dosagens das IgEs específicas para conferência posterior.

Das 193 crianças asmáticas, 137 crianças apresentaram a dosagem de IgE sérica positiva para ácaros em sua maioria, apresentando expressão clínica quando em contato com a poeira doméstica; e 56 crianças tinham sido submetidas ao *prick test* no passado ou realizaram em consulta e apresentaram resultados positivos para ácaros, fungos e epitélio de cão, com manifestação clínica a pelo menos um destes alérgenos testados.

Na avaliação da variável estresse psicológico foi utilizado o instrumento ESI e foi verificado que 162/193 (83,9%) das crianças asmáticas apresentavam estresse. Também foi verificada a presença de rinite, como comorbidade, nos pacientes com asma e 146/193 (75,6%) apresentavam história clínica compatível com os critérios da iniciativa *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA) para diagnóstico de rinite. A história clínica de DRGE foi relatada em apenas dois pacientes, mas não houve confirmação desta comorbidade.

Durante avaliação das características clínicas das crianças asmáticas, a investigação de atopia familiar esteve presente em 161/193 (83,4%), com um ou ambos os pais apresentando pelo menos uma destas alergias: asma, rinite ou dermatite atópica.

Quando a genitora foi questionada sobre outros fatores que desencadeavam as exacerbações da asma: a presença de sibilância nas infecções gripais foi relatada em 17/193 (8,8%); sibilância nas atividades físicas em 6/193 (3,1%); e sibilância nas mudanças climáticas em 34/193 (17,6%) das crianças asmáticas.

Em relação ao nível socioeconômico, não houve identificação da classificação extrema pobreza (miséria). Segundo a divisão em *tercís* do resultado do instrumento utilizado no estudo, a presença de nível socioeconômico baixo superior foi identificada em 122/193 (63,2%) e baixo inferior em 71/193 (36,8%) das famílias das crianças asmáticas do estudo.

Apêndice F - ARTIGO I

(Qualis B1)

Allergol Immunopathol (Madr). 2022;00(00):00-00

eISSN:1578-1267, pISSN:0301-0546



**Allergologia et
immunopathologia**
Sociedad Española de Inmunología Clínica,
Alergología y Asma Pediátrica
www.all-imm.com



REVIEW ARTICLE

OPEN ACCESS



Psychological stress in asthma: repercussions on epigenetics-genetics, immune responses, and pulmonary function in the pediatric population

Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira^{a,b,*}, Giselia Alves Pontes da Silva^a,
Gustavo Falbo Wandalsen^{a,d}, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho^{a,b}

^aDepartment of Pediatrics, Federal University of Pernambuco (UFPE), Pernambuco, Brazil

^bCenter for Research in Allergy and Immunology at the Federal University of Pernambuco (UFPE), Pernambuco, Brazil

^cDepartment of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^dDepartment of Pediatrics, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

Received 21 November 2021; Accepted 13 January 2022

Available online 00 XXXX 2022

KEYWORDS

asthma;
epigenetics;
immune response;
lung function;
stress psychological

Abstract

In the assessment of childhood asthma, identifying the risk factors associated with exacerbations and broadening this view to understand psychological stress and its repercussions on the inflammatory process of asthma allow a different perspective on this biopsychosocial disease. Psychological stress, as a risk factor for the onset and noncontrol of asthma, has been increasingly evaluated from the perspective of the repercussions on the body of the stimulus generated in the hypothalamic-pituitary axis and adrenal glands, with cortisol release and immune system action. These processes trigger changes in T helper 2 cells, which polarize allergic processes, and dysfunctions in immune tolerance mechanisms, with a decrease in regulatory T cells. Genetic and epigenetic changes in β_2 -adrenergic and glucocorticoid receptors, with decreased response to these drugs, were also identified in studies, in addition to changes in respiratory function patterns, with worsening of obstruction and inflammation identified via decreased forced expiratory volume in one second and increased exhaled inflammatory gases in allergic asthma. Therefore, the present review sought to identify studies on the effect of personal and parental acute or chronic psychological stress, emphasizing the repercussions on genetics, epigenetics, and immune and pulmonary functional and inflammatory responses in the pediatric population.

© 2022 Codon Publications. Published by Codon Publications.

*Corresponding author: Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, Brasil.
Email address: georgiaveras@uol.com.br

<https://doi.org/10.15586/a&i.v00i0.000>

Copyright: Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira, et al.

License: This open access article is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0). <http://creativecommons.org/>

Introduction

The impact of asthma on the pediatric population, which has shown a growing trend in recent decades in many countries, has led to many questions and to the identification of potential risk factors for triggering asthma and clinical exacerbation.¹ Environmental risk factors, climatic changes, viral respiratory infections,^{2,4} factors related to comorbidities, such as allergic rhinitis,^{5,6} behavioral factors identified by treatment nonadherence, and the psychological problems represented by, mainly, patient and carer stress are increasingly characterized as triggers of exacerbations and reasons for the lack of clinical control of asthma.^{7,8}

The association of psychological stress with asthma has provided a different perspective of a heterogeneous and multifactorial clinical condition that biomedical assumptions solely are not able to explain, address, or manage. Urie Bronfenbrenner's Bioecological Theory,⁹ grounded on the dynamic perspective of the process, person, context, and time model, allowed to expand the knowledge on the interactions between individuals and their immediate family and social environment, highlighting psychological stress as a risk factor both for the development and clinical worsening of childhood asthma.^{10,11}

Studies have increasingly shown the influence and participation of individual and family psychological stress on the pathophysiology of asthma.¹²⁻¹⁴ Prenatal maternal stress was associated with increased production of proinflammatory cytokines detected in the umbilical cord blood, with repercussions on the fetal lung structure, causing wheezing at 2 years of age.^{15,16} Similarly, individual and family acute postnatal stress seems to influence the patterns of asthma-related immune responses, resulting in increased proinflammatory cytokines and clinical worsening, in addition to altering the response of inhaled corticosteroid and β_2 -agonist receptors.^{11,17}

Psychological stress, when chronic and sustained, induces the release of hormones such as cortisol, which in high doses and for a prolonged time can suppress the T helper 1 (Th1) cellular immune response and exert a significant effect on humoral immunity and its effector mechanisms.¹⁷ Conversely, it is understood that the experience of psychological stress is, at any stage of life, a condition inherent to all human beings, but their ability to cope individually or through the external support of a carer can cause repercussions to the body to be attenuated or even avoided.¹⁸

The present review analyzes individual or family psychological stress as a risk factor for asthma exacerbations, highlighting the repercussions on epigenetics-genetics and immune and pulmonary functional and inflammatory responses in the pediatric population. For this purpose, searches were conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and LILACS electronic databases, with identification of original articles, published until September 2021, considered relevant to support this integrative review. The following keywords, in English and Spanish, were used: *stress, psychological AND asthma; stress, psychological AND epigenesis, genetic AND asthma; stress, psychological AND asthma AND immune; stress, psychological AND asthma AND pulmonary function; stress, psychological AND asthma AND airway (resistance, obstruction, impedance, conductance,*

response); stress, psychological AND asthma AND airflow; stress, psychological AND asthma AND respiratory (resistance, pattern). To be included, the articles had to meet the following criteria: studies focused on human medicine, which addressed a biological, physiological, and/or pathophysiological aspect of stress, rather than having a solely psychological and/or psychosocial approach.

Psychological stress, assessment measures, and cortisol

The word stress, derived from Latin, was initially used in the 17th century to mean fatigue, tiredness, a meaning that is still found in nonacademic circles. Only in the 18th and 19th centuries did stress appear to be related to terms such as pressure, exertion, and emotional strain.¹⁹ In the twentieth century, in 1936, the Canadian physiologist Hans Selye introduced the term "stress" in the field of health to designate the general and nonspecific response of the organism to a stressor or a stressful adverse event.²⁰

Stress is commonly defined as a condition or state in which the organism's homeostasis is disturbed. Selye called the events that occur in response to the stress condition "general adaptation syndrome," which has three important phases: (1) the alarm phase, in which the organism perceives the stressful stimulus; (2) the resistance phase, which consists of the organism's attempt to adapt to the stimulus; and (3) the exhaustion phase, when the organism loses its adaptive ability and is identified as toxic.²¹

The perception of the stress stimulus in the environment can produce a variety of emotional, behavioral, and physiological responses in the individual. This view supports the understanding that not only the demand caused by adverse stressful events but also the way each stressful situation is interpreted, experienced, and evaluated affects an individual. The important results of this process can be measured through assessment measures that allow evaluating and measuring the effect of psychological stress on the individual.²²

Assessment measures can be divided into biological measures, environmental measures (which identify stress events), and self-perceived stress measures (in which assessment instruments, in the form of questionnaires validated for different age groups, are used). The biological measures of stress have been the most advanced in recent years in the evaluation of the phenomenon, contributing to the understanding of the functioning of the organism in the face of adversities, and they can be represented by biochemical and physiological measures.²³

The first biochemical measure identified was the measurement of catecholamines, especially adrenaline and norepinephrine, which are activated in the early reaction to stress but have a rapid blood circulation time. Cortisol, in turn, is considered one of the most sensitive biomarkers for the diagnosis of stress, being released in the acute phase but remaining elevated for longer.²⁴ Because glucocorticoid receptors (GRs) are present in practically all organs and affect the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, altering autonomic system and immunoregulation functions, cortisol is currently the most frequently measured hormone in studies on stress.²³

Cortisol is secreted intermittently throughout the day for periods that last only a few minutes, with its highest levels occurring in the morning and lowest levels at day-end, and can be measured in plasma, sweat, urine, saliva, or hair. The biologically active form of cortisol is the free nonprotein-bound fraction, which represents approximately 10% of the plasma glucocorticoid level. Of the molecules bound to proteins (90% inactive form), 95% bind to transcortin or cortisol-binding globulin, a protein with low transport capacity and high affinity for cortisol. The remaining 5% bind to albumin, which, on the contrary, has high transport capacity and low affinity for cortisol.²⁵

The second type of biological measure of stress is physiological, which is directly linked to the analysis of organ and tissue functioning, prioritizing the assessment of levels of wear and/or change in the functional pattern of certain body systems or structures in the face of stressful events. When chronic stress occurs, the sum of these changes can lead to the triggering of a phenomenon called increased allostatic load, which reflects the impact of the changes that the body experiences under prolonged exposure to stress, such as the impact of chronic stress on the structural conformation of the brain and lung.^{26,27}

In parallel to the development of biological and environmental measures, innovations in self-perception instruments, through the mapping of stressors and self-measurement, have become alternative and easier ways to measure stress in clinical research.²⁸

In studies evaluating psychological stress in the pediatric population, it is important to identify the impact of the stressful event in terms of intensity and time; in terms of the impact of stress perception and condition on the child's intellectual, emotional, and affective development; and in terms of the availability and perception ability of adults to serve as protectors, supporters, and to help the child understand and cope with stress.²⁹ It should thus be considered that the variety of responses to stress is mainly related to a complex and entangled network of factors associated with child development, a child's personal relationship with a close adult, and their family and social contexts.^{29,30}

Cortisol and the immune system

The brain is the main organ involved in the response and adaptation to stress, as it recognizes threats and determines the necessary behavioral and physiological responses. Through the senses, especially touch, hearing, and vision, stressful events in the individual's environment are perceived, and these stimuli are connected to the emotional centers of the brain.³⁰

The prefrontal cortex (PFC), in addition to the hippocampus and amygdala, plays an important role in regulating the stress response, and there is evidence that the left and right cerebral hemispheres perform different functions in terms of behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress stimuli, depending on the severity and duration of the stressful event. Different groups of neurons in the PFC are stimulated heterogeneously as the individual perceives stressful life events. At this time, signals are emitted to the limbic system, which is composed of the

thalamus and hypothalamus, activating the sympathetic autonomic nervous system (SANS) and the HPA axis.²⁹

The activation of the HPA axis begins through nerve impulses originating from stress that are transmitted from the cortex to the hypothalamus. In the hypothalamus, more precisely in the locus coeruleus and paraventricular nucleus, sensory signals are processed, which induce the release of corticotropin-releasing hormone (CRH), which passes through the hypothalamic-pituitary portal system, reaching the anterior pituitary. At this site, CRH stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), which reaches the adrenal cortex via the bloodstream and induces the secretion of glucocorticoids such as cortisol (Figure 1).³⁰

Glucocorticoids (GCs), along with mineralocorticoids and some sex steroids, are produced in the adrenal cortex, with the main endogenous glucocorticoid being cortisol. Cortisol is synthesized in the cortex zona fasciculata and requires cholesterol for its synthesis, which is transported to the inner mitochondrial membrane through a steroidogenic regulatory protein.³¹

Free cortisol has the ability to enter the target cells directly without requiring active transport. In the cytosol, cortisol binds to and activates GRs, which leads to the dissociation of heat shock proteins, allowing cortisol-GR dimerization. These dimers undergo translocation to the cell nucleus, where they activate glucocorticoid response elements in the DNA sequence, stimulating the transcription of genes regulated by glucocorticoids.³¹

Once cortisol exerts its activity in target cells, it is inactivated to cortisone by the microsomal enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, especially in the kidney and also in the colon and other tissues. It is important to note that cortisone also exerts glucocorticoid activity, which is, however, weaker than that of cortisol.¹⁶

Studies with animal models have shown that in stress phases, the released cortisol has the potential to bind to the GRs of dendritic cells of the respiratory epithelium of murines and promote increased release of interleukin (IL)-4, polarizing the differentiation of naïve T helper cells into Th2 cells, in addition to decreasing the concentration of CD4⁺FOXP3⁺ Treg cells in bronchial lymph nodes. In the other field of action, the spleen, there was a shift of the Th1/Th2 balance towards the Th2 responses caused by exposure to stress in mice, mainly due to the decreased expression of IFN- γ by elevated cortisol.³²⁻³⁴

Immunological changes were observed in individuals who were under acute and chronic influence of stressful events. Patients with posttraumatic stress disorder (PTSD) showed a significant reduction in Treg cells, both in peripheral lymph nodes and in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).³⁵⁻³⁷ Increased cortisol levels during psychological stress resulted in the activation of nuclear transcription factor kappa β (NF- κ B), a protein complex involved in controlling the expression of several genes linked to proinflammatory responses.³⁸

Acute and chronic stressors also have the ability to alter mRNA expression for GRs. In T lymphocytes, GRs play a key role in regulating the expression of IL-4, IL-5, and IL-13 after exposure to allergens. Similarly, in mast cells, the expression and binding of these receptors can inhibit the release of histamine and other allergic mediators, and

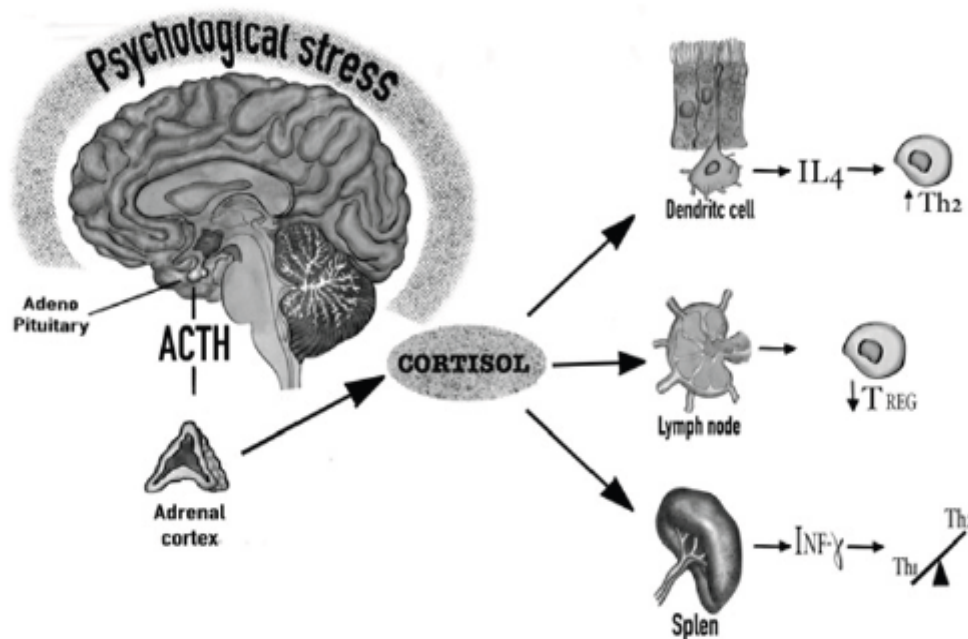


Figure 1 Stimulation of the HPA axis with release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by the pituitary gland and release of cortisol through the adrenal cortex. A model of interaction of cortisol with the various lymphoid and respiratory epithelium tissues, through GRs, and alterations of Th1, Th2, and Treg cells.

decrease eosinophil recruitment and activation. Therefore, changes in GRs may lead to increased expression of allergic inflammation in asthmatic patients.³⁹

In general, changes in circulating cortisol levels are associated with an imbalance in the pattern of cytokines produced. Cortisol acting on specific immune cells generally induces suppression of the Th1 cellular immune response, exerting a significant effect on Th2 humoral immunity, with increased production of IL-4, IL-5, and IL-13, and activation of the significant immune response of allergic asthma.⁴⁰

Psychological stress and asthma: genetic and epigenetic aspects

Interestingly, it has been observed that the effects of psychological stress on the human body promote changes not only in immune responses but also in epigenetics-genetics and in the response to bronchodilators and corticosteroids used in the treatment of asthma.⁴¹

There is an understanding that acute, positive, or tolerable stress does not produce long-term repercussions in the body, but when stress is chronic, it can harm the body. Chronic psychological stress can cause a counterregulatory response in lymphocyte stimulation with consequent negative regulation of the expression and/or function of GRs, leading to functional resistance to steroids.^{42,43} There is also evidence that psychosocial stress stimulates the production of proinflammatory cytokines in the absence of infection or injury. Table 1 describes the main studies in the pediatric population that showed the repercussions of psychological stress on genetics and epigenetics, and the

changes to the receptors of the main drugs used in the treatment of asthma.^{8,44-47}

Genetic changes can be demonstrated through the nucleotide polymorphisms of enzymes, such as adenylate cyclase, responsible for the conversion of adenosine triphosphate (ATP) into cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP), which promotes the relaxation of airway smooth muscles and inhibits the release of bronchoconstrictor mediators by mast cells.⁴⁸ Alterations can also be found in the receptors of β_2 -adrenergics and glucocorticoids used in the treatment of acute and chronic asthma exacerbations.⁴⁴

Genetic and epigenetic variations in neurological receptors (ADCYAP1R1 and CRHR1), which regulate cortisol production in the fetus, were also associated with transplacental passage of high cortisol levels to the fetus in pregnant women who were under acute and chronic stress.⁸

β_2 -adrenergic receptors (β_2 ARs) and GRs are the starting points for a series of signaling pathways that regulate airway responsiveness and inflammation. In the airways, β_2 AR activation facilitates bronchial relaxation by smooth muscle cells. In T lymphocytes, β_2 ARs and GRs play important roles in regulating the expression of IL-4, IL-5, and IL-13 after allergen exposure. Thus, as changes in the mRNA of β_2 ARs and GRs are observed, with decreased cell expression, children with asthma may become more vulnerable to airway inflammation and bronchoconstriction after exposure to allergic triggers. In addition to these direct influences on the airways and immune function, negative regulation related to cortisol may decrease the sensitivity to β_2 -agonists and glucocorticoids, which are essential for effective asthma management.^{44,48}

Table 1 Repercussions of psychological stress on the genetics and epigenetics of asthma in the pediatric population.

Study/year	Country	Study population	Population age	Main findings
Miller and Chen, 2006 ⁴⁴	Canada	77 children (59% male) with and without asthma.	Children and adolescents aged 9-18 years.	Acute and chronic stress was associated with a 9.5-fold reduced mRNA expression for the β_2 -adrenergic receptor and 5.5-fold reduced expression for the glucocorticoid receptor in children with asthma.
Tsartsali et al., 2012 ⁸	Greece	62 Greek children (43 boys) with asthma receiving inhaled corticosteroids.	Children and adolescents aged 5-12 years.	Single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs1876828 and rs242941 in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene, T(-2C) in the promoter region of the melanocortin receptor 2 (MC2R) gene, and Bcl I restriction fragment length polymorphism in the glucocorticoid receptor (GR) gene were associated with increased baseline cortisol levels and cortisol response in stressful situations.
Chen et al., 2013 ⁴⁵	USA	516 Puerto Rican children with asthma often exposed to stressful events.	Children and adolescents aged 6-14 years.	Genetic variation in the promoter of the gene for the receptor for adenylyl-cyclase activating polypeptide 1 (ADCYAP1R1). DNA methylation and single nucleotide polymorphism (SNP) in the C allele in ADCYAP1R1 were associated with asthma risk in children exposed to stressful events.
Ortega et al., 2013 ⁴⁶	USA	329 adolescents, from the 475 African-Americans selected for the study, reported stress as the main cause of exacerbations and presented with more severe asthma.	Adolescents aged over 16 years.	Genetic analysis revealed a significant difference in the distribution of genotypes among the four clusters for rs4950928, a SNP located in the CHI3L1 promoter region, the chitinase 3-like 1 gene encoding YKL-40, was observed in the context of stress and asthma severity.
Trump et al., 2016 ⁴⁷	Germany	443 mother-child pairs, a subset of the prospective mother-child cohort LINA.	Children aged up to 5 years.	Both mothers and children showed changes in DNA methylation due to stress. In children, methylation was observed in the gene of neuromedin U receptor 1 (NMUR1), a GPCR known to be involved in hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) response.

Abusive and unstable family relationships have the potential to trigger psychological stress between carers and children in the home environment. In this regard, the results from recent studies have shown that parental stress is prospectively associated with wheezing in childhood and that the onset of childhood asthma is more common in families with parents who have difficulty managing stress.^{49,50,51} In addition, there is growing evidence that stressors outside the family environment, such as exposure to violence in the community, are associated with a higher frequency of symptoms in children with asthma. Collectively, these findings suggest that in children and adolescents with asthma, the quality of life at home and family and community relationships are important determinants of health and well-being and seem to have stronger effects than other domains of life, such as academic ones.¹⁸

Another important aspect is that acute stressful events alone do not influence gene expression, but when they are added to a chronic stressful event, the strength of this association bolsters changes. Patients under psychological stress may have difficulty accurately assessing asthma symptoms and detecting clinical worsening. In addition, an individual may have health expectations and interpretations altered by stress, thus affecting the perception related to medication adherence and treatment self-management, resulting in noncontrol of asthma.⁵²

Epigenetic disturbances in DNA methylation caused by stress are nonrandom and preferentially occur in potentiating elements that regulate more than one gene in the genome, which may contribute to the broad ramifications for child health also attributed to prenatal maternal stress.⁴⁷ A meta-analysis published by Flanigan et al. examined the impact of the type of stressor and the exposure

time during pregnancy. The analysis found an association between any psychological stress that occurred during prenatal care and increased persistent wheezing and current asthma in children. When considering the time of exposure to any stress, only the stress assessed in the third trimester was significantly associated with current asthma, while the assessment of stress indicators in the second trimester was significantly associated with wheezing in childhood.⁵³

The role of the placenta also deserves special attention in future studies relating psychological stress and asthma. The traffic of information between the fetal and placental compartments is necessary for normal fetal development. Changes induced by the environment in these signaling networks may negatively influence development, impacting pulmonary organogenesis and programming future respiratory diseases. Although the mechanisms are complex and not fully understood, the functioning of the maternal and fetal HPA axis and cortisol production plays important roles. Maternal stress impairs the physiological regulation of the placenta upon exposure to fetal cortisol. For example, chronic maternal stress has been shown to decrease the regulation of placental 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2), increase fetal exposure to cortisol, alter the fetal HPA axis development, and increase fetal cortisol.^{14,54}

Psychological stress and immunological responses in asthma

Cortisol alters innate and adaptive immune responses in asthma, modifies the action of natural killer cells and the proliferation of T cells, promotes higher expression of the IL-2 receptor, and alters the production of interferon IFN- γ and the expression of IL-12. By suppressing immunity mediated by Th1 cells and cytokines, such as IL-12 and IFN- γ , psychological stress can alter the immune response toward a Th2 phenotype, which can aggravate and intensify airway inflammation after exposure to any inhaled antigen.⁵⁵ Some studies have shown, both by the causal direction and by the temporal order of events, that when asthmatic patients are exposed to stressful events, such as participating in academic challenges, or living chronically in a low socioeconomic status (SES) environment, or with family members under chronic stress, they have higher serum eosinophil counts, a higher number of Th2 lymphocytes in response to allergic triggers, and increased *in vitro* production of cytokines identified in asthma, such as IL-4, IL-5, and IL-13. Stressful events also accentuate the airway inflammatory response to allergen challenges (Table 2).⁵⁶⁻⁶³

In the study by Marin *et al.*, the production of inflammatory cytokines was evaluated among asthmatic individuals living in a family environment under chronic stress who experienced acute stressful life events. The results indicated that the increase in IL-4 and IL-5 production, caused by psychological stress, was associated with symptom exacerbation and clinical worsening of asthma.⁵⁸

Inflammatory responses in allergic asthma are mostly caused by eosinophil infiltration and increased IgE production by stimulation of IL-4, IL-5, and IL-13 of the Th2 response pattern. In turn, regulatory T cells, which play

a crucial role in the balance of this immune network by suppressing or limiting immune responses and promoting immune tolerance, appear to be impaired in prolonged periods of psychological stress, favoring imbalance and the potentiation of clinical manifestations of asthma.⁶⁴

Some studies have shown that the number of Treg cells in the peripheral blood of patients with PTSD is significantly lower than that in non-PTSD subjects. It was also observed that an acute stressful event decreased the number of CD4⁺FOXP3⁺ Treg cells in human peripheral blood, which may lead to an imbalance in immune tolerance. Allergic manifestations and those of diseases related to immune disorders are more frequently observed in situations where immunological tolerance is lost.^{37,38}

It is important to note that studies conducted in the pediatric population showed a higher expression of Th2-pattern cytokines, in addition to the release of higher serum levels of IgE and eosinophil cationic protein in the group of patients with asthma who were under the stimulus of negative emotions or situations of personal or parental stress.^{58,59,61,62}

Psychological stress: pulmonary function and inflammation in asthma

Over time, studies have increasingly shown the repercussions of psychological stress on lung inflammation and function, with a significant decrease in forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC), in addition to changes in the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) (Table 3).⁶⁵⁻⁷⁴

An early study from 1973, which identified the physiological response of the lung in asthmatic children subjected to stressful life events, showed the involvement of the autonomic nervous system with negative emotions, leading to autonomic imbalance in asthma.⁶⁵

Stressful events in the lives of asthmatic children, especially when combined with low SES, occurrence of school difficulties, alcoholism and mental illness in the family, increased the likelihood of new asthma exacerbations.^{46,71} Subjects experiencing chronic stress are often exposed to risk factors that lead to worse asthma control, including poverty, smoking, passive smoking, internal and external pollutants, limited access to health care or medications, reduced adherence to control medications, and a lack of care for physical well-being, affecting lung function and inflammation.⁶⁴

Treatment adherence, highly necessary in chronic diseases such as asthma, is often hindered by exposure to psychological stress that carers or patients experience, in addition to the financial difficulties arising not only from the need for medication but also from the cost of reorganizing the domestic environment to reduce exposure to factors that can trigger crises.⁷¹

This review identifies some strengths and limitations that can be clarified with further studies. First, some of the limitations of review studies are that some research protocols and methods were not well described or outlined, and some studies may have been excluded because they are considered ineligible. Second, although not fully considered a limitation, by emphasizing only aspects related

Table 2 Repercussions of psychological stress on the immune system in the pediatric population.

Study/year	Country	Study population	Population age	Main findings
Kang <i>et al.</i> , 1996 ⁵⁶	USA	35 asthmatic and 29 healthy adolescents were subjected to stress from academic tests.	Adolescents aged 14-18 years	Academic tests resulted in a significant decrease in the cytolytic activity of natural killer (NK) cells. During the final examination week, the number of CD56+ cells increased and of CD16+ cells remained similar to baseline values. There was a general increase in the CD4+/CD8+ ratio during and after the tests.
Kang <i>et al.</i> , 1997 ⁵⁷	USA	21 asthmatic and 13 healthy adolescents subjected to stressful life events were evaluated throughout the school year.	Adolescents aged 14-18 years	The cells of asthmatic individuals released significantly more serum IL-4 and IL-5 during and after the school exam period.
Chen <i>et al.</i> , 2003 ⁵⁸	USA	30 adolescents with persistent asthma were evaluated for the influence of socioeconomic status (SES) and stressful life events.	Adolescents aged 13-18 years	Adolescents with low SES had significantly higher IL-5 and IFN- γ levels, in addition to lower morning cortisol values, compared to the high SES group.
Wright <i>et al.</i> , 2004 ⁵⁹	USA	499 children with a history of family members with asthma/allergies and under psychological stress.	Children in early childhood, aged 18-32 months	Increased carer psychological stress was associated with an early immune response to <i>Der f 1</i> and <i>Bla g 2</i> in the first 6 months after birth. Higher stress between the ages of 6 and 18 months was associated with a high total IgE level and increased TNF- α production.
Chen <i>et al.</i> , 2006 ⁶⁰	Canada	37 children and adolescents with asthma and 39 healthy ones were evaluated for SES and stressful life events.	Children and adolescents aged 9-18 years	Children with asthma and lower SES and greater exposure to stressful life events were associated with increased production of IL-5 and IL-13 and increased eosinophils.
Wolf <i>et al.</i> , 2008 ⁶¹	Canada	50 children with asthma and 33 healthy children.	Children and adolescents aged 9-18 years	Asthmatic children living in an environment with parental stress had increased serum IL-4 and eosinophil cationic protein (ECP).
Marin <i>et al.</i> , 2009 ⁶²	Canada	71 children with asthma and 76 healthy children exposed to acute and chronic stressful events.	Children and adolescents aged 9-18 years	Children with chronic family stress showed increased production of IL-4, IL-5, and IFN- γ .
Miller <i>et al.</i> , 2009 ⁶³	Canada	67 children with asthma and 76 healthy children.	Children and adolescents aged 9-18 years	Children were more resistant to hydrocortisone's anti-inflammatory effects on IL-5 and IFN- γ production and had higher eosinophil and ECP levels. These associations were independent of SES, exposure to cigarettes, disease severity, and use of medications.

to psychological stress, studies that reported anxiety and depression were not included, which however allowed a detailed and exclusive view of the repercussions of psychological stress on asthma.

Despite these limitations, this review has a number of important strengths. It specifically addresses the repercussions of psychological stress on asthma, presenting epigenetic-genetic, immunological, and pulmonary function changes in a pediatric population. Finally, this review examined a variety of physiological responses relevant to stress in asthma, including HPA axis responses in the

respiratory tract, for both active and passive stressors, which allows us to conclude on the different pathways by which psychological stress affects asthma.

Conclusions

The repercussions of psychological stress found in this review underscore the impact of emotional factors on the daily lives of children and adolescents with asthma, highlighting the genetic and epigenetic changes modifying,

Table 3 Effects of psychological stress on pulmonary function and inflammation in asthma in the pediatric population.

Study/year	Country	Study population	Population age	Main findings
Miklich <i>et al.</i> , 1973 ⁴⁵	USA	29 asthmatic adolescents were divided into three groups receiving mild, strong, and no emotional interventions.	Adolescents aged 11-16 years.	There was no significant difference in peak expiratory flow rate (PEFR) values between the groups; on the contrary, there was continuous shortening of the inspiration phases during strong emotional interventions.
Hollaender and Florin, 1982 ⁴⁶	Germany	14 asthmatic children and 14 healthy children were evaluated after stressful situations.	Children and adolescents aged 9-11 years.	The PEFR of asthmatic children was significantly reduced in the course of a frustrating situation and in negative emotions compared to the control group.
Florin <i>et al.</i> , 1985 ⁴⁷	Germany	18 children with asthma and 18 healthy children were evaluated in terms of forced expiratory volume in one second (FEV ₁) pre- and post-test, after emotional stimuli.	Children and adolescents aged 7-12 years.	There was a significant decrease in pre- and post-bronchodilator FEV ₁ in the group of asthmatic children.
Rietveld <i>et al.</i> , 1999 ⁴⁸	Netherlands	30 adolescents with asthma and 20 normal controls were evaluated for FEV ₁ and forced vital capacity (FVC) after stressful stimuli.	Adolescents aged 14-19 years.	Shortness of breath was greater in the asthmatic group, but there was no significant difference in FEV ₁ or FVC between the groups.
McQuaid <i>et al.</i> , 2000 ⁴⁹	USA	114 children with asthma and 30 healthy controls were subjected to stressful tasks and evaluated for airway resistance.	Children and adolescents aged 9-15 years.	The entire sample showed a trend toward increased airway resistance in response to stress and a portion of asthmatic patients (22%) had an increase of more than 20% in baseline airway resistance.
Levy <i>et al.</i> , 2004 ⁵⁰	USA	78 asthmatic children and adolescents were evaluated for allergies and pulmonary function, under stressful conditions, in different neighborhoods of the same city.	Children and adolescents aged 4-17 years.	49 children who underwent spirometry had a mean FEV ₁ of 88% (median of 88%, standard deviation of 15%), and 29% of the children had FEV ₁ lower than 80% of the predicted value, although the values were not lower than 60% of the predicted value.
Chen <i>et al.</i> , 2010 ⁵¹	Canada	38 asthmatic adolescents and 23 healthy controls were evaluated regarding the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) levels and pulmonary function after stressful conflicts with parents.	Adolescents aged 10-20 years.	For asthmatic adolescents, there was an inverse association of SES with changes in FeNO levels in response to the conflict task, which means that as the SES decreased, greater increases in FeNO were observed. No changes in FEV ₁ were found in response to the conflict task.
Islam <i>et al.</i> , 2011 ⁵²	USA	173 asthmatic adolescents from eight communities in Southern California were selected to reflect a broad range of exposure to air pollutants and assess lung function and interaction with parental stress.	Adolescents aged 10-18 years.	Among asthmatic adolescents from high-stress families, there were deficits in FEV ₁ and FVC, and they were associated with increased total oxides of nitrogen (Nox) in homes and schools. These pollutant effects were significantly larger in the high-stress compared with lower-stress households.
Ritz <i>et al.</i> , 2014 ⁵³	USA	39 asthmatic adolescents and 41 healthy controls were evaluated for FeNO levels and pulmonary function after stressful situations.	Adolescents older than 14 years.	Increases in FeNO levels were associated with stressful experiences in asthmatic adolescents, but there was no significant difference in FEV ₁ .

Study/year	Country	Study population	Population age	Main findings
Brehm et al., 2015 ⁴⁰	Puerto Rico	234 asthmatic patients in three cohorts subjected to stressful life events.	Children and adolescents aged 6-14 years	Puerto Rican asthmatic children and adolescents, who were highly stressed and whose mothers had a high level of stress, had a reduction in FEV ₁ , even after bronchodilator administration.
Landeo-Gutierrez et al., 2020 ⁷⁴	Puerto Rico	678 children and adolescents were evaluated regarding psychosocial stress at home and exposure to pollutants (e.g., nitric oxide, nitrogen dioxide, total nitrogen oxides) and lung function.	Children and adolescents aged 6 to 14 years	The effects of pollutants on lung function were significantly higher among children from high-stress compared to low-stress families, after correcting for socioeconomic factors. Children who experienced a high level of stress had lower FEV ₁ and FVC in relation to increased environmental exposure to nitric oxide.

especially, the β_2 -adrenergic and GRs and Th2/Th1 and Treg cytokine patterns, in addition to the important repercussions on lung inflammation and function, with reduced FEV₁ and increased FeNO.

Future studies would benefit from a prospective design for evaluating the causal relationships between exposure to psychological stress, hormonal dynamics of the HPA axis, and evaluation of airway cytokines in the pediatric population, following the example of animal studies. Experiencing an acute stressful life event, in addition to chronic stress, is predictive of harmful inflammatory responses that suggest that psychosocial interventions may have important biological implications for children and adolescents with asthma.

The child must be viewed in a complete and integrated way to the environment, to the family and to the historical moment in which she lives, with the psyche being the organizing core of these different aspects. Improving our understanding of which phases of psychological stress (alert, resistance, or exhaustion) are associated with the lack of clinical control of asthma and which phenotypes and endotypes of asthma may have greater repercussions shows the complexity of this topic in the approach and management of stress in the pediatric population. It is important to note that effective intervention measures, such as providing referrals to social workers or mental health professionals when appropriate, in addition to public health policies, are necessary to reduce the impact of stressful events on the lives of children and adolescents with asthma.

References

- Martinez FD. Childhood asthma inception and progression: role of microbial exposures, susceptibility to viruses and early allergic sensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(2):141-50. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.12.001>
- Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*. 1993;92:535-40. <http://pediatrics.aapublications.org/content/92/4/535>
- Moraes LSL, Takano OA, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;89(6):559-66. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.04.004>
- Just J, Belfar S, Wanin S, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Impact of innate and environmental factors on wheezing persistence during childhood. *J Asthma*. 2010;47(4):412-16. <https://doi.org/10.3109/02770900903584035>
- Patra S, Singh V, Chandra J, Kumar P, Tripathi M. Diagnostic modalities for gastro-esophageal reflux in infantile wheezers. *J Trop Pediatr*. 2011;57(2):99-103. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq056>
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(Suppl. 86):8-160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
- Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45(2):396-407. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075614>
- Tsartsali L, Papadopoulos M, Lagona E, Papadimitriou A, Kanaka-Gantenbein C, Louizou E, et al. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(2):88-95. <https://doi.org/10.1159/000329592>
- Bronfenbrenner U. Ecology of the family as a context for human development. *Dev Psychol*. 1986;22(6):723-42. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.22.6.723>
- Guttman HA. The epigenesis of the family system as a context for individual development. *Fam Process*. 2002;41(3):533-45. <https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.2002.41315.x>
- Akcan N, Bahceciler NN. Headliner in physiology and management of childhood asthma: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Curr Pediatr Rev*. 2019;16(1):43-52. <https://doi.org/10.2174/1573396315666191026100643>
- Bucci M, Silve S, Oh D, Harris NB. Toxic stress in children and adolescents. *Adv Pediatr*. 2016;63:403-28. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.002>
- Lee AG, Wright RJ. Evidence establishing a link between prenatal and early-life stress and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(2):140-58. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000421>

14. Lim R, Fedulov AV, Kobzik L. Maternal stress during pregnancy increases neonatal allergy susceptibility: role of glucocorticoids. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(2):L141-L148. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00250.2013>
15. Beijers R, Jansen J, Riksen-Walraven M, de Weert C. Maternal prenatal anxiety and stress predict infant illnesses and health complaints. *Pediatrics*. 2010;126(2):e401-e409. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3226>
16. Gruenberg DA, Wright RJ, Visness CM, Jaffee KF, Bloomberg GR, Cruikshank WW, et al. Relationship between stress and cytokine responses in inner-city mothers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):439-45. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.07.021>
17. Ritz T, Ayala ES, Trueba AF, Vance CD, Auchus RJ. Acute stress-induced increases in exhaled nitric oxide in asthma and their association with endogenous cortisol. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):26-30. <https://doi.org/10.1164/rccm.201005-0691OC>
18. Garner AS. Home visiting and the biology of toxic stress: opportunities to address early childhood adversity. *Pediatrics*. 2013;132(Suppl):S65-S73. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1021D>
19. Farias FR. Sobre o conceito de estresse. *Arq. bras. Psic.* 1985;38(4):97-105.
20. Margis R, Picon P, Cosner AF, Silveira RDO. Stressful life-events, stress and anxiety. *R Psiquiatr*. 2003;25(Suppl 1):65-74. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082003000400008>
21. Pagliarone AC, Sforzin JM. Stress: review about the effects on the immune system. *Biossaúde*. 2009;11(1):57-90.
22. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun*. 2007;21(8):993-99. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.009>
23. Pereira ME. Medidas do estresse: uma revisão narrativa. *André Faro & Marcos Emanuel Pereira. Psicologia Saúde & Doenças*. 2013;14(1):101-24.
24. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1024:138-46. <https://doi.org/10.1196/annals.1321.010>
25. Khansari DN, Murgu AJ, Faith RE. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today*. 1990;11(5):170-5. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(90\)90069-L](https://doi.org/10.1016/0167-5699(90)90069-L)
26. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96. <https://doi.org/10.2307/2136404>
27. Rosenkranz MA, Busse WW, Sheridan JF, Crisafi GM, Davidson RJ. Are there neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma. *PLoS One*. 2012;7(8):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040921>
28. Siqueira Reis R, Ferreira Hino AA, Romélio Rodriguez Añez C. Perceived stress scale. *J Health Psychol*. 2010;15(1):107-14. <https://doi.org/10.1177/1359105309346343>
29. Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(2):197-220. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.11.001>
30. Plourde A, Lavoie KL, Raddatz C, Bacon SL. Effects of acute psychological stress induced in laboratory on physiological responses in asthma populations: a systematic review. *Respir Med*. 2017;127:21-32. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.024>
31. Barseganyan A, Mackenzie SM, Kurose BD, McGaugh JL, Roozendaal B. Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(38):16655-16660. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011975107>
32. Wiley RE, Cwiartka M, Alvarez D, Mackenzie DC, Johnson JR, Goncharova S, et al. Transient corticosteroid treatment permanently amplifies the Th2 response in a murine model of asthma. *J Immunol*. 2004;172(8):4995-5005. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.8.4995>
33. Olsen PC, Kitoko JZ, Ferreira TP, De-Azevedo CT, Arantes AC, Martins MA. Glucocorticoids decrease treg cell numbers in lungs of allergic mice. *Eur J Pharmacol*. 2015;747:52-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.034>
34. Okuyama K, Dobashi K, Miyasaka T, Yamazaki N, Kikuchi T, Sora I, et al. The involvement of glucocorticoids in psychological stress-induced exacerbations of experimental allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(4):297-306. <https://doi.org/10.1159/000360577>
35. Sommershof A, Aichinger H, Engler H, Adenauer H, Catani C, Boneberg EM, et al. Substantial reduction of naïve and regulatory T cells following traumatic stress. *Brain Behav Immun*. 2009;23(8):1117-24. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.07.003>
36. Jergović M, Bendelja K, Vidović A, Savić A, Vojvoda V, Aberle N, et al. Patients with posttraumatic stress disorder exhibit an altered phenotype of regulatory T cells. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-43>
37. Freier E, Weber CS, Nowotny U, Horn C, Bartels K, Meyer S, et al. Decrease of CD4+FOXP3+ T regulatory cells in the peripheral blood of human subjects undergoing a mental stressor. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(5):663-73. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.10.005>
38. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(4):1920-25. <https://doi.org/10.1073/pnas.0438019100>
39. Haczku A, Panettieri RA. Social stress and asthma: the role of corticosteroid insensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):550-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.005>
40. Miyasaka T, Dobashi-okuyama K, Takahashi T. Allergology international the interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma. *Allergol Int*. 2018;67(1):32-42. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.04.013>
41. Rican P, American A. Current perspectives stress and asthma: novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1009-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.005>
42. Wright RJ. Perinatal stress and early life programming of lung structure and function. *Biol Psychol*. 2010;84(1):46-56. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.01.007>
43. Bennett JM, Rohleder N, Sturmborg JP. Biopsychosocial approach to understanding resilience: stress habituation and where to intervene. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(6):1339-46. <https://doi.org/10.1111/jep.13052>
44. Miller GE, Chen E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(14):5496-5501. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506312103>
45. Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, Han YY, Schmitz C, Cressley A, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(6):584-88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1789OC>
46. Ortega H, Prazma C, Suruki RY, Li H, Anderson WH. Association of CH13L1 in African-Americans with prior history of asthma exacerbations and stress. *J Asthma*. 2013;50(1):7-13. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.733991>
47. Trump S, Bieg M, Gu Z, Thürmann L, Bauer T, Bauer M, et al. Prenatal maternal stress and wheeze in children: novel insights into epigenetic regulation. *Sci Rep*. 2016;6:1-14. <https://doi.org/10.1038/srep28616>
48. Brehm JM, Ramratnam SK, Tse SM, Croteau-Chonka DC, Pino-Yanes M, Rosas-Salazar C, et al. Stress and bronchodilator response in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):47-56. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0037OC>

49. Landeo-Gutierrez J, Celedón JC. Chronic stress and asthma in adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(4):393-98. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.001>
50. Bucci M, Marques SS, Oh D, Harris NB. Toxic stress in children and adolescents. *Adv Pediatr.* 2016;63(1):403-28. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.002>
51. Horner G. Childhood trauma exposure and toxic stress: What the PNP needs to know. *J Pediatr Heal Care.* 2015;29(2):191-98. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2014.09.006>
52. Barnhouse M, Jones BL. The impact of environmental chronic and toxic stress on asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(3):427-38. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08736-x>
53. Flanagan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(4):403-14. <https://doi.org/10.1111/cea.13091>
54. Khashan AS, Wicks S, Dalman C, Henriksen TB, Li J, Mortensen PB, et al. Prenatal stress and risk of asthma hospitalization in the offspring. *Psychosom Med.* 2012;74(6):635-41. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31825ac5e7>
55. Liu LY, Coe CL, Swenson CA, Kelly EA, Kita H, Busse WW. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(8):1062-67. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2109065>
56. Kang DH, Christopher LC, McCarthy DO. Academic examinations significantly impact immune responses, but not lung function, in healthy and well-managed asthmatic adolescents. *Brain Behav Immun.* 1996;10(2):164-81. <https://doi.org/10.1006/brbi.1996.0015>
57. Kang DH, Coe CL, McCarthy DO, Jarjour NN, Kelly EA, Rodriguez RR, et al. Cytokine profiles of stimulated blood lymphocytes in asthmatic and healthy adolescents across the school year. *J Interf Cytokine Res.* 1997;17(8):481-87. <https://doi.org/10.1089/jir.1997.17.481>
58. Chen E, Fisher EB, Bacharier LB, Strunk RC. Socioeconomic status, stress, and immune markers in adolescents with asthma. *Psychosom Med.* 2003;65(6):984-92. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000097340.54195.3C>
59. Wright RJ, Finn P, Contreras JP, Cohen S, Wright RO, Staudenmayer J, et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(6):1051-57. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.032>
60. Chen E, Hanson MD, Paterson LQ, Griffin MJ, Walker HA, Miller GE. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: the role of psychological stress. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1014-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.036>
61. Wolf JM, Miller GE, Chen E. Parent psychological states predict changes in inflammatory markers in children with asthma and healthy children. *Brain Behav Immun.* 2008;22(4):433-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.10.016>
62. Marin TJ, Chen E, Munch JA, Miller GE. Double-exposure to acute stress and chronic family stress is associated with immune changes in children with asthma. *Psychosom Med.* 2009;71(4):378-84. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318199db33>
63. Miller GE, Gaudin A, Zysk E, Chen E. Parental support and cytokine activity in childhood asthma: the role of glucocorticoid sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):824-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.019>
64. Landeo-Gutierrez J, Forno E, Miller GE, Celedón JC. Exposure to violence, psychosocial stress, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):917-22. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-1073PP>
65. Miklich DR, Rewey HH, Weiss JH, Kolton S. A preliminary investigation of psychophysiological responses to stress among different subgroups of asthmatic children. *J Psychosom Res.* 1973;17(1):1-8. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(73\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0022-3999(73)90080-9)
66. Hollaender J, Florin I. Expressed emotion and airway conductance in children with bronchial asthma. *J Psychosom Res.* 1983;27(4):307-11. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(83\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0022-3999(83)90053-3)
67. Florin I, Freudenberg G, Hollaender J. Facial expressions of emotion and physiologic reactions in children with bronchial asthma. *Psychosom Med.* 1985;47(4):382-93. <https://doi.org/10.1097/00006842-198507000-00008>
68. Rietveld S, Van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med.* 1999;29(6):1359-66. <https://doi.org/10.1017/S0033291799008958>
69. McQuaid EL, Fritz GK, Nassau JH, Lilly MK, Mansell A, Klein RB. Stress and airway resistance in children with asthma. *J Psychosom Res.* 2000;49(4):239-45. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00173-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00173-2)
70. Levy JI, Welker-Hood LK, Clougherty JE, Dodson RE, Steinbach S, Hynes HP. Lung function, asthma symptoms, and quality of life for children in public housing in Boston: a case-series analysis. *Environ Heal A Glob Access Sci Source.* 2004;3:1-12. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-3-13>
71. Chen E, Strunk RC, Bacharier LB, Chan M, Miller GE. Socioeconomic status associated with exhaled nitric oxide responses to acute stress in children with asthma. *Brain Behav Immun.* 2010;24(3):444-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.11.017>
72. Islam T, Urman R, Gauderman WJ, Milam J, Lurmann F, Shankardass K, et al. Parental stress increases the detrimental effect of traffic exposure on children's lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(7):822-27. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0720OC>
73. Ritz T, Trueba AF, Simon E, Auchus RJ. Increases in exhaled nitric oxide after acute stress: association with measures of negative affect and depressive mood. *Psychosom Med.* 2014;76(9):716-25. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000118>
74. Landeo-Gutierrez J, Marsland AL, Acosta-Pérez E, Canino G, Celedón JC. Exposure to violence, chronic stress, asthma, and bronchodilator response in Puerto Rican children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):626-27.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.005>

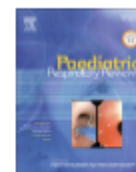
Apêndice G - ARTIGO II (Qualis A1)

Paediatric Respiratory Reviews 45 (2023) 45–51



Contents lists available at ScienceDirect

Paediatric Respiratory Reviews



Review

Caregiver's sense of coherence and adherence to paediatric asthma treatment



Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira^{a,b,c,*}, Giselia Alves Pontes da Silva^{b,c},
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho^{a,b,c}

^a Allergy and Immunology Research Centre, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

^b Department of Paediatrics, Medical Sciences Centre, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

^c Graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

Educational aims

The reader will be able to:

- Understand that adherence to treatment is one of the main modifiable factors in achieving asthma control.
- Recognise that adherence to asthma treatment is low in children and tends to decline further over time.
- Highlight the important role of caregivers' sense of coherence as a construct of Antonovsky's theory of salutogenesis regarding adequate asthma management.
- Recognise that the salutogenic model can complement the biomedical model in the treatment of asthma.
- Recognise that potential interventions aimed at optimising caregivers' sense of coherence may be promising in improving adherence to asthma treatment in the paediatric population.

ARTICLE INFO

Keywords:

Asthma
Medication adherence
Paediatrics
Salutogenesis
Sense of coherence

ABSTRACT

Asthma is a chronic respiratory condition that needs to be well controlled to avoid compromising patients' quality of life. In the paediatric population, the role of caregivers is essential in this process. Moreover, adequate asthma control is integral to a child's emotional well-being and to improving the child's ability to participate fully in family and social life. One of the main reasons for uncontrolled asthma is low adherence to treatment, by patients and caregivers. Identifying factors mediating the involvement and participation of caregivers through evaluations of caregivers' sense of coherence can help in the adoption of strategies aimed at effectively directing adherence behaviour through educational and motivational interventions. The goal of this review article is to provide an overview of the sense of coherence as a construct of Antonovsky's salutogenic theory, and to identify its role as a key piece in the successful management of asthma in children.

© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

INTRODUCTION

Although the use of biomarkers in the investigation of asthma endotypes and research efforts generating the discovery of new bio-

logical agents for asthma treatment have increasingly intensified over the last few years, a large proportion of patients with asthma still do not respond to maintenance medications and thus cannot achieve clinical control of the disease [1]. These poor outcomes can be attributed to difficult-to-treat asthma, in which modifiable factors (including adherence to treatment) can be corrected. However, ineffective asthma control can also be attributed to the presence of severe asthma, in which the patient is not able to change the disease course despite maximum therapeutic optimisation [2].

Approximately a quarter of asthmatic patients who use appropriate prescribed medications such as inhaled corticosteroids

Abbreviations: BMQ, Brief Medication Questionnaire; ED, emergency department; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta agonists; MDA, mean daily adherence; MDI/MDIC, metered dose inhaler checklist; MPR, medication possession rate; PPDC, proportion of prescribed days covered; RTMM, real-time medication monitoring; SOC, sense of coherence; WHO, World Health Organization.

* Corresponding author at: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil.

E-mail address: georgiaveras@uol.com.br (G.V. de Araújo Gueiros Lira).

<https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.05.001>

1526-0542/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

(ICS) and long-acting beta-agonists (LABA) do not achieve clinical control of their symptoms and often experience episodes of asthma exacerbation. It is important to note that only a small percentage of this difficult-to-control group (i.e., approximately 4%) are considered to have severe asthma. In other words, even after adjusting for modifiable factors associated with asthma exacerbations, this difficult-to-control group requires tailored or more advanced and specific medications to treat their disease for a variety of reasons [3].

Modifiable factors such as adherence to treatment, correct inhalation technique, adequate environmental controls, and treatment of comorbidities that worsen asthma (such as rhinitis) must be frequently evaluated during medical visits. This is particularly important in children, wherein asthma management falls under the responsibilities of a caregiver. Hence, collecting information on modifiable factors through caregiver interviews is the first step in understanding barriers to clinical control [4,5]. A lack of adherence to asthma treatment is directly associated with worsening of the disease, including increased exacerbations and hospitalisations, as well as higher healthcare expenditures. Therapeutic non-compliance occurs more frequently in primary care than in specialised care and may disproportionately affect the “fragile” sectors of the population, such as paediatric patients with asthma [5].

Promoting the rational and cost-effective use of asthma control therapies can help optimise healthcare resources, which are limited, especially in emerging countries. Recommendations and guidelines from health professionals involved in the treatment of childhood asthma guided by the perspective of Antonovsky's theory of salutogenesis can improve patient management and adherence [6].

The central theme of the salutogenesis theory is the sense of coherence (SOC), which represents the individual's view of life and their ability to adapt to and manage adverse and stressful situations. This construct leads the individual to identify, use, and reuse resources available in the personal, family, and social spheres to benefit their health and that of their families. In the context of asthma, a characterisation of SOC may reflect existing gaps in caregivers' understanding of asthma, and identifying patients' and caregivers' SOC may allow health professionals to conduct interventions aimed at optimising disease management and to identify patients who are truly in need of therapy escalation [7].

Considering that mothers have a strong influence on the physical, mental, and psychological well-being of their children and consequently on the management and treatment of chronic diseases such as asthma, the present narrative review aims to present the conceptual bases of Antonovsky's theory of salutogenesis, highlighting caregivers' SOC as an evaluation measure guiding the promotion of future interventions aimed at improving adherence to asthma treatment in children.

ADHERENCE TO ASTHMA TREATMENT

In paediatrics, the concept of asthma treatment adherence refers to the commitment of caregivers to medical recommendations, including attending consultations, complying with prescriptions, and enacting changes in lifestyle when necessary. This concept reflects the support and participation of the caregiver-child dyad, aiming at a partnership. This bond is fundamental in the treatment process. However, the term adherence goes far beyond the simple fact that the patient may be using the prescribed medication. It also involves the use of strategies that are necessary for caregivers to adopt in order to gain a comprehensive understanding of their child's disease, to be motivated, and to have

the necessary support to comply with the guidelines and directives prescribed by health professionals [8].

In this context, adherence to treatment involves several aspects that are relevant to both the caregiver and the patient: individual medical and demographic characteristics (gender, age, ethnicity, marital status, educational level, socioeconomic status), knowledge about the disease in question (absence of symptoms, chronicity, late consequences), health beliefs, lifestyle and cultural habits (experience with the disease in the family context, self-esteem), treatment (cost, undesirable medication side effects, the complexity of therapeutic regimens), the institution of medical care, health policies (access to health services, wait time, sufficient time allotted to healthcare providers during medical visits) and, especially, the relationship of patients and caregivers with the healthcare team [9].

According to guidelines set forth by the World Health Organization (WHO), a patient is considered to have good adherence to treatment when they take approximately 80% or more of the prescribed medication doses. However, low adherence rates in patients with asthma are frequently reported in observational studies. For example, a study conducted in 230 Dutch patients with asthma requiring continuous use of medications found the following reasons for discontinuing treatment (as reported by patients): a reduction in symptoms, 45%; pre-existing intermittent use of ICS, 14.3%; and patients experiencing no effect from ICS treatment, 3.4% [10]. However, 27.3% of patients discontinuing treatment could not provide a clear explanation for treatment discontinuation [10].

In developing countries, a large proportion of the population with asthma has difficulty accessing medications. Some government actions in these countries have been implemented to provide free access to essential asthma medications, thereby reducing the impact of drug prices on the family budget [11]. Although this has been a necessary and effective measure, adherence to asthma control treatment requires a broader understanding and framework. Moreover, adherence is conditioned on two important factors: the regularity of the use of prescribed medications and intention to use the prescribed drugs. This is especially critical in the paediatric population, wherein patients depend on caregivers to administer and supervise medication use. We note that medication overuse occurs when the number of prescribed medication doses taken is increased without the supervision of a medical provider or when other non-prescribed medications are added, whereas underuse occurs when the patient does not use the recommended doses or stops using a prescribed medication either intentionally (i.e., as motivated by the caregiver) or due to misinformation [12].

In this context, non-adherence can be classified as intentional or non-intentional. Intentional non-adherence occurs when the medication is not administered in its entirety or is used in a manner different from that prescribed, such as by decreasing the frequency of doses or by intermittent use. In other words, the prescription is understood but not followed in its entirety. Conversely, non-intentional non-adherence occurs when patients misunderstand or forget important aspects of the prescription or are unable to use the inhalation route. Because both intentional and unintentional factors can coexist, it is often difficult to classify whether non-adherence is intentional or not. The non-intentional form of non-adherence is related to memory and other skills, whereas intentional non-adherence reflects motivation to continue asthma treatment [13].

There are direct and indirect methods available to assess treatment adherence in asthma, and each of these methods has associated advantages and disadvantages. For example, measures for assessing adherence using direct methods, such as biochemical measurements of drug degradation products in the patient's bio-

Table 1

Measures of asthma treatment adherence and results of studies conducted in the paediatric population.

First author, year [ref.]	Country	Design	Age (years)	N	Asthma classification	Adherence measure	Adherence estimate
Bukstein, 2003 [16]	USA	Randomised cohort	6–15	104	Intermittent or persistent, mild	Filled prescriptions	Based on prescription fills, most of the fluticasone subjects showed < 50% adherence to their prescribed therapy, with only 24 subjects (46%) filling their controller prescription at least six times. In contrast, 41/52 montelukast subjects (79%) filled their controller prescription at least six times, with 22 of the subjects (42%) filling their prescription nine or more times.
Bukstein, 2007 [17]	USA	Retrospective cohort	1–4	11,407	Intermittent or persistent	Number of ICS prescriptions	A little more than half of patients (52.6%) with a prescription for a controller medication at the index visit had multiple claims for that medication. Among those prescribed nebulised ICS (n = 553) at the index visit, 48.6% had more than one claim for a nebulised ICS during the follow-up period.
Camargo, 2007 [22]	USA	Cohort	0–8	10,976	Intermittent or persistent	MPR	Adherence to medication was poor across all classes of asthma controller medications (MPR, 0.22 ± 0.22; median MPR, 0.16). The MPR was similar for a budesonide inhalation suspension and for non-nebulised ICSs.
Van Dellen, 2008 [23]	Netherlands	Cohort	7–17	232	Controlled/not well-controlled	Pharmacy records and self-report on ICS usage	Of the 232 included children, 63 children (27%) reported not using their ICSs on a daily basis (i.e., in accordance with their doctor's advice). Of the remaining 169 children, 75% reported that they used their ICSs on a daily basis.
Lasmar, 2009 [24]	Brazil	Prospective cohort	3–12	122	Group 1 (controlled), Group 2 (uncontrolled)	Weighing/counting beclomethasone	The median adherence rates in Groups 1 and 2 were 85.5% and 33.8% in the 4th month, 90.0% and 48.0% in the 8th month, and 84.4% and 47.0% in the 12th month, respectively.
McNally, 2009 [25]	USA	Cohort	5–17	63	Persistent, moderate to severe	Electronic monitoring device for evaluating patients' ICS adherence rates	After one year, the enrolled patients had taken only 31% of the prescribed doses of montelukast and 23% of the prescribed doses of fluticasone.
Celano, 2010 [26]	USA	Cohort	6–11	143	Intermittent or persistent	MDI/spacer technique was assessed using an MDIC	Mean daily adherence was normally distributed in regard to fluticasone MDIs and montelukast. The MDA for fluticasone ranged (mean, 57%). The MDA for montelukast also ranged (mean, 70%). When MDAs for fluticasone MDIs and montelukast were averaged, the mean adherence rate was 59% for both treatments.
Rohan, 2010 [27]	USA	Prospective cohort	5–17	92	Moderate to severe	Electronic monitoring device monitoring ICS use	The average overall adherence rate (the daily mean of percent prescribed puffs) for all participants over the course of the study was 31.5%.
Elkout, 2012 [28]	Scotland	Observational retrospective study	0–18	3,172	Intermittent or persistent	MPR of ICS	Approximately 15–39% of subjects (depending on the controller medication) demonstrated an adequate MPR.
Herdon, 2012 [29]	USA	Cohort	2–18	10,878	Intermittent or persistent	MPR of ICS	The average adherence was 20% for ICS-treated children and 28% for children treated with leukotriene inhibitors.
Krishnan, 2012 [18]	USA	Randomised controlled trial	5–12	140	Mild or moderate asthma	Weighing/counting budesonide/placebo	An adherence of < 80% was seen in 75% of 140 children when adherence was measured objectively, but only in 6% of children when measured by self-report.
Rust, 2013 [19]	USA	Cohort	5–12	43,156	Intermittent or persistent	Controller-to-total asthma medication ratio, PPDC	Low adherence (i.e., a controller-to-total asthma medication ratio of < 50%) was associated with a 21% higher risk of an ED visit and a 70% higher risk of hospitalisation.
Vashinder, 2013 [20]	Netherlands	Prospective cohort	1–11	90	Intermittent or persistent	Electronic adherence measurements performed using an RTMM system	A statistically significantly higher adherence rate was found in native Dutch children (55.9%) than in Moroccan children (42.5%), even after adjustment for confounders known to be associated with adherence.
Sleath, 2018 [21]	USA	Cohort	11–17	359	Moderate to severe	BMQ	Youth reported an average adherence of 60%, whereas caregivers reported an adherence of 69%.

BMQ, Brief Medication Questionnaire; ED, emergency department; ICS, inhaled corticosteroids; MDA, mean daily adherence; MDI/MDIC, metered dose inhaler checklist; MPR, medication possession rate; PPDC, proportion of prescribed days covered; RTMM, real-time medication monitoring.

logical fluids, have greater sensitivity and specificity than indirect methods but are expensive and invasive. Moreover, testing is often restricted to a few laboratories in a country or region [14].

In turn, indirect methods of assessing adherence, such as patient or family reports and physicians' clinical judgement, show substantial differences in the degree of objectivity and accuracy. For example, patient and/or family reports may be subject to mem-

ory bias, the parent's desire to please the doctor, or bias due to not openly recognising one's omission in administering the medication. Other methods, although more accurate, present difficulties in terms of performance, such as evaluations of prescription refills, weighing the medication canister (which requires the use of a high-precision digital scale), and the use of electronic monitoring devices (an expensive method that does not ensure that the med-

ication has been effectively administered to the patient; this method is more commonly used in research applications than in clinical practice) [14,15].

We note that observational studies conducted in the last 20 years have shown that the rates of adherence to asthma treatment in children, as measured by patient/family report, are generally below 80% and tend to decline with age (see Table 1 for a comprehensive summary) [16–29]. Moreover, recently published randomised controlled trials showed low adherence rates for ICS. For example, in a study conducted by Saglani et al., ICS adherence was verified using an electronic monitoring device administered to 60 children who experienced frequent wheezing. Adherence rates were found to be 65% in the intervention group and 67% in the control group [30]. In another randomised clinical trial aimed at evaluating the impact of a family empowerment program on the control of asthma symptoms in children with asthma (ages 7–17 years), Dardouri et al. found low treatment adherence rates in both the intervention group (61.7%) and the control group (53%) [31].

Another modifiable factor in the management of asthma is correct inhalation device technique. An increasing number of inhalation devices have been developed to provide comfort and adaptation regarding medication use. However, the inhalation technique for children is not simple and is highly dependent on symptom perception, correct acquisition, and the level of caregiver intellectual instruction and involvement. Moreover, errors in inhalation technique are not limited to patients and caregivers. Namely, such errors may be exhibited by healthcare providers as well, and the importance of a lack of sufficient demonstration of inhalation device use as well as insufficient checks (which should be conducted at each visit) means that the health team also plays an important role in treatment adherence [32].

UNDERSTANDING SOC AND ITS INFLUENCE ON ASTHMA

The term salutogenesis (originating from the Latin word *salus* [health] and the Greek word *genesis* [origin]), coined by Antonovsky in 1979, indicates an understanding of how coping mechanisms enable people to remain healthy even under adverse life situations. The theory of salutogenesis, initially proposed by Antonovsky, considers that health and disease are integrated into a multidimensional continuum with two distinct poles: health and disease. Thus, this conceptual model avoids classifying individuals as either totally healthy or totally sick and instead points out that all individuals are progressing towards or regressing from the different poles of the continuum. This concept goes beyond the

dichotomous view of health vs. disease adopted within the biomedical model and allows for the achievement of the central objective of health promotion, namely the identification of factors that facilitate movement towards the health promotion axis [33].

While pathogenesis analyses evaluate how individual and environmental risk factors may determine the onset and development of disease, salutogenesis analyses evaluate how resources throughout life sustain the development of health from a positive (i.e., health-focused) perspective. This theory is based on the principle that the human body is in a dynamic state of heterostatic disequilibrium. In contrast, the biomedical model is based on homeostasis and equilibrium as essential conditions for the maintenance and restoration of health. In this sense, the salutogenesis model seeks to answer how order can emerge from a context of chaos by focusing on positive adaptations to an environment that is inevitably rich in adversity (see Table 2 for more information). Therefore, the central focus of salutogenesis is the study of coping resources based on two important concepts: general and specialised resistance resources and SOC [34].

General and specialised resistance resources, classified as biological, material, and psychosocial resources, are essential for moving towards health promotion. When such resources are available, the individual has a better chance of dealing effectively with the challenges of life. These resources are related to finances, experience, knowledge, self-esteem, social support, maintenance of traditions, culture, and a philosophical view of life. The essential aspect of resistance resources is in promoting an individual's ability to use these resources in one's own favour or in the care of others [7].

Additionally, SOC fundamentally consists of a global orientation of seeing life as structured, manageable, and emotional. SOC represents a way of thinking, feeling, and acting with self-confidence that leads people to identify, benefit from, use, and reuse available resources for their benefit and that of others [6].

In the individual context, SOC starts in childhood and develops throughout life. The most evident increase in one's SOC occurs in the first three decades of life. Moreover, in stressful situations occurring in childhood, when individual coping cannot achieve psychological and emotional control, the support of a caregiver with a high SOC, especially one who maintains close emotional ties (often the mother) is essential in identifying and effectively intervening in situations of health imbalance [33].

SOC has three important components: (i) the ability to understand an event (comprehensibility), (ii) the perception of one's potential to modify or solve the event (manageability), and (iii) the meaning ascribed to this event (meaningfulness). SOC can be evaluated through instruments that allow for quantifying the degree of adaptability of humans to their environment [33,37].

Table 2
Comparison between the biomedical and salutogenesis models.

Model features	Biomedical Model	Salutogenesis Model
Health concept	Reductive (health or illness)	Multidimensional
Person-level classification	Dichotomous (healthy or sick)	Complex (dynamic continuum between health and disease)
Primary objectives	Preventing disease (primary prevention), treating disease (secondary prevention) and mitigating its effects (tertiary prevention)	Engaged in the positive aspects of health while facing human demands (physical, biological, psychological, and social)
Intervention/research focus	Individual; focused on disease prevention, diagnosis, and treatment	Biopsychosocial
Key players	Health professionals	Healthcare professionals, with said healthcare professional as well as community, school, family, and individual participation in health promotion
Expected results	Reduction of risk factors, specified treatment of diseases/complications, recovery of functionality	Enhancement of the positive aspects of health (gains) through awareness of resources that may improve health. Increased sense of coherence (SOC) strengthening general resources of resistance (GRRs)
Synthesis	Focus on organic materiality, with time dedicated to building health through risk detection, treatment, and recovery	Focus on the materiality (physical) and immateriality (mental and psychological) of the human organism

Adapted from Mittelmark (2016) [33,35,36].

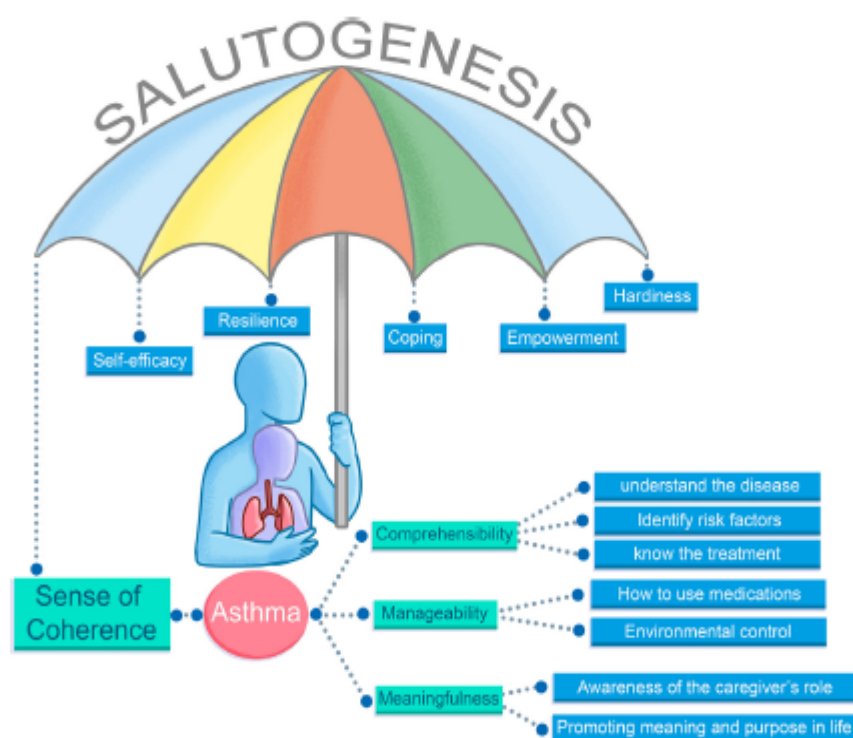


Fig. 1. An illustration of the theory of salutogenesis, with an emphasis on Antonovsky's sense of coherence, in the management of asthma.

In the salutogenic perspective regarding asthma, it is expected that mothers with a high SOC would show a higher level of comprehensibility, which would in turn be related to their understanding of their child's disease and their ability to identify both risk factors triggering exacerbations as well as the existence of therapeutic possibilities. The second component, manageability, is related to the correct use of medications and inhalation devices and the promotion of adequate environmental controls (i.e., reducing allergens and irritants), especially in the home environment. The third component, meaningfulness, is related to an understanding that life is endowed with meaning and purpose and that the participation of a caregiver enables better adherence to treatment and better management of asthma in children (Fig. 1) [33].

Considering the elements of the theory of salutogenesis, SOC as proposed by Antonovsky deals with important concepts such as personal empowerment, self-efficacy, and resilience (among others). These concepts can positively impact health promotion. The complexity of the concept of empowerment addresses strategies that can be used to face the difficulties encountered in managing chronic diseases, such as asthma, especially in developing countries. Empowerment strategies can increase SOC and self-efficacy, reinforcing the caregiver's role in asthma control [38].

EVALUATIONS OF CAREGIVERS' SOC IN ASTHMA

SOC assessments have been applied in various studies. Increasing individuals' health-related self-control and changing patient attitudes toward the disease in question as well as their sense of self-care capacity and satisfaction even in the face of adverse situations are some of the mechanisms of interventions employed within this construct. This model has been used in studies of children's oral health care as well as in studies of hypertension and

diabetes, and has gradually gained ground in the evaluation of patients with lung diseases [39–42].

One of the few studies evaluating SOC in asthma aimed to provide an overview of how family members conduct their children's asthma treatment. More specifically, the 29-item SOC scale was used in a sample of 137 two-parent families (76 in Iceland and 61 in the United States). The study concluded that interventions in families with children with asthma should be developed so as to enable the children to feel more confident in using their coping resources in order to meet disease demands as well as to increase parental well-being and general adaptation [43].

In another international study conducted in 103 Icelandic families and 76 American families, a group of community health nurses in Iceland and the United States evaluated SOC as a moderator between asthma diagnosed in the child and parents' behaviour in terms of adaptation and coping with the disease. Of the children who participated in the study, approximately 10% had severe asthma, compared with 53% with moderate asthma and 37% with mild asthma. This study by Svavarsdottir et al. concluded that the development of interventions with a focus on prevention (i.e., preventing the child from being hospitalised or seen in the emergency department due to asthma exacerbation) along with a focus on strengthening resilience may be useful for families in both cultures. Teaching parents about techniques for coping with asthma and strengthening parents' sense of being in control may not only cause children with asthma to feel better on several levels (e.g., physical health, safety, self-efficacy) but may also enable the parents to have a greater sense of well-being. Hence, the family can adapt as a more integrated unit for the reestablishment of the child's health [44].

An analysis of qualitative studies on caregivers' SOC also brings essential reflections. For example, Krug et al. conducted 25 interviews with lung cancer patients and their caregivers. The identifi-

cation of the clinical situation (comprehensibility), the acceptance of the disease prognosis (significance), and the possibility of management (manageability) enabled positive interventions aimed at improving caregivers' quality of life [45].

CONCLUSIONS

Inadequate adherence to asthma treatment is directly associated with poorer clinical control, increased asthma exacerbations, increased visits to the emergency department, a greater number of hospitalisations, and higher healthcare expenditures. Failure to detect or effectively deal with nonadherence to treatment, especially in patients with uncontrolled asthma, can lead to unnecessary escalation of therapy.

The assessment of SOC in caregivers of children with asthma can contribute to the implementation of interventions and to the development of health strategies at the individual, family, and societal levels. For example, longitudinal educational interventions to reinforce caregivers' SOC, conducted with the participation of health professionals, are potentially useful in increasing adherence to asthma control treatment in the paediatric population.

FUTURE RESEARCH DIRECTIONS

- Studies aimed at evaluating and fostering a sense of coherence in caregivers of children with asthma should be encouraged based on the findings of quantitative and qualitative studies conducted to date.
- The assessment of intervention and care models, anchored by Antonovsky's salutogenic theory, comprise important strategies that multidisciplinary health teams can develop to benefit and improve adherence to asthma treatment in their patients and in the paediatric population.
- Future research investigating the biopsychosocial aspects of asthma may help to improve effective asthma control.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the Postgraduate Program in Child and Adolescent Health linked to the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel – CAPES and the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq.

References

- [1] dos Reis AP, Machado JAN. Biomarkers and immunobiologicals in asthma. *Brazilian J Allergy Immunol* 2018;2:405–15. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20180004>
- [2] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Arch Bronconeumol* 2022;58(1):35–51.
- [3] Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwiderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
- [4] Nagakumar P, Thomas H. Management of problematic severe asthma in children. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* 2017;27:318–23. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.03.002>
- [5] Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MQM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J* 2015;45:396–407. <https://doi.org/10.1183/09031536.00075614>

- [6] d'Alessio PA. Salutogenesis and beyond. *Dermatol Ther* 2019;32:1–13. <https://doi.org/10.1111/dth.12783>
- [7] Lindström B, Eriksson M. Contextualizing salutogenesis and Antonovsky in public health development. *Health Promot Int* 2006;21:238–44. <https://doi.org/10.1093/heapro/dkz016>
- [8] Mes MA, Kitzler CB, Chan AHY, Wileman V, Taylor SJC, Horne R. Pharmacists and medication adherence in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;52. <https://doi.org/10.1183/13993003.00485-2018>
- [9] Braido F, Baiardini I, Blasi F, Pawankar R, Canonica GW. Adherence to asthma treatments: "We know, we intend, we advocate". *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:49–55. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000132>
- [10] Menckelberg TT, Bouvy ML, Bracke M, Hugtenburg JG, Lammers JW, Raaijmakers JAM. Patients' understanding of the reasons for starting and discontinuing inhaled corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:255–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.01688.x>
- [11] Cloutier MM. Asthma management programs for primary care providers: Increasing adherence to asthma guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:142–7. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000242>
- [12] Blake KV. Improving adherence to asthma medications: Current knowledge and future perspectives. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:62–70. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000334>
- [13] Dima AL, van Ganse E, Laforest L, Texier N, de Bruin M, the ASTRO-LAB group. Measuring medication adherence in asthma: Development of a novel self-report tool. *Psychol Heal* 2017;32(10):1288–307.
- [14] Farnesi BC, Ducharme FM, Blais L, Collin J, Lavoie KL, Bacon SL, et al. Guided asthma self-management or patient self-adjustment? Using patients' narratives to better understand adherence to asthma treatment. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:587–97. <https://doi.org/10.2147/P.PA.S195585>
- [15] Rodriguez-Martinez CE, Sosa-Briceño MP, Sinha IP. When adherence and inhalation technique matter: Difficult-to-control pediatric asthma in low- to middle-income countries. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:1366–73. <https://doi.org/10.1002/ppul.25342>
- [16] Bukstein DA, Lusk AT, Bernstein A. "Real-world" effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:543–9. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61848-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61848-0)
- [17] Bukstein DA, Murphy KR, Katz LM, Ramachandran S, Doyle JJ, Stern LS. Outcomes among a young population of pediatric asthma patients using controller therapies: Results from a retrospective database analysis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2007;20:211–21. <https://doi.org/10.1089/pai.2006.024>
- [18] Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, Zeffler SJ, Adkinson NF, Zeiger RS, et al. Adherence to inhaled corticosteroids: An ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):12–8.
- [19] Rust G, Zhang SJR. Inhaled corticosteroid adherence and emergency department utilization among Medicaid-enrolled children with asthma. *Bone* 2014;23:1–7. <https://doi.org/10.3109/02770930.2013.799687>
- [20] Vashinder E, Dahhan N, Wolf B, Zuer J, Blankman E, Bosman D, et al. The association of ethnicity with electronically measured adherence to inhaled corticosteroids in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(3):683–90.
- [21] Sleath B, Gratie D, Carpenter D, Davis SA, Lee C, Loughlin CE, et al. Reported Problems and Adherence in Using Asthma Medications Among Adolescents and Their Caregivers. *Ann Pharmacother* 2018;52(9):855–61.
- [22] Camargo CA, Ramachandran S, Ryskina KL, Lewis BE, Ilegorreta AP. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Heal Pharm* 2007;64:1054–61. <https://doi.org/10.2146/ajhp060256>
- [23] van Dellen QM, Stronks K, Bindels PJE, Öry PG, van Aalderen WMC. Adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma and their parents. *Respir Med* 2008;102:755–63. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.005>
- [24] Lasmar L, Camargos P, Champs NS, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina C, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64(5):784–9.
- [25] McNally KA, Rohan J, Schluchter M, Rieker KA, Vavrek P, Schmidt A, et al. Adherence to combined montelukast and fluticasone treatment in economically disadvantaged African American youth with asthma. *J Asthma* 2009;46(9):921–7.
- [26] Celano MP, Linzer JF, Demi A, Bakeman R, Smith CD, Croft S, et al. Treatment adherence among low-income, african american children with persistent asthma. *J Asthma* 2010;47(3):317–22.
- [27] Rohan J, Drotar D, McNally K, Schluchter M, Rieker K, Vavrek P, et al. Adherence to pediatric asthma treatment in economically disadvantaged african-american children and adolescents: An application of growth curve analysis. *J Pediatr Psychol* 2010;35(4):394–404.
- [28] Elkout H, Helms PJ, Simpson CR, McLean JS, Mendelson JE. Adequate levels of adherence with controller medication is associated with increased use of rescue medication in asthmatic children. *PLoS ONE* 2012;7(6):e39130.
- [29] Herndon JB, Matthe S, Evans Cuellar A, Hong SY, Shenkman EA. Anti-inflammatory medication adherence, healthcare utilization and expenditures among medicaid and children's health insurance program enrollees with asthma. *Pharmacoeconomics* 2012;30:397–412. <https://doi.org/10.1186/11786-660-0000000000000>
- [30] Saglani S, Bingham V, Balfour-Lynn I, Goldring S, Gupta A, Banya W, et al. Blood eosinophils in managing preschool wheeze: Lessons learnt from a proof-of-

- concept trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33(1). <https://doi.org/10.1111/pai.13697>.
- [31] Dardouri M, Bouguila J, Sahli J, Ajmi T, Mitravou A, Zedini C, et al. Assessing the impact of a family empowerment program on asthma control and medication use in children with asthma: A randomized controlled trial. *J Spec Pediatr Nurs* 2021;26:1–9. <https://doi.org/10.1111/jspn.12324>.
- [32] Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: The elephant in the room. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;99:949–53. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-006243>.
- [33] Mittelmark MB, Sagy S, Eriksson M, Bauer GF, Pelikan JM, Lindström B, Espnes GA, editors. *The Handbook of Salutogenesis*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
- [34] Spadol Dantas RA, Silva PSE, Ciol MA. Psychometric properties of the Brazilian Portuguese versions of the 29- and 13-item scales of the Antonovsky's Sense of Coherence (SOC-29 and SOC-13) evaluated in Brazilian cardiac patients. *J Clin Nurs* 2014;23:156–65. <https://doi.org/10.1111/jocn.12157>.
- [35] Antonovsky A. The salutogenic model as a theory to guide health promotion. *J Health Promot Int* 1996;11:11–8. <https://doi.org/10.1093/heapro/11.1.11>.
- [36] Bhattacharya S, Pradhan KB, Bashir MA. Salutogenesis: A bona fide guide towards health preservation. *J Fam Med Prim Care* 2017;6:169–70. <https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc>.
- [37] Eriksson M, Lindström B. Antonovsky's sense of coherence scale and its relation with quality of life: A systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:938–44. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.0.56028>.
- [38] Hourzad A, Pouladi S, Ostovar A, Ravanipour M. The effects of an empowering self-management model on self-efficacy and sense of coherence among retired elderly with chronic diseases: A randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2018;13:2215–24. <https://doi.org/10.2147/CIA.S183276>.
- [39] Cortelo FM, Marba STM, Cortellazzi KL, Ambrosano GMB, Guerra LM, Almeida ACG, et al. Women's sense of coherence and its association with early weaning. *J Pediatr (Rio J)* 2018;94(6):624–9.
- [40] Schäfer SK, Becker N, King L, Horsch A, Michael T. The relationship between sense of coherence and post-traumatic stress: a meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2019;10:1–22. <https://doi.org/10.1080/20008198.2018.1562839>.
- [41] Qiu RM, Wong MCM, Lo ECM, Lin HC. Relationship between children's oral health-related behaviors and their caregiver's sense of coherence. *BMC Public Health* 2013;13:1. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-239>.
- [42] Shaik JA, Reddy RC. Review Article Prevention and Treatment of White Spot Lesions in Orthodontic Patients. *Contemp Clin Dent* 2017;8:11–9. <https://doi.org/10.4103/ccd.ccd>.
- [43] Kolbrun E, Rayens MK, Svavarsdóttir EK. Hardiness in families of young children with asthma. *J Adv Nurs* 2005;381–90. <https://doi.org/10.1111/11365-2648.2005.03403.x>.
- [44] Svavarsdóttir EK, Rayens MK, McCubbin M. Predictors of adaptation in Icelandic and American families of young children with chronic asthma. *Fam Community Heal* 2005;28:338–50. <https://doi.org/10.1087/00003727-200510000-00006>.
- [45] Krug K, Bossert J, Stooß L, Siegle A, Villalobos M, Hagelskamp L, et al. Consideration of sense of coherence in a structured communication approach with stage IV lung cancer patients and their informal caregivers: a qualitative interview study. *Support Care Cancer* 2021;29(4):2153–9.

Apêndice H - ARTIGO III
(Qualis A1)

REVIEW ARTICLE

Avoidance of inhaled pollutants and irritants in asthma from a salutogenic perspective

Inhaled pollutants and irritants in asthma

Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira^{a,b,*} (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0921-7586>).

federal university of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

Giselia Alves Pontes da Silva^b (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-3420>).

federal university of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

Patricia Gomes de Matos Bezerra^c (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7432-6642>).

Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil.

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho^{a,b} (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3331-6274>).

federal university of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

^{to} Allergy and Immunology Research Centre, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

^b graduate Program in Child and Adolescent Health, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

^c Pediatric Pulmonology Service, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil.

Corresponding author

Name: Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira

Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – University City, Recife - PE, Brazil.

CEP: 50670-901

Phone: (81) 2126-8000 / (81) 3268-9336

email: georgiaveras@uol.com.br

SUMMARY:

Objective: To identify the most frequent pollutants and irritants inhaled in the home environment, describing the possible repercussions that may occur in the respiratory tract of the pediatric population with asthma, highlighting the caregiver's role in environmental control through the salutogenic perspective.

Data sources: Searches were carried out in the MEDLINE/PubMed, Web of Science, Lilacs and Scopus databases, for articles considered relevant for the theoretical foundation of this integrative review, in which the interactions between exposure to pollutants and inhaled irritants and involvement of lung, as well as home environmental control measures guided under the salutogenic perspective. Articles published in the last 10 years, in English and Spanish, until March 2023, using the following descriptors were considered: air pollution; tobacco; particulate matter; disinfectants; hydrocarbons, fluorinated; odorants; chloramines; pesticide; asthma; beyond Antonovsky 's sense of coherence. In order to include the researched articles, studies focused on human medicine were selected, which always addressed a pathogenic aspect of asthma.

Data synthesis: Much is known about the role of aeroallergens in asthma, but little is described about the damage caused by pollutants and inhaled irritants on the respiratory epithelium. Exposure to smoke and some substances found in cleaning products, such as benzalkonium chloride, ethylenediamine acid tetraacetic and monoethanolamine, offer potential risks of sensitization and exacerbation of asthma. The vast majority of the seven main inhaled products investigated provoke irritative inflammatory reaction and oxidative imbalance in the respiratory epithelium. In turn, the caregiver's role is essential in health promotion and clinical control of pediatric asthma.

Conclusions: From a salutogenic point of view, pollutants and irritants inhaled at home should be carefully investigated in the clinical history so that strategies to remove or reduce exposure can be used by caregivers of children and adolescents with asthma.

Keywords: air pollution; tobacco; particulate matter; disinfectants; hydrocarbons, fluorinated; odorants; chloramines; pesticide; asthma; sense of coherence.

BACKGROUND

Asthma in the paediatric population affects approximately one in every 10 children and adolescents worldwide and presents heterogeneous characteristics composed of different clinical phenotypes and endotypes [1]. Understanding this heterogeneity contributes to a better understanding of the risk factors for the development and worsening of asthma and enables the use of pharmacological and nonpharmacological strategies for adequate control of the disease [2].

The underlying cellular and molecular mechanisms (endotypes) of asthma have been represented by Th2 and non-Th2 inflammatory patterns. The Th2 inflammatory pattern, which responds well to the use of inhaled corticosteroids (ICSs), accounts for approximately 50 to 60% of asthma in the paediatric population. In this spectrum of inflammation, allergic eosinophilic asthma is the most prevalent among children and adolescents, in which environmental allergens become real villains [3].

On the other hand, the non-Th2 inflammatory pattern represents a substantial and growing number of patients who do not respond well to the use of ICSs and are classified as having neutrophilic or paucigranulocytic asthma (Figure 1). In non-Th2 inflammation, the allergic components (IgE and/or eosinophils) are not present in the patient, and the immune responses are triggered mainly by the stimulus of pollutants and inhaled irritants, with an important participation of type 1 and 17 helper T cells (Th1 and Th17), in addition to pro-inflammatory interleukins such as IL-17, IL-25, IL-33 and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) [4].

In a hypothesis regarding the epithelial barrier, the inflamed bronchial mucosa becomes hyperreactive to various stimuli, whether allergic or not, which can trigger asthma exacerbations. Among environmental risk factors, allergens stand out, represented mainly by

house dust mites, dog and cat hair, cockroaches, fungi, and pollens, among other well-known triggers of asthma exacerbations [5].

Growing interest has been focused on pollutants and inhaled irritants present in the home, inside or adjacent to the internal space of the residence, which can harm the respiratory tract and trigger clinical worsening of asthma. Tobacco smoke, use of charcoal stoves, firewood, and gas stoves, particulate matter, volatile substances from chemicals used in household cleaning or swimming pool cleaning, and use of pesticides, among many, are often forgotten but may be present in the home environment and need to be described in the clinical history of every patient with or without allergic asthma [6, 7].

The environment to which the individual is exposed (exposome) continuously influences the clinical control of asthma. The exposome concept considers an individual's environmental, behavioural, and lifestyle exposures over a lifetime and how these exposures relate to health. In the context of asthma, there are well-known associations, associations that are not fully established, and exposures that demonstrate more distinct effects based on age, chronicity of exposure, and genetic predispositions [8].

Health professionals are the first link in the investigation of environmental factors and how they impact the pathogenesis, symptoms, evolution and morbidity of asthma. In regard to asthma in the paediatric population, a complex disease with an important gene–environment interaction, the caregiver's role in the home environment becomes essential [9]. Under Antonovsky's salutogenic view, the caregiver represents the most effective agent in promoting home environmental control to avoid both allergic sensitization and asthma exacerbation crises [10].

The central concept of Antonovsky's salutogenic theory is called sense of coherence (SOC), an individual construct that influences habits that directly interfere with health and adaptive behaviours that can minimize the severity of diseases. The SOC has three main

components: the ability to understand an event (comprehensibility), the perception of the potential to manipulate or solve the event (manageability) and the meaning given to this event (significance). SOC consists of a global orientation towards seeing life as structured, manageable and with an emotional meaning [11].

The salutogenic theory (saluto = health; genesis = origin) proposed in 1979 by Antonovsky, an Israeli American sociologist and professor, states that health-promoting factors have a direct impact on the patient's quality of life. Its assumptions consider health as a result of the adaptive capacity of human beings in the face of life's adversities [12]. In regard to home environmental control, the caregiver becomes a key player in preventing and controlling exposure to inhaled products and substances that can alter the clinical control of asthma.

In this context, it is important for health professionals to identify and guide caregivers about the likelihood of certain pollutants and irritants in home inhalation that trigger the clinical worsening of asthma. Therefore, this integrative review proposed to present the most common and frequent pollutants or inhaled irritants that can be found in the home environment, highlighting their possible repercussions in the worsening of health through aggression to the respiratory epithelium and consequent impairment of lung function in paediatric patients with asthma, and in this context, highlight the caregiver's role - through the salutogenic perspective - as a modifying agent for adequate environmental control.

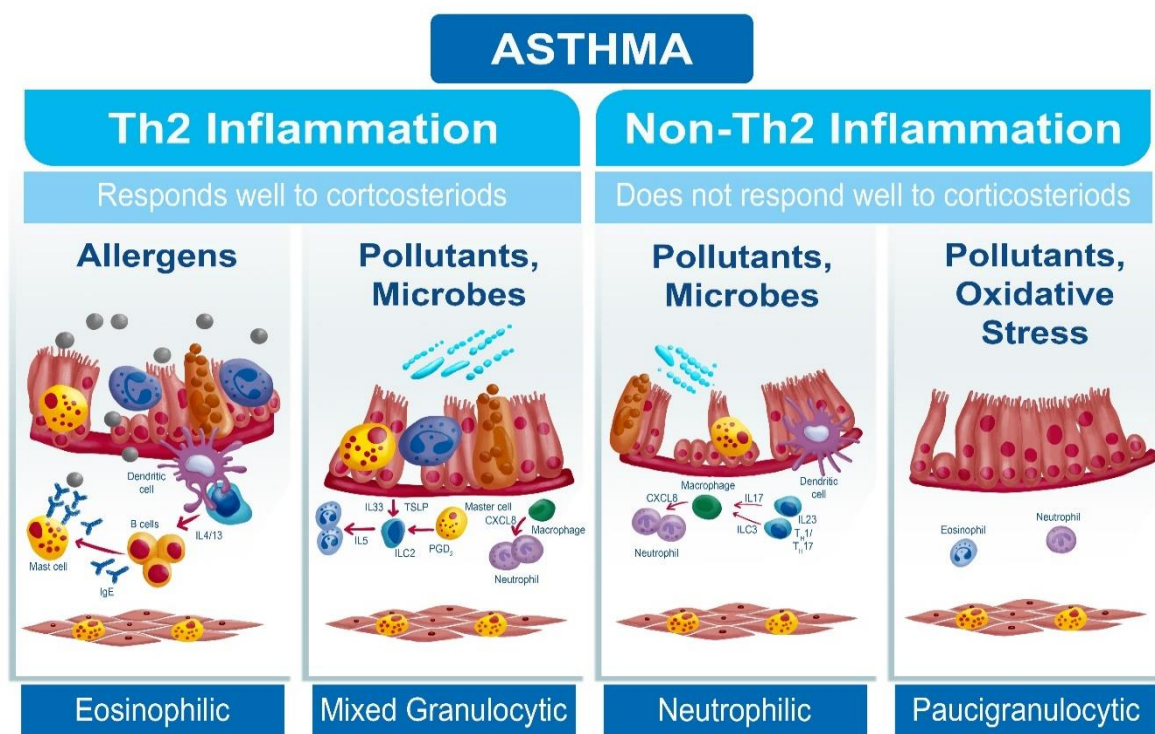


Figure 1. Participation of pollutants and inhaled irritants in inflammation of the respiratory epithelium in different asthma endotypes.

METHODS

Searches were carried out in the MEDLINE/PubMed, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs), Web of Science and Scopus databases, with the objective of describing the pollutants and inhaled irritants most found in the home environment and their possible repercussions on the respiratory epithelium and lung function that can worsen health and worsen the clinical control of asthma in the paediatric population. The sense of coherence of the salutogenic theory has been investigated in studies on asthma and other diseases. The following descriptors were used: air pollution AND asthma OR/AND lung function; irritants AND asthma; tobacco AND asthma AND pulmonary function; particulate matter AND asthma; disinfectants AND asthma OR/AND lung function; hydrocarbons, fluorinated AND asthma; odorants AND asthma; chloramines AND/OR pool AND asthma; pesticide AND asthma AND

lung function; and Antonovsky's sense of coherence. The inclusion criteria used for this research were observational or experimental articles related to the repercussions of pollutants and inhaled irritants on the respiratory tract in humans, in addition to review articles that were published in the last 10 years in English or Spanish up to March 2023, and a textbook on the sense of coherence of Antonovsky's salutogenic theory (Figure 2).

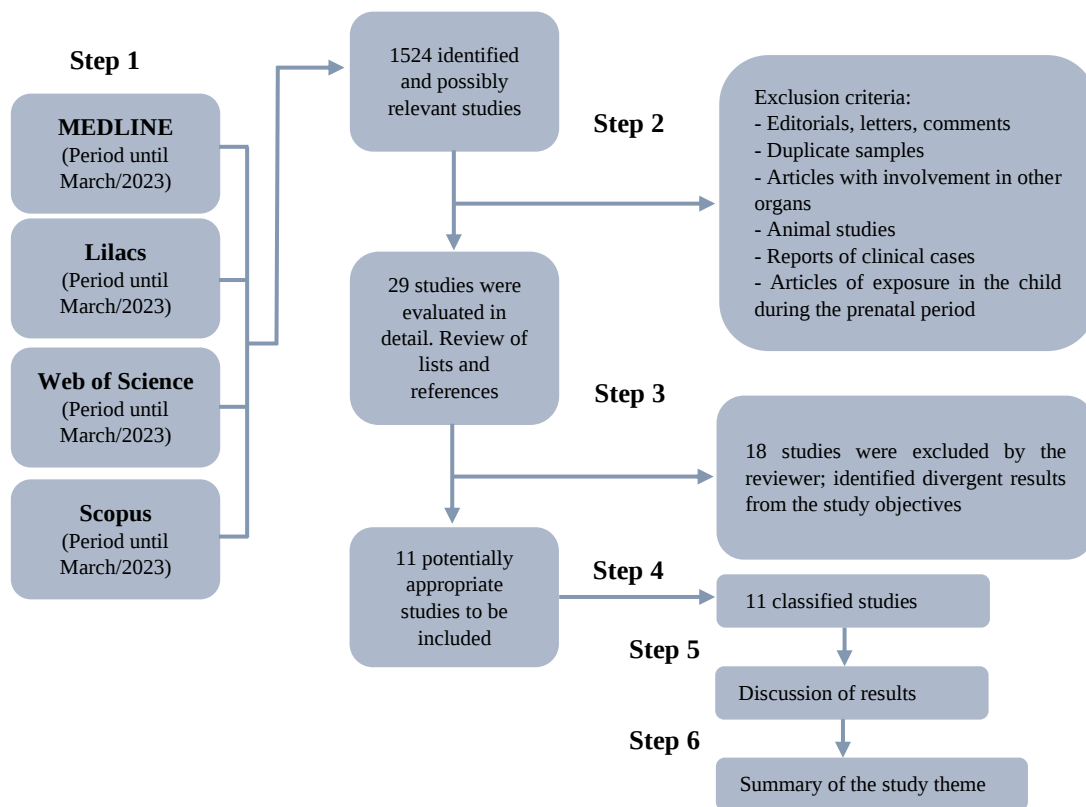


Figure 2. Article search strategy flowchart.

This article focused only on pollutants and irritants of an inhaled nature, which can be frequently identified in any household and have a potential deleterious effect on the respiratory tract. It highlighted, therefore, the main products found, properties of action and possible repercussions in the worsening of health, especially in asthma, but it did not intend to be an exhaustive review on the subject.

Publications such as comments, editorials, letters, studies with results from affected organs other than the respiratory tract, studies that projected exposure effects on the child during the mother's prenatal period, animal studies, case reports and duplicate articles were excluded. After sorting by reading the titles and abstracts evaluated by the reviewer (G.V.A.G.L.), the full reading began, with more articles being included through manual search through the references of the initially preselected studies on the subject. Although animal studies were not included, studies of some substances in the respiratory tract of animals may have been cited to better elucidate the pathogenic mechanisms of inflammation in asthma.

WHICH POLLUTANTS AND IRRITANTS IN THE HOUSE MAY AGGRAVATE THE HEALTH OF PATIENTS WITH ASTHMA?

Early identification and removal of polluting particles and inhaled irritants, especially in the home environment, are effective ways to maintain health and prevent asthma exacerbations. The lungs are structures widely exposed to ambient air, with approximately 100 square metres of surface area in contact with the outside world, comparable only to the skin in terms of the intensity of environmental exposure. With each respiratory movement, various particles, gases and microorganisms transit between the ambient air and the alveoli, which may cause sensitization or damage to the respiratory epithelium [13].

Allergic tests can identify sensitization to inhaled antigens, and their correlation with clinical results defines an allergic pattern in the individual. Negative tests, therefore, are useful to exclude an allergic basis for asthma, and it is in this context that environmental recall becomes even more essential to identify substances and inhaled particles present in the home that can trigger symptoms and exacerbation crises of asthma in the paediatric age group, an age

group totally susceptible to the care of a caregiver responsible for environmental control [14, 15].

Substances and inhaled products that can be found in the home environment should be identified by health professionals who care for patients with asthma in the paediatric age group to better guide caregivers on what should be avoided to protect the patient's health. Below, the seven main and most common products considered irritants and pollutants inhaled at home that can worsen the patient's respiratory health are listed and commented on (Chart 1) [16-26].

Table 1. Substances identified in the home environment that can affect the airways.

Substances	Products found	risk presentation	Effects on the airways
Major smoke compounds: carbon and nitrogen oxides, particulate matter, nitrosamines, aromatic hydrocarbons and nicotine.	Tobacco or electronic cigarette	exhaled gases	Intense inflammatory reaction; allergic sensitization; changes in lung function.
Particulate matter (PM _{0.1}), (PM _{2.5}), (PM ₁₀)	Combustion of biomass (coal and firewood) at home	Very fine particles of solids or liquids suspended in ambient air	Oxidative stress with inflammation; changes in lung function; increase in Th2 profile pro-inflammatory cytokines.
Chemicals in household cleaning products	household cleaning products	In spray or volatile form	Oxidative stress with inflammation; allergic sensitization; irritative inflammatory reaction; changes in lung function.
Fluorinated hydrocarbons (hydrofluoric acid)	Refrigerators and air conditioning systems when	Colorless, compressed and odorous gases	reaction; changes in lung function: drop in FEV ₁ .

	exposed to biomass combustion		
Perfume chemical fragrances	perfumes and deodorants	In spray or volatile form	Minimal irritant inflammatory reaction.
DBPs in swimming pools: monochloramines dichloramines trichloramines (NCl ₃), trihalomethanes haloacetic acid	Chlorine and derivative compounds used in swimming pools	liquid and gaseous	Irritant inflammatory reaction; changes in lung function: drop in FEV ₁ .
Exposure to pesticides at home	Acaricides, fungicides, herbicides, insecticides, rodenticides and repellents	Liquid, solid and gaseous	Irritant inflammatory reaction; changes in lung function: drop in FEV ₁ .

FEV₁: forced expiratory volume in 1s; FVC: forced vital capacity; DBPs: swimming pool disinfection by-products. Sources: selected articles [16-26].

Secondhand Smoke Exposure in the Pediatric Population

Secondary exposure to environmental tobacco, cigar, or e-cigarette vapours has been associated with increased chances of exacerbations and lack of clinical control of asthma. Effects of pre- or postnatal tobacco smoke constitute one of the most important risk factors for childhood asthma, leading to alterations in lung development, even in utero, and in immunological and epigenetic responses that favor asthma [27, 28].

Tobacco smoke, now well known, is a mixture of compounds, including carbon and nitrogen oxides, particulate matter, nitrosamines, polycyclic aromatic hydrocarbons, carbonyls, and numerous other chemicals, many of which are known toxicants that can induce inflammation and altered immune responses. Among these compounds, nicotine and its metabolites are the most responsible for chemical dependence and deleterious effects on the

lungs, such as intense inflammatory reactions, allergic sensitization and changes in lung function [29].

Negative health outcomes are not limited to indoor smoking but also include the continued elimination of tobacco compounds from people who smoke outside the home. In addition, residues from tobacco smoke, known as third-hand smoke, can persist for weeks to months in the home, adhering to surfaces and house dust after the smoke has evaporated. The residue is composed of chemicals that can react with other atmospheric pollutants, forming volatile toxic particles [30].

Nicotine metabolites, such as cotinine, have been used as an objective measure of passive exposure in epidemiological studies. Self-reported measurements of exposure to secondhand smoke did not show good specificity when compared to measurements of plasma cotinine. In fact, approximately 41% of children whose parents reported in the clinical history that they were not active smokers in the household had detectable levels of plasma cotinine, with mean plasma cotinine levels increasing as the number of household smokers increased [16].

On the other hand, the use of electronic cigarettes has been replacing the use of conventional cigarettes and has been increasingly used by adolescents. Recent findings suggest that e-cigarettes, also known as e- cigs, electronic nicotine delivery devices, e-vaporizers or vapes, can cause respiratory damage in a similar way to traditional cigarettes and still pose other risks to users and passive inhalants [31].

Vapes are devices that have a battery, an atomizer and a tank or cartridge to contain the e-liquid composed of propylene glycol and vegetable glycerin, in addition to several other compounds of common cigarettes, which when they decompose form carbonyl compounds with known inhalation toxicity and irritating properties to the respiratory epithelium. Other harmful

compounds are liquid flavourings, such as diacetyl (2,3-butanedione), which can cause irreversible lung disease [32].

Flavouring agents with potential respiratory hazards due to possible volatility and respiratory irritant properties are acetoin, camphor, and cyclohexanone (minty flavour), benzaldehyde (cherry or almond flavour), cinnamaldehyde (cinnamon flavour), cresol (leather or medicinal flavour), butyraldehyde (chocolate flavour) and isoamyl acetate (banana flavour) [33].

Although smoking cessation is the most appropriate strategy, this has not been shown to be an intervention, as it depends on the cooperation of the smoker's family members. Smoking outside the home may not be an effective mitigation strategy due to the residual risk of smoking [34]. It is important to advise caregivers to stop smoking and keep the home environment free of tobacco smoke, cigars or electronic vaporizers, as the health risks are serious and passive smoking has been associated with a worse clinical outcome of asthma in childhood and adolescence.

Particulate Matter (PM) Indoors

Particulate matter (PM) can be formed by solid or liquid particles that remain invisibly suspended in air, different from large particles, which can be visible with appropriate lighting, such as fog or dust. These particles can be organic chemical compounds, acids such as sulfates and nitrates, metals and even dust. PM is identified by its aerodynamic size or diameter: PM_{0.1} is < 0.1 µm in diameter, PM_{2.5} is < 2.5 µm, and PM₁₀ is < 10 µm in diameter, and these are commonly emitted from combustion sources [35].

Fine particles (PM_{2.5}) manage to reach the pulmonary alveoli, where they are captured by local cells and transported by the bloodstream, whereas finer particles (PM_{0.1}) pass through

the alveolar-capillary membrane and confer greater systemic toxicity. In many parts of the world, smoking, incense burning, candles and mosquito coils are the main sources of PM_{2.5} indoors, where poor ventilation in homes can lead to extremely high levels of indoor pollution and deterioration of the environment and lung function [36].

The burning of incense for religious ceremonies or to perfume the air at home, in addition to the burning of repellents to eliminate mosquitoes, generates toxic pollutants that have been associated with alveolar oxidative damage, respiratory diseases and even lung cancer [20].

Particles resulting from the combustion of fossils, especially from the combustion of biomass (coal) used in home cooking, contain many heavy metals on their surfaces, such as arsenic, lead, cadmium or compounds such as sulfuric acid or cyclic aromatic hydrocarbons, which can be captured during the combustion process and transported on the surface of finer particles (PM_{2.5}) to the pulmonary alveoli. Although many people still depend on biomass fuel for cooking and heating, public policies for environmental control remain limited. The use of firewood or coal for residential cooking and heating in poor and cold geographic regions is frequent, especially in low-income countries [7].

Natural gas is a popular fuel choice for home cooking. Among all gas appliances, stoves, cooktops and ovens in homes have their particularities because combustion byproducts are emitted directly into the domestic air, such as methane gas, formaldehyde (CH₂O), carbon oxide (CO) and nitrogen oxides (nitric oxide (NO) and nitrogen dioxide (NO₂)), and cause oxidative stress with inflammation, changes in lung function and a significant increase in Th2 profile pro-inflammatory cytokines [26].

Repercussions on the respiratory tract can be observed even in early but intense phases of exposure to these materials suspended in the air. PM can also lead to chronic local inflammation and even pulmonary fibrosis in prolonged exposures. When there is overload of

macrophage function and the cells of the respiratory epithelium are exposed, oxidative stress is triggered, and a cascade of inflammatory events, with the production of cytokines IL-25, IL-33, and TSLP, becomes evident [36].

Special consideration is also being given to microplastics (PMs), which have a diameter of less than 0.5 cm and can be found in the air and indoors. The main sources of PMs for indoor air can be identified in textile products (clothes, curtains, mattresses), toys, rubber materials, kitchen utensils (plates, cups, bowls, bottles), electrical cables, electronics, indoor paint and cleaning agents, with a higher concentration in bedrooms [37].

Inhalation is the main route of human exposure to microplastics, and their accumulation in the human airways can cause inflammatory and immune responses in the lung interstitium due to the cytotoxic effect of the particles. Oxidative stress with repercussions on lung function is the main result of respiratory epithelial damage [38].

Guidance for caregivers should emphasize the importance of having a ventilated home environment with windows, preferably in urban areas free of burning garbage or biomass close to housing, and clarifying the risks that cooking indoors can bring to children's lungs. Alternatives such as having charcoal stoves outside the home, in the open air, or in ventilated residential annexes can reduce exposure to particulate matter, especially in low-income populations [39].

Substances in Household Cleaning Products

There are a variety of cleaning products, and quantitative assessments of their presence in the air are challenging because these products are complex mixtures of chemicals that require different sampling methods and analytical measurements [40].

Chemicals that require the most attention in relation to respiratory effects in asthma are corrosive ones, such as strong acids and bases (including ammonia and hypochlorite) and quaternary ammonium compounds. Solvents, including glycols and glycol ethers, as well as propellants, which are generally weak lower airway irritants, can potentiate the effects on the respiratory epithelium, especially if they are mixed in the same cleaning product [41].

In Table 2, the chemical substances are presented according to their main molecular group, properties of action and risks of exacerbation or induction of asthma in people who may be exposed during household cleaning. We identified 24 substances that are more present in general cleaning products in spray or volatile form and that exert an irritating mechanism on the respiratory epithelium; three substances have the potential to sensitize asthma (benzalkonium chloride, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) and monoethanolamine); and six substances (salicylic acid, sodium benzoate, propylene glycol, glycerol, propylidinetrimethanol and bronopol) have little evidence as possible sensitizers in asthma [40, 42].

Table 2. Characteristics of chemical substances found in residential cleaning products

Chemical substances	main group	share ownership	effect on asthma
Citric acid	Calcium binders	irritating	Exacerbation
nitrilotriacetic acid	Calcium binders	irritating	Exacerbation
Ethylenediamine acid tetraacetic acid (EDTA)	Calcium binders	irritating and sensitizing	Exacerbation and Induction
hypochlorite/sodium	chlorine substances	irritating	Exacerbation
Benzalkonium chloride	chlorine substances	irritating and sensitizing	Exacerbation and Induction
Monoethanolamine	amines	irritating and sensitizing	Exacerbation and Induction
Diethylene glycolamine	amines	irritating	Exacerbation
Alkyldimethyl amino oxide	amines	irritating	Exacerbation
Methylisothiazolinone	Isothiazolinones	irritating	Exacerbation

Benzisothiazolinone	Isothiazolinones	irritating	Exacerbation
Chlormethylisothiazolinone	Isothiazolinones	irritating	Exacerbation
P- Sodium cumenesulfonate	sulfonates and sulfamic acid	irritating	Exacerbation
Carmoisine	sulfonates and sulfamic acid	irritating	Exacerbation
sulfamic acid	sulfonates and sulfamic acid	irritating	Exacerbation
Salicylic acid	Salicylic acid and the like	Irritating and sensitizing (?)	Exacerbation and Induction (?)
sodium benzoate	Salicylic acid and the like	Irritating and sensitizing (?)	Exacerbation and Induction (?)
propylene glycol	Aliphatic alcohols and acids	Irritating and sensitizing (?)	Exacerbation and Induction (?)
Glycerol	Aliphatic alcohols and acids	Irritating and sensitizing (?)	Exacerbation and Induction (?)
propylidinetrimethanol	Aliphatic alcohols and acids	Irritating and sensitizing (?)	Exacerbation and Induction (?)
Lactic acid	Aliphatic alcohols and acids	irritating	Exacerbation
malate disodium	Aliphatic alcohols and acids	irritating	Exacerbation
Bronopol	Substances with no defined group	Irritating and sensitizing (?)	Exacerbation and Induction (?)
morpholine	Substances with no defined group	irritating	Exacerbation
Benzilic alcohol	Substances with no defined group	irritating	Exacerbation

(?) Little evidence as possible sensitizers or inducers of asthma.

Source: Adapted from the study by Hadrup et al. [40].

More than 95% of volatile household cleaners contain chemicals that can irritate the respiratory epithelium. For example, sanitizers, considered disinfectants and degreasers, may contain citric acid, nitrilotriacetic acid, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA),

benzalkonium chloride, monoethanolamine, diethylene glycolamine, alkyl dimethyl amine oxide, methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, chlormethylisothiazolinone, sodium benzoate, propylene glycol, glycerol, propylidinetrimethanol, lactic acid, malate disodium and salicylic acid. Liquid waxes for polishing furniture and floors may contain bronopol and morpholine. Cleaning products that give off fragrance may contain benzyl alcohol. Descalers may contain sulfamic acid, and disinfectants and bleaches may contain sodium hypochlorite, sodium p-cumenesulfonate, and carmoisine [40].

Guidance on avoiding the use of cleaning products or spray preparations containing mainly benzalkonium chloride and EDTA is important to prevent the induction or worsening of asthma, especially for patients who are under the care of a guardian and are vulnerable to dynamic cleaning in the residential environment. If the use of these spray preparations is not prohibitive, guidance can be given on keeping children with asthma away from home during the cleaning period and on the use of a mask by the caregiver. The recommendation for caregivers is that these products be replaced or that the limitations of using these substances, especially in sprays, in closed environments be informed [43].

Fluorinated hydrocarbons

Chlorofluorocarbons (CFCs) and hydrochlorofluorocarbons (HCFCs), known as freons, were used as refrigerants until the early 2000s. Due to their ozone-depleting properties, freons have increasingly been replaced by chlorine-free refrigerants such as fluorinated hydrocarbons [44].

Fluorinated hydrocarbons, which can thermally degrade to toxic hydrofluoric acid, are widely used as cooling agents in air conditioning systems and refrigerators and as propellants in some medical aerosols. When fluorinated hydrocarbons are used during combustion, thermal

degradation can lead to the formation of hydrofluoric acid, which is a known causative agent of irritant-induced asthma. Therefore, combustion sources, such as fireplaces, can be a risk for those using air conditioning in closed rooms and in confined residential environments [22].

Hydrofluoric acid is associated with chemical pneumonitis, especially after exposure indoors, resulting from the combustion of fluorinated hydrocarbons, causing respiratory symptoms and changes in lung function after months of exposure. Guidance for caregivers, as providers of home security and well-being, should emphasize the risks of using fireplaces and heaters indoors, especially in bedrooms. In addition to the risks of inhaling particulate matter, the products of combustion and thermal degradation lead to the formation of substances that irritate the respiratory epithelium with a potential risk of exacerbating asthma [45].

Fragrances and the Respiratory Tract

Although most of the substances used to generate the fragrance of perfumes are benign, a minority have the potential to cause adverse health effects, notably allergic contact dermatitis resulting from skin sensitization to compounds such as isoeugenol or eugenol. As a result, industry guidelines, as well as comprehensive trade bodies, of which perhaps the most important is the International Fragrance Association (IFRA), have banned certain materials and strictly limited the use of others in their products [46].

In a recent review, Basketter et al. [47] concluded that mechanisms of allergic sensitization with the use of fragrances seem highly unlikely to occur in the respiratory epithelium. Although some sensory/psychosomatic effects are possible, adverse effects to the respiratory tract resulting from fragrance inhalation are uncommon and minimal, with low irritating characteristics, which highlight the need for methodologically rigorous studies supported by the Bradford Hill causality criteria based on the biological plausibility of the

reaction of the indicated substance. Preferably, guidelines for caregivers are related to the excess of these products in closed environments, which should be avoided, especially those containing strong fragrances [47].

Volatile Pool Compounds

The need for entertainment space at home has become urgent in recent years, both due to the current behaviour of society and the safety and comfort that are generated. The presence of a swimming pool in a residential environment or even its use in leisure environments are reasons for constant concern by caregivers of children who suffer from allergic respiratory processes [48].

Regular physical activity among people with controlled asthma is recommended, as it improves general health and physical resistance, as well as improves parameters of cardiopulmonary capacity, although it is known that increased physical activity can cause exertional bronchial spasm and exacerbation of bronchial asthma in some partially controlled patients [49].

During swimming, bronchial ventilation can increase by 20 to 30 times, which can lead to a change in breathing pattern from nasal to mixed (nasal and pulmonary). Hyperventilation and cold air can induce bronchial spasm through water loss and increased osmolarity in bronchial tissues, which, in turn, trigger the release of cellular inflammatory mediators, histamine, prostaglandin, and leukotrienes. In addition, increased bronchial ventilation promotes the penetration of air pollutants, allergens and other nearby irritants. Despite this, swimming is associated with a lower intensity of postexercise bronchial spasm than running or other sports with the same intensity [50].

The most commonly used method of disinfecting swimming pools is the addition of chlorine; however, the reactivity of chlorine to compounds present in the body of a swimmer, such as the epidermis, urine, sweat, and remains of impurities, results in the formation of a wide range of disinfection byproducts (DBPs), such as monochloramines, dichloramines, trichloramines, trihalogenomethanes, and haloacetic acid, some of which are known to be associated with adverse effects on the respiratory epithelium. Among the DBPs formed in swimming pools, among which more than 10 volatile compounds can be found, is trichloramine (NCl₃). NCl₃ is formed as a byproduct of disinfection in chlorinated pools and can be found in liquid and gaseous phases [51].

In a Cochrane systematic review, the authors collected data from randomized clinical trials (RCTs) and quasi-RCTs among children and adolescents comparing swimming with other physical activities and concluded that there was no evidence that swimming caused adverse effects in asthma control among young people under 18 years of age with stable asthma of any severity. In a more recent meta-analysis using RCTs, quasi-experimental studies and intervention studies on disinfection products for swimming pools, the authors concluded that swimming did not result in adverse effects; in contrast, swimming resulted in a reduction in bronchial hyperreactivity and exercise-induced bronchospasm [52].

Due to the growing number of publications on the risks of DBPs in the respiratory tract of home recreational swimmers, there is a need for comparative studies between pool chlorine and other disinfectants considered alternatives, such as ozone, ultraviolet radiation, bromine and salt, in addition to silver and copper ions. The most suitable microbiological and chemical method is the ozonation of water; however, due to its high cost, this method is rarely used. In the case of using pools with chlorinated water, the guidance to caregivers is that patients with controlled asthma should practice all sports, including swimming. It is important that the pool

has air circulation and is installed in an open environment to facilitate the dispersion of compounds suspended in the air [53].

Exposure of Pesticides at Home

Pesticides are identified as chemical products that can be presented in different formulations and concentrations to be used in different environments: family farming, domestic use, animal sanitary baths and vector control. Situations of exposure vulnerability to these products can include improper disposal of containers, storage in internal rooms of the house, inadequate agricultural practices and lack of awareness of the potential dangers of these products, promoting a greater risk of harmful effects on the environment and childhood health. The concern with children's exposure to pesticides is related to their toxic properties and the special vulnerability to exposure, which can occur from the prenatal period to older ages [54].

There are a wide variety of chemicals (more than 9000 globally) present in different formulations and concentrations. The classification of pesticides can correspond to their assignment, for example, insecticides, herbicides, fungicides, disinfectants, repellents and rodenticides. Another practical approach is to classify according to recommendations for use, for example, products for gardening, vector control, veterinary (animal baths) and agricultural [18].

In general, children constitute a special exposure group that can occur through multiple routes (transplacental, inhalation, skin and ingestion) simultaneously or sequentially during life. Inhalation of toxic substances occurs through breathable particles or aerosols that are spread by direct application of the product at home or through residual volatile vapours from pesticides applied adjacent to the home [55].

Rural households are in an even more dangerous scenario because children can inhale pesticides that are sprayed on freshly treated crops in the home area or have these products stored indoors. Some pesticides are well known and are part of the products that can be inhaled, including acaricides (carbamates, nitrophenol derivatives, organochlorine compounds, organophosphate compounds), fungicides (dinitrophenols, thiocarbamates and dithiocarbamates, sulfur), herbicides (anilides, sulfonylureas, paraquat), insecticides (carbofuran, malathion, cypermethrin), rodenticides (warfarin) and repellents (diethyltoluamide). All these pesticides have a common characteristic; when applied, they become volatile and can trigger an intense irritative process in the respiratory epithelium, and some even cause pulmonary fibrosis, such as paraquat [54, 56].

Health professionals who assist patients, who come mainly from rural areas, must be careful to take a good clinical history and identify the pesticides that can cause clinical worsening of asthma. Once factors that facilitate the child's exposure to these products have been identified, their caregivers need to be instructed to avoid handling and using them at home. Alternatives to the use of natural products should be encouraged to replace these pesticides [56].

REFLECTIONS ON THE ROLE OF THE CAREGIVER IN INTEGRATION WITH ASTHMA PATIENT HEALTH MAINTENANCE

One of the main effective actions in asthma management is to avoid exposure to environmental allergens, pollutants and inhaled irritants. In the paediatric population, asthma reflects some singularities, since children and adolescents are passive agents and the greatest demand for maintaining adequate environmental control falls on caregivers [1].

Although there is no description in the literature on the caregiver's sense of coherence and environmental control in asthma, this article presented a new look at an old problem, now guided by the salutogenic perspective: promoting a healthy home environment, with reduction and prevention of exposure to pollutants and inhaled irritants, will have positive repercussions on the clinical control of asthma.

Previous studies have shown that a high sense of coherence is related to better health outcomes, and this has been observed in the care of diabetic patients, those with neurological diseases, autoimmune diseases, and neoplastic diseases, in oral health care and even during the COVID-19 pandemic [57-61]. SOC, a construct of Antonovsky's salutogenic theory, is a personal orientation for identifying, coping with and solving problems, which has become a fundamental concept in public health, particularly for health promotion [62].

Antonovsky's inspiration for researching this phenomenon came when he studied climacteric women who had lived in concentration camps during World War II, finding that some of them maintained good physical and mental health. For the creator of salutogenic theory, SOC had a direct effect on people's health status, acting in such a way as to stimulate behavioural patterns that promoted health benefits. SOC is related to the ability to perceive one's own body and the environment that surrounds it and determining whether the situation to which the individual is exposed is dangerous, safe or pleasant [10].

The formation of the SOC is a continuum developed in childhood, built through the interactions of the social and family environment, and formed at approximately 30 years of life, and it can be extended to more advanced ages. It is believed that the SOC is an individual resource that can influence health behaviours in the search for better clinical control, especially of chronic diseases [11].

From the perspective of clinical asthma control, a high SOC may promote changes in household exposure. Not only will aeroallergens be identified and avoided, but pollutants and

inhaled irritants will be removed from the environment, especially from children and adolescents with asthma. Caregivers of patients with asthma will be the modifiers of the home environment, making the living space adequate to prevent asthma exacerbations. Figure 3 illustrates, in addition to environmental allergens, the main products and irritants that can affect the health of individuals with asthma and the role of protection and promotion of asthma control from the salutogenic perspective of a caregiver [12].

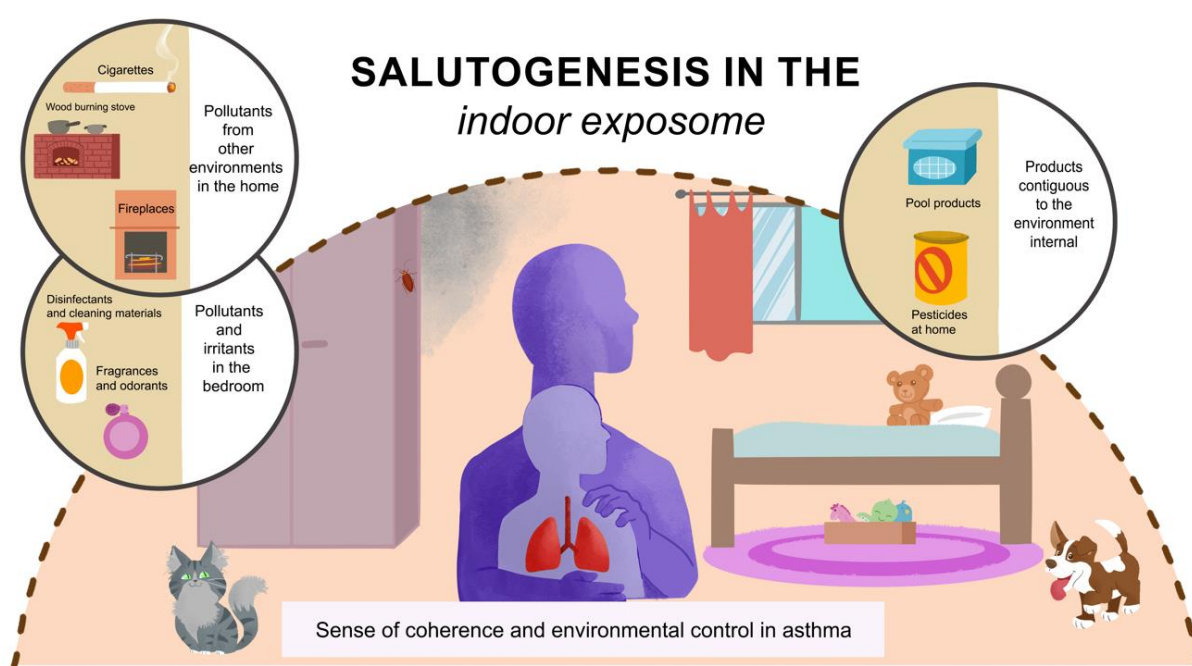


Figure 3. Home scenario with possible allergens, pollutants and harmful inhalation irritants for the child with asthma, highlighting the role of the caregiver, under the salutogenic perspective.

FINAL CONSIDERATIONS AND CONCLUSIONS

As part of the development of strategies regarding environmental control measures, a history of the home environment should be obtained to assess the main exposures to which the

patient with asthma is subject. Environmental control approaches should be evidence based and aimed at reducing these exposures as an important part of asthma management [1].

Personalized and multifaceted environmental interventions, particularly in the home environment, are endorsed by international guidelines and may be similar in terms of effectiveness to control medications. Environmental control measures for total removal of the source (eradication of the allergen or inhaled irritant), mitigation strategies (reduction of the amount of these substances in the air) and source control (control in the production of inhaled pollutants) have been described and advocated by the main asthma guidelines, such as the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) and the Global Initiative for Asthma (GINA) [63].

One of the limitations of current knowledge is that many other substances in the future may be identified as related to exacerbations and clinical worsening of asthma and have not yet been analysed in studies with adequate methodology, as the topic is broadly addressed.

Environmental control recommendations, therefore, include prior knowledge of the most common pollutants and inhaled irritants that can be found at home; guidance and education for caregivers of children and adolescents with asthma on how to reduce exposure; adaptation of environmental control measures according to the patient's socioeconomic conditions and the participation of public health policies in the commercialization of products that are known to be harmful to health, in particular to the respiratory epithelium.

Studies that investigate the relationship between the caregiver's SOC and clinical control of asthma, focusing on home environmental control, are important and necessary so that intervention measures can be effectively adopted for the adequate management of asthma in the paediatric population.

REFERENCES

1. Martin J, Townshend J, Brodlie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6:e001277.
2. Hurst JH, Zhao C, Hostetler HP, Gorveh MG, Lang JE, Goldstein BA. Environmental and clinical data utility in pediatric asthma exacerbation risk prediction models. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22:108.
3. Altman MC, Calatroni A, Ramratnam S, Jackson DJ, Presnell S, Rosasco MG, et al. Endotype of allergic asthma with airway obstruction in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:1198-209.
4. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391:783-800.
5. Sozener ZC, Ozturk BO, Cerci P, Turk M, Akin BG, Akdis M, et al. Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 2022;77:1418-49.
6. Cockcroft D. Environmental causes of asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39:12-8.
7. Rosário Filho NA, Urrutia-Pereira M, D'Amato G, Cecchi L, Ansotegui IJ, Galán C, et al. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100499.
8. Subramanian A, Khatri SB. The exposome and asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40:107-23.
9. Busse WW, Kraft M. Current unmet needs and potential solutions to uncontrolled asthma. *Eur Respir Rev*. 2022;31:210176.
10. d'Alessio PA. Salutogenesis and beyond. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12783.
11. Mittelmark M, Sagy S, Eriksson M, Bauer G, Pelikan J, Lindström B. The international handbook of salutogenesis. 2016.

12. Bhattacharya S, Pradhan KB, Bashar MA. Salutogenesis: a bona fide guide towards health preservation. *J Fam Med Prim Care*. 2020;6:169-70.
13. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1854-69.
14. Custovic A, de Moira AP, Murray CS, Simpson A. Environmental influences on childhood asthma: allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34:1-19.
15. Raju S, Siddharthan T, McCormack MC. Indoor air pollution and respiratory health. *Clin Chest Med*. 2020;41:825-43.
16. Neophytou AM, Oh SS, White MJ, Mak ACY, Hu D, Huntsman S, et al. Secondhand smoke exposure and asthma outcomes among African-American and Latino children with asthma. *Thorax*. 2018;73:1041-8.
17. Sugier PE, Sarnowski C, Granell R, Laprise C, Ege MJ, Margaritte-Jeannin P, et al. Genome-wide interaction study of early-life smoking exposure on time-to-asthma onset in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:1342-51.
18. Pascale A, Laborde A. Impact of pesticide exposure in childhood. *Rev Environ Health*. 2020;35:221-7.
19. He Z, Wu H, Zhang S, Lin Y, Li R, Xie L, et al. The association between secondhand smoke and childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:2518-31.
20. Niu X, Jones T, Bérubé K, Chuang H-C, Sun J, Ho KF. The oxidative capacity of indoor source combustion derived particulate matter and resulting respiratory toxicity. *Sci Total Environ*. 2021;767:144391.

21. Weinmann T, Forster F, von Mutius E, Vogelberg C, Genuneit J, Windstetter D, et al. Association between occupational exposure to disinfectants and asthma in young adults working in cleaning or health services. *J Occup Environ Med.* 2019;61:754-9.
22. Lindström I, Ryhänen AM, Jungewelter S, Suojalehto H, Suuronen K. Asthma onset after exposure to fluorinated hydrocarbons in the presence of combustion. *Am J Ind Med.* 2020;63:1054-8.
23. Saijo Y, Yoshioka E, Sato Y, Azuma H, Tanahashi Y, Ito Y, et al. Relations of mold, stove, and fragrance products on childhood wheezing and asthma: a prospective cohort study from the Japan Environment and Children's Study. *Indoor Air.* 2021;32:1-9.
24. Kanikowska A, Napiórkowska-Baran K, Graczyk M, Kucharski M. Influence of chlorinated water on the development of allergic diseases – an overview. *Ann Agric Environ Med.* 2018;25:651-5.
25. Hwang SH, Park WM. Indoor air concentrations of carbon dioxide (CO₂), nitrogen dioxide (NO₂), and ozone (O₃) in multiple healthcare facilities. *Environ Geochem Health.* 2019;42:1487-96.
26. Lebel ED, Finnegan CJ, Ouyang Z, Jackson RB. Methane and NO_x emissions from natural gas stoves, cooktops, and ovens in residential homes. *Environ Sci Technol.* 2022;56:2529-39.
27. Butz AM, Tsoukleris M, Bollinger ME, Jassal M, Bellin MH, Kub J, et al. Association between second hand smoke (SHS) exposure and caregiver stress in children with poorly controlled asthma. *J Asthma.* 2018;56:915-26.
28. Johansson E, Martin LJ, He H, Chen X, Weirauch MT, Kroner JW, et al. Second-hand smoke and NFE2L2 genotype interaction increases paediatric asthma risk and severity. *Clin Exp Allergy.* 2021;51:801-10.

29. Merianos AL, Jandarov RA, Gordon JS, Lyons MS, Mahabee-Gittens EM. Child tobacco smoke exposure and healthcare resource utilization patterns. *Pediatr Res.* 2020;88:571-9.
30. Shen M, Li Y, Song B, Zhou C, Gong J, Zeng G. Smoked cigarette butts: unignorable source for environmental microplastic fibers. *Sci Total Environ.* 2021;791:148384.
31. Clapp PW, Jaspers I. Electronic cigarettes: their constituents and potential links to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:79.
32. Ratajczak A, Feleszko W, Smith DM, Goniewicz M. How close are we to definitively identifying the respiratory health effects of e-cigarettes? *Expert Rev Respir Med.* 2018;12:549-56.
33. Carson JL, Zhou L, Brighton L, Mills KH, Zhou H, Jaspers I, et al. Temporal structure/function variation in cultured differentiated human nasal epithelium associated with acute single exposure to tobacco smoke or E-cigarette vapor. *Inhal Toxicol.* 2017;29:137-44.
34. Gakkhar A, Mehendale A, Mehendale S. Tobacco cessation intervention for young people. *Healers.* 2022;14:1-7.
35. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med.* 2019;381:705-15.
36. De Grove KC, Provoost S, Brusselle GG, Joos GF, Maes T. Insights in particulate matter-induced allergic airway inflammation: focus on the epithelium. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:773-86.
37. Ageel HK, Harrad S, Abdallah MA-E. Occurrence, human exposure, and risk of microplastics in the indoor environment. *Environ Sci Process Impacts.* 2022;24:17-31.

38. Hussain S, Parker S, Edwards K, Finch J, Jeanjean A, Leigh R, et al. Effects of indoor particulate matter exposure on daily asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:375-80.e3.
39. Wu J, Zhong T, Zhu Y, Ge D, Lin X, Li Q. Effects of particulate matter (PM) on childhood asthma exacerbation and control in Xiamen, China. *BMC Pediatr.* 2019;19:194.
40. Hadrup N, Frederiksen M, Wedeby EB, Nikolov NG, Carøe TK, Sørli JB, et al. Asthma-inducing potential of 28 substances in spray cleaning products—assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review. *J Appl Toxicol.* 2021;42:130-53.
41. Vizcaya D, Mirabelli MC, Gimeno D, Antó J-M, Delclos GL, Rivera M, et al. Cleaning products and short-term respiratory effects among female cleaners with asthma. *Occup Environ Med.* 2015;72:757-63.
42. Clausen PA, Frederiksen M, Sejbæk CS, Sørli JB, Hougaard KS, Frydendall KB, et al. Chemicals inhaled from spray cleaning and disinfection products and their respiratory effects. A comprehensive review. *Int J Hyg Environ Health.* 2020;229:113592.
43. Abrams EM. Cleaning products and asthma risk: a potentially important public health concern. *Can Med Assoc J.* 2020;192:E164-5.
44. Lawal AT. Polycyclic aromatic hydrocarbons. A review. *Cogent Environ Sci.* 2017;3:1339841.
45. Lee YJ, Jeong IB. Chemical pneumonitis by prolonged hydrogen fluoride inhalation. *Respir Med Case Rep.* 2021;32:101338.
46. Santana FPR, da Silva RC, Ponci V, Pinheiro AJMCR, Olivo CR, Caperuto LC, et al. Dehydrodieugenol improved lung inflammation in an asthma model by inhibiting the STAT3/SOCS3 and MAPK pathways. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114175.

47. Basketter DA, Huggard J, Kimber I. Fragrance inhalation and adverse health effects: the question of causation. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;104:151-6.
48. Andersson M, Backman H, Nordberg G, Hagenbjörk A, Hedman L, Eriksson K, et al. Early life swimming pool exposure and asthma onset in children – a case-control study. *Environ Health*. 2018;17:34.
49. Beggs S, Foong YC, Le HCT, Noor D, Wood-Baker R, Walters JAE. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; doi:10.1002/14651858.cd009607.pub2.
50. Seys SF, Feyen L, Keirsbilck S, Adams E, Dupont LJ, Nemery B. An outbreak of swimming-pool related respiratory symptoms: an elusive source of trichloramine in a municipal indoor swimming pool. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218:386-91.
51. Wu T, Földes T, Lee LT, Wagner DN, Jiang J, Tasoglou A, et al. Real-time measurements of gas-phase trichloramine (NCl₃) in an indoor aquatic center. *Environ Sci Technol*. 2021;55:8097-107.
52. Ramachandran HJ, Jiang Y, Shan CH, Tam WWS, Wang W. A systematic review and meta-analysis on the effectiveness of swimming on lung function and asthma control in children with asthma. *Int J Nurs Stud*. 2021;120:103953.
53. Päivinen M, Keskinen K, Putus T, Kujala UM, Kalliokoski P, Tikkanen HO. Asthma, allergies and respiratory symptoms in different activity groups of swimmers exercising in swimming halls. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2021;13:119.
54. de Barros Rodrigues M, de Carvalho DS, Chong-Silva DC, Urrutia-Pereira M, de Albuquerque GSC, Cieslak F, et al. Association between exposure to pesticides and allergic diseases in children and adolescents: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2022;98:551-64.

55. Islam JY, Hoppin J, Mora AM, Soto-Martinez ME, Gamboa LC, Castañeda JEP, et al. Respiratory and allergic outcomes among 5-year-old children exposed to pesticides. *Thorax*. 2023;78:41-9.
56. Fishwick D, Harding A-H, Chen Y, Pearce N, Frost G. Asthma in pesticide users: an update from the Great Britain Prospective Investigation of Pesticide Applicators' Health (PIPAH) cohort study. *Occup Environ Med*. 2022; doi:10.1136/oemed-2021-107486.
57. Hourzad A, Pouladi S, Ostovar A, Ravanipour M. The effects of an empowering self-management model on self-efficacy and sense of coherence among retired elderly with chronic diseases: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2215-24.
58. Bargehr B, von Weikersthal LF, Junghans C, Zomorodbakhsch B, Stoll C, Prott FJ, et al. Sense of coherence and its context with demographics, psychological aspects, lifestyle, complementary and alternative medicine and lay aetiology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023; doi:10.1007/s00432-023-04760-9.
59. Dymecka J, Gerymski R, Tataruch R, Bidzan M. Sense of coherence and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis: the role of physical and neurological disability. *J Clin Med*. 2022;11:1716.
60. Polhuis KCMM, Vaandrager L, Koelen MA, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Effects of a salutogenic healthy eating program in type 2 diabetes (the SALUD study): protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2023;12:e40490.
61. Tóth ÁL, Kívés Z, Szovák E, Kresák R, Jeges S, Kertai B, et al. Sense of coherence and self-rated aggression of adolescents during the first wave of the COVID-19 pandemic, with a focus on the effects of animal assisted activities. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20:769.

62. Drageset S, Ellingsen S, Haugan G. Salutogenic nursing home care: antonovsky's salutogenic health theory as a guide to wellbeing. *Health Promot Int.* 2023;38:1-11.
63. Kader R, Kennedy K, Portnoy JM. Indoor environmental interventions and their effect on asthma outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18:17.

Anexo A - STROBE Statement - Checklist of items

STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of case-control studies

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	07
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	08
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	18
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	21
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	58
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	59
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	61
		(b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	59
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	62
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	63
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	74
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	59
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	61
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	74
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	74
		(c) Explain how missing data were addressed	75
		(d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	75
		(e) Describe any sensitivity analyses	75

Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	75
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	75
		(c) Consider use of a flow diagram	75
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	79
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	85
Outcome data	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	85
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	91
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	117
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	91
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	89
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	92
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	102
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	92 a 103
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	104
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	76

*Give information separately for cases and controls.

Anexo B

c-ACT Teste de Controle da Asma em Crianças

C-ACT – Teste de controle da asma para Crianças de 4 a 11 anos

PERGUNTAS APLICADAS AS CRIANÇAS

1) Como está sua asma hoje?

			
(0) Muito Ruim	(1) Ruim	(2) Boa	(3) Muito Boa

2) Sua asma se torna um problema, quando você corre, faz exercícios, ou pratica algum esporte?

			
(0) É um grande problema e eu não consigo fazer o que eu quero	(1) É um grande problema e eu não gosto	(2) É um pequeno problema, mas tudo bem	(3) Não é problema

3) Você tosse por causa de sua asma?

			
(0) Sim, o tempo todo	(1) Sim, na maioria das vezes	(2) Sim, mas algumas vezes	(3) Não, nunca

4) Você acorda a noite por causa da sua asma?

			
(0) Sim, o tempo todo	(1) Sim, na maioria das vezes	(2) Sim, mas algumas vezes	(3) Não, nunca

PERGUNTAS APLICADAS AOS PAIS/CUIDADORES

- 5) Nas últimas 4 semanas, quantas vezes seu filho teve sintomas de asma durante o dia?

(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)
Nenhum dia	De 1 a 3 dias	De 4 a 10 dias	De 11 a 18 dias	De 19 a 24 dias	Todos os dias

- 6) Nas últimas 4 semanas, quantas vezes seu filho apresentou chiado no peito por causa da asma?

(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)
Nenhum dia	De 1 a 3 dias	De 4 a 10 dias	De 11 a 18 dias	De 19 a 24 dias	Todos os dias

- 7) Nas últimas 4 semanas, quantas vezes seu filho acordou durante a noite por causa da asma?

(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)
Nenhum dia	De 1 a 3 dias	De 4 a 10 dias	De 11 a 18 dias	De 19 a 24 dias	Todos os dias

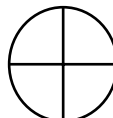
LEGENDA:

0 a 19 pontos	Não controlada
20 a 27 pontos	Controlada

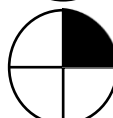
Anexo C - Escala de Stress Infantil (ESI)

Instruções: você encontrará nas questões abaixo coisas que as crianças podem ter ou sentir. Você deverá mostrar o quanto acontece com você o que está descrito em cada questão, pintando os desenhos assim:

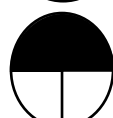
Se NUNCA acontece, deixe em branco:



Se acontece UM POUCO, pinte uma parte:



Se acontece ÀS VEZES, pinte duas partes:



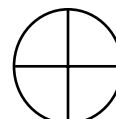
Se acontece QUASE SEMPRE, pinte três partes:



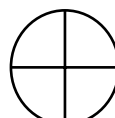
Se SEMPRE acontece, pinte todas as partes:



1. Estou o tempo todo me mexendo e fazendo coisas diferentes



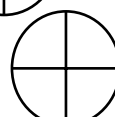
2. Demoro para conseguir usar o banheiro



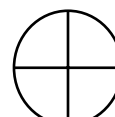
3. Tenho dificuldade de prestar atenção



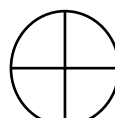
4. Eu me sinto assustado na hora de dormir



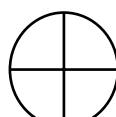
5. Fico preocupado com coisas ruins que podem acontecer

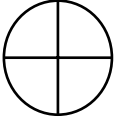
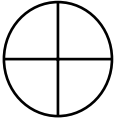
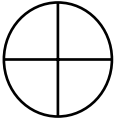
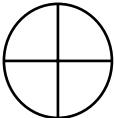
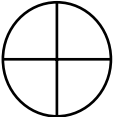
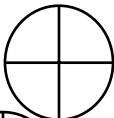
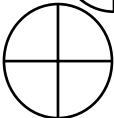
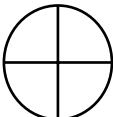
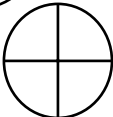
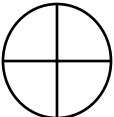
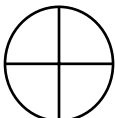
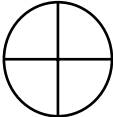
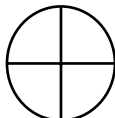
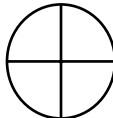
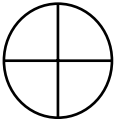
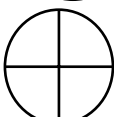
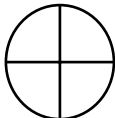


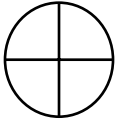
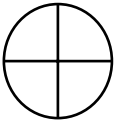
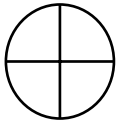
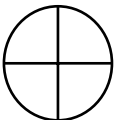
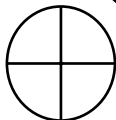
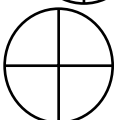
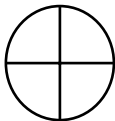
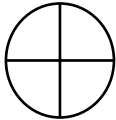
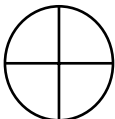
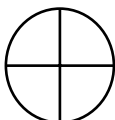
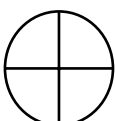
6. Raspo um dente no outro fazendo barulho



7. Fico nervoso com tudo



8. Sinto aflição por dentro 
9. Tenho ficado tímido e envergonhado 
10. Eu me sinto triste 
11. Minhas mãos ficam suadas 
12. Tenho diarreia 
13. Sinto que tenho pouca energia para fazer as coisas 
14. De repente passei a não gostar mais de estudar 
15. Tenho vontade de chorar 
16. Quando fico nervoso, gaguejo 
17. Quando fico nervoso, fico com vontade de vomitar 
18. Meu coração bate depressa mesmo quando não corro ou pulo 
19. Minhas pernas e braços doem 
20. Tenho vontade de bater nos colegas, sem razão 
21. Quando fico nervoso durante o dia, molho a cama a noite 
22. Tenho vontade de sumir da vida 
23. Tenho dificuldade para respirar 
24. Tenho dor de barriga 

25. Penso que sou feio, ruim, que não consigo aprender as coisas 
26. Tenho medo 
27. Tenho comido demais 
28. Não tenho vontade de fazer as coisas 
29. Tenho andado muito esquecido 
30. Tenho dificuldade de dormir 
31. Não tenho fome 
32. Brigo com a minha família em casa 
33. Estou sempre resfriado, com dor de garganta 
34. Sinto muito sono 
35. Não tenho vontade nenhuma de me arrumar. 

PONTUAÇÃO DAS REAÇÕES DE ACORDO COM OS ITENS DO ESI:

Reações Físicas		Reações Psicológicas		Reações Psicológicas c/ componente depressivo		Reações Psicofisiológicas	
Itens	Pontuação	Itens	Pontuação	Itens	Pontuação	Itens	Pontuação
2		4		13		1	
6		5		14		3	
12		7		20		9	
15		8		22		16	
17		10		25		18	
19		11		28		23	
21		26		29		27	
24		30		32		33	
34		31		35			
Total							

Anexo D - Questionário Senso de Coerência (SOC)

Questionário Senso de Coerência (SOC-13)

FORMULÁRIO SOC MATERNO (aplicar somente para as mães/responsáveis)	
INSTRUÇÕES SOBRE O QUESTIONÁRIO: Aqui estão 13 perguntas sobre vários aspectos da sua vida. Cada pergunta tem cinco respostas possíveis. Considerar apenas uma única resposta em cada pergunta.	
Leitura obrigatória para a mãe: As perguntas a seguir são muito importantes, pois falam de você, MAMÃE, suas ideias e sentimentos, o que é muito importante neste estudo.	
01.	Aquilo que você faz no dia a dia é: (1) Um enorme sofrimento e aborrecimento (2) Um sofrimento e aborrecimento (3) Nem sofrimento nem aborrecimento (4) Um prazer e satisfação (5) Um enorme prazer e satisfação
02.	Até hoje sua vida tem sido como: (0) Sem nenhum desejo, sonho (1) Com poucos desejos, sonhos (2) Com alguns desejos, sonhos (4) Com muitos desejos, sonhos (5) Repleta de desejos, sonhos
03.	Você tem interesse pelo que passa ao seu redor? (0) Nunca (1) Poucas vezes (2) Algumas vezes (4) Muitas vezes (5) Sempre
04.	Você acha que é tratada com injustiça? (PONTUAÇÃO INVERSA) (1) Nunca (2) Poucas vezes (3) Algumas vezes (4) Muitas vezes (5) Sempre
05.	Você tem ideia e sentimentos confusos? (PONTUAÇÃO INVERSA) (1) Nunca (2) Poucas vezes (3) Algumas vezes (4) Muitas vezes (5) Sempre
06.	Você acha que o que você faz na sua vida têm pouco sentido? (PONTUAÇÃO INVERSA) (1) Nunca (2) Poucas vezes (3) Algumas vezes (4) Muitas vezes (5) Sempre
07.	Já lhe aconteceu de você ficar desapontada com pessoas em quem você confiava? (1) Nunca (2) Poucas vezes (3) Algumas vezes (4) Muitas vezes (5) Sempre

08.	Com que frequência você tem sentimentos que gostaria de não ter? (PONTUAÇÃO INVERSA) (1) Nunca (4) Muitas vezes (2) Poucas vezes (5) Sempre (3) Algumas vezes
09.	Você tem dúvida se pode controlar seus sentimentos? (1) Nunca (4) Muitas vezes (2) Poucas vezes (5) Sempre (3) Algumas vezes
10	Já lhe aconteceu de ficar surpreendida com o comportamento de pessoas que você achava que conhecia bem? (1) Nunca (4) Muitas vezes (2) Poucas vezes (5) Sempre (3) Algumas vezes
11.	Em algumas situações as pessoas se sentem fracassadas. Você já se sentiu fracassada? (1) Nunca (4) Muitas vezes (2) Poucas vezes (5) Sempre (3) Algumas vezes
12.	Com que frequência você sente que está em uma situação pouco comum, sem saber o que fazer? (PONTUAÇÃO INVERSA) (1) Nunca (4) Muitas vezes (2) Poucas vezes (5) Sempre (3) Algumas vezes
13.	Às vezes acontecem coisas na vida da gente que depois achamos que não demos a devida importância. Quando alguma coisa acontece na sua vida, você acaba achando que deu importância? (0) Totalmente errada (4) Correta (1) Errada (5) Totalmente correta (2) Nem correta nem errada

Anexo E - Escore da Técnica Inalatória dos Dispositivos

Inalador Pressurizado:

ESCORE DA TÉCNICA DO INALADOR PRESSURIZADO (IP)			
Nome do paciente _____ RG _____ Data _____			
Coloque a mão no tórax do paciente			
Solicite que ele faça uma inspiração e depois uma expiração profunda			
Use esta observação na avaliação do critério profundidade			
	Critérios	Pontos	
Agitação (2 ou mais vezes)	Não	0	
	Sim	1	
	Erros	Não agitar	-4
		Retirar tambor/canister do aplicador	-1
Posições	Errada	0	
	Certa	1	
	Erros	Retirar o espaçador	-4
Expiração (antes: inspirar profundamente e depois expirar profundamente)	Sim	1	
	Não	0	
	Erro	Expirar dentro do espaçador	-2
Modo de Uso	Dentro da boca, sem o espaçador	0	
	Fora da boca, sem o espaçador	1	
	Dentro da boca, com espaçador	1	
	Fora da boca, com espaçador	0	
	Erros	Usar espaçador irregularmente	-2
		Boca aberta, no modo dentro	-2
Movimento (inspiração rápida)	Antes do spray	0	
	Junto ou logo depois do acionamento	1	
	Erros	Respiração nasal	-8
		Completar a inspiração antes do acionamento	-4
		Acionamento direto na boca e não inspirar	-4
		Inspirar muito depois do acionamento	-4
		Inspirar irregularmente/entrecortada	-2
		Respirar superficialmente no espaçador	-1
Velocidade	Rápida ou < 3 s	0	
	Lenta ou ≥ 3 s	1	
Profundidade	Insuficiente	0	
	Suficiente	1	
Manutenção da CPT	< 10 s	0	
	10 s ou mais	1	
Intervalo (entre os acionamentos)	2x	< 60 s	0
		60 s ou mais	1
	Dar dois jatos ou mais		-4
			Total

CPT: capacidade pulmonar total.

Inalador de pó seco:

ESCORE DA TÉCNICA DO INALADOR DE PÓ (IPo)		
Nome do paciente _____ RG _____ Data _____		
Coloque a mão no tórax do paciente		
Solicite que ele faça uma inspiração e depois uma expiração profunda		
Use esta observação na avaliação do critério profundidade		
Critérios		Pontos
Preparo da dose (acionamento do inalador)	Errado	0
	Certo	1
Expiração (antes: inspirar profundamente e depois: expirar profundamente)	Não	0
	Sim	1
	Erros Respiração nasal	-4
	Expirar dentro do inalador	-2
Velocidade	Rápida OU < 3 s	1
	Lenta ou ≥ 3 s	0
	Erros Inspirar irregularmente	-2
	Inspirar levemente	-1
Profundidade	Não completamente	0
	Adequadamente	1
Manutenção da CPT	< 10 s	0
	10 s ou mais	1
Posição da cabeça	Ângulo > 90°	0
	Ângulo < 90°	1
		Total

CPT: capacidade pulmonar total.

Pontuação dos escores:

- Inalador Pressurizado (IP) - técnica correta: 7,0 a 9,0.
- Inalador de Pó (IPo) - técnica correta: 4,0 a 6,0.

Anexo F - Questionário de Adesão ao Tratamento

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)

Foco em asma

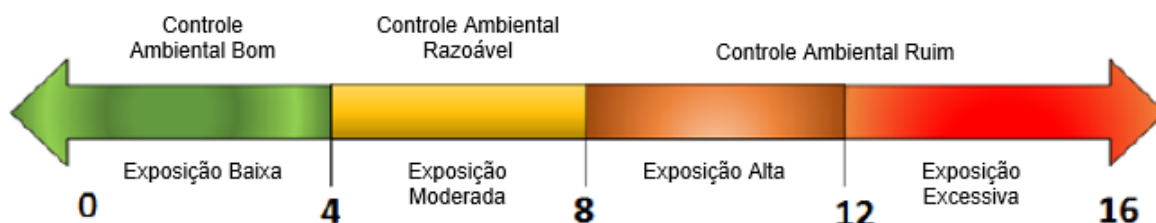
1. Você às vezes se esquece de tomar os remédios para a asma?	SIM ☐	NÃO ☐
2. Nas últimas duas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para a asma?	SIM ☐	NÃO ☐
3. Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os tomava?	SIM ☐	NÃO ☐
4. Quando você viaja ou sai de casa, às vezes se esquece de levar seus remédios?	SIM ☐	NÃO ☐
5. Você tomou seus remédios para asma ontem?	SIM ☐	NÃO ☐
6. Quando sente que sua asma está controlada, você às vezes para de tomar seus remédios?	SIM ☐	NÃO ☐
7. Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento para asma?	SIM ☐	NÃO ☐
8. Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios para asma?	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Sempre

Anexo G - Questionário de Controle Ambiental

Questionário para Qualificar a Exposição Ambiental a Aeroalérgenos (Q²EA²)

Sr(a) avaliador(a), esse questionário não é autoaplicável, portanto faça os questionamentos ao respondente. Assinale a coluna "0" se a resposta for NÃO ou a coluna "1" se a resposta SIM. Multiplique pelo peso da questão e ao final so total de respostas positivas e faça a divisão por 3.

Questionário para Qualificar a Exposição Ambiental a Aeroalérgenos (Q ² EA ²)		0	1	x peso	Total
Ventilação do ambiente	1- Pouco sol ou pouca claridade nos quartos			2	
	2- Paredes úmidas ou com manchas escuras /mofo visível			2	
	3- Ambiente abafado/ pouca ventilação			2	
	4- Janelas permanecem abertas menos de 1h/dia			2	
Poeira doméstica	5- Carpete/ tapetes/ papel de parede			2	
	6- Cortinas de tecido			2	
	7- Móveis com muitos detalhes/ prateleiras			1	
	8- Sofá de tecido			2	
	9- Colchão sem capa antiácaro impermeável			2	
	10- Travesseiro sem capa antiácaro impermeável			2	
	11- Acúmulo de livros ou papéis expostos			2	
	12- Almofadas de tecido/ bichos de pelúcia			2	
Animais/insetos	13- Gato			2	
	14- Cão			2	
	15- Roedores (hamster, rato, porquinho da índia, chinchilas)			1	
	16- Pássaro			1	
	17- Barata			2	
	18- Outros animais de pelos ou penas (galinha, pato, cavalo)			1	
Limpeza doméstica	19- Utiliza vassoura			2	
	20- Deixa de usar pano úmido			2	
	21- Utiliza aspirador SEM filtro HEPA (específico antiácaro)			1	
	22- Intervalo de troca da roupa de cama ultrapassa 7 dias			2	
	23- Lava as roupas com água em temperatura ambiente			1	
	24- Alimenta-se no quarto/sofá			2	
	25- Deixa acumular resíduos alimentares na cozinha/ louça			1	
	26- Intervalo de banho no animal doméstico ultrapassa 7 dias			2	
	27- Intervalo de troca das capas do colchão/travesseiro ultrapassa 15 dias			2	
	28- Ambiente SEM ar condicionado			1	
	29- Deixa de usar ou usa desumidificadores de ar SEM filtro HEPA			1	
				Total	
				Total/ 3	



Anexo H - Instrumento de Medição do Nível de Pobreza

1. Número de pessoas que comem e dormem na casa		7. Número de pessoas que dormem na casa e lugares para dormir (cama de casal equivale a 2 lugares)	
1-4 pessoas	4 pontos	(nº de pessoas) – (nº de camas) < 2	4 pontos
5-8 pessoas	3 pontos	(nº de pessoas) – (nº de camas) > 2	1 ponto
9-12 pessoas	2 pontos		
13-15 pessoas	1 ponto		
mais de 15 pessoas	0 ponto		
2. Abandono do pai		8. Abastecimento de água	
Sem abandono	4 pontos	Água encanada, dentro de casa	4 pontos
Abandono parcial	2 pontos	Água encanada, no terreno	2 pontos
Abandono total	0 ponto	Água carregada de vizinho, bica pública.	1 ponto
3. Escolaridade dos pais (a mais alta, quando houver diferença)		9. Deposição de excreta	
Até 8ª série ou mais	4 pontos	Descarga, ligada a fossa ou rede de esgoto.	4 pontos
5ª a 7ª série	3 pontos	Poço negro ou latrina	2 pontos
Até a 4ª série	2 pontos	Não tem (campo aberto)	0 ponto
1ª a 3ª série	1 ponto		
Analfabeto, nunca estudou	0 ponto		
4. Atividade dos pais (a mais alta, quando houver diferença)		10. Coleta de lixo	
Dono de armazém, pequeno comércio	4 pontos	Coleta domiciliar	4 pontos
Trabalho regular	3 pontos	Lixeira pública	3 pontos
Trabalho por tarefa, biscateiro	2 pontos	Lixo queimado ou enterrado	2 pontos
Encostado, seguro-desemprego, aposentado	1 ponto	Lixo jogado em campo aberto	1 ponto
5. Relação com o domicílio		11. Energia elétrica	
Casa própria, em pagamento	4 pontos	Com registro próprio	4 pontos
Casa alugada	3 pontos	Com registro comum a várias casas	3 pontos
Casa emprestada, em usufruto	2 pontos	Não tem energia elétrica	0 ponto
Casa invadida	1 ponto		
Morando de favor	0 ponto		
6. Tipo de casa		12. Cozinha independente	
Casa sólida, alvenaria	4 pontos	Sim.....	4 pontos
Casa de madeira ou mista	3 pontos	Não	1 ponto
Casa simples mais de duas peças**.	2 pontos		
Casa simples, 1 a 2 peças	1 ponto	13. Equipamentos de domicílio	
		Geladeira 8 pontos	Televisão 4 pontos
		Fogão 2 pontos	Rádio 1 ponto
Score total:		Soma 15 pontos	4 pontos
		10-14 pontos	3 pontos
		4-9 pontos	2 pontos
		1-3 pontos	1 ponto
		0 ponto	0 ponto

*Adaptado de Issler e Giugliani¹¹ e Alvarez et al.²⁵

** Cômodos, vãos

Anexo I - Aprovação do CEP do Hospital das Clínicas – UFPE

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTRESSE PSICOLÓGICO E CONTROLE CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS ESCOLARES: IMPACTO DO SENSO DE COERÊNCIA MATERNO.

Pesquisador: Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22773519.1.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.732.536

Apresentação do Projeto:

Devido à sua elevada prevalência e alto impacto na vida dos portadores, a asma vem recebendo especial atenção quanto aos seus potenciais fatores de risco, quais sejam, os ambientais, os relacionados às comorbidades clínicas e os comportamentais identificados pelo uso incorreto da técnica inalatória dos dispositivos, falta de adesão ao tratamento da asma e problemas psicológicos inerentes ao paciente. No tocante aos problemas psicológicos, estudos recentes vêm demonstrando cada vez mais a influência e participação do estresse psicológico individual e familiar na fisiopatologia da asma. O estresse agudo individual e familiar pós-natal parece influenciar os padrões de resposta imune relacionados à asma, repercutindo no aumento de citocinas inflamatórias e piora clínica.

Por outro lado, o senso de coerência consiste, fundamentalmente, numa orientação global, no sentido de

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep@ufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 3.732.536

ver a vida estruturada, manejável e com sentido emocional. Desta forma, a existência desse recurso facilita às pessoas enfrentarem situações de experiências adversas da vida com respostas positivas, possibilitando a diminuição ou interrupção das manifestações prejudiciais do estresse sobre a saúde. Nesse contexto, o presente estudo propõe investigar, qual o papel de um forte senso de coerência materno no controle da asma em crianças escolares asmáticas.

O projeto é parte integrante da tese de doutorado da pesquisadora, vinculada ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente - UFPE sob a orientação do Professor Emanuel Sarinho.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Avaliar se um forte senso de coerência materno está associado a menor ocorrência de estresse psicológico em crianças escolares asmáticas e se contribui para o controle clínico da asma.

Objetivos Específicos

Identificar a presença do estresse psicológico na criança escolar asmática e correlacionar com o controle clínico da asma.

Verificar a associação entre estresse psicológico na criança e o controle clínico da asma comparando o grupo com asma controlada em relação ao grupo com asma não controlada;

Avaliar se existe associação entre um forte senso de coerência materno e o controle clínico da asma em crianças escolares asmáticas.

Objetivos Secundários

Identificar as fases do estresse psicológico (alerta, resistência, quase-exaustão e exaustão) nas crianças escolares asmáticas que estão associadas ao não controle clínico da asma;

Verificar a correlação entre senso de coerência materno, taxa de adesão ao tratamento, controle ambiental adequado e uso correto da técnica inalatória em crianças escolares asmáticas;

Identificar a associação entre as fases do estresse psicológico nas crianças escolares asmáticas e senso de coerência materno.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora descreve que poderá haver o risco de constrangimento aos participantes (crianças

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 3.732.536

e genitoras) ao responderem os questionários da pesquisa. Para minimizar os riscos serão adotadas as seguintes medidas: garantir local reservado e liberdade para se expressarem de forma natural durante as respostas aos questionários; garantir a não violação e a integridade dos documentos no prontuário; assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não discriminação, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas, inclusive em termos de auto-estima e de prestígio; e, principalmente, estar atento aos sinais verbais e não verbais de desconforto diante das perguntas dos questionários de pesquisa.

Os potenciais benefícios diretos para os participantes da pesquisa podem ser: percepção de que o estresse psicológico, uma vez identificado, pode estar contribuindo com a piora clínica da asma; possibilidade de identificação dos erros das técnicas inalatórias; promoção de estratégias para otimização do cumprimento da prescrição médica; além de possibilitar o encaminhamento do paciente, acometido de estresse psicológico, para acompanhamento posterior em serviços de psicologia infantil.

Os potenciais benefícios indiretos, segundo a pesquisadora, sob o olhar dos aspectos biopsicossociais da asma, podem ser: promover apoio para as mães para melhor entendimento e percepção do controle da asma de seus filhos(as); promover ações em termos de políticas públicas para tratamento do estresse psicológico infantil no âmbito local, regional, nacional e internacional para o desempenho de esforços em melhorar a qualidade de vida destas crianças e suas respectivas genitoras e famílias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto destaca que entre os diversos fatores de risco para o agravamento da doença ou o seu não controle, existe o estresse psicológico enfrentado pela criança com asma e que um bom senso de coerência materno pode contribuir para o controle da doença. Para tanto, serão investigadas crianças na faixa etária de 6 aos 10 anos atendidas em dois serviços especializados (ambulatório de alergia e imunologia clínica HC - UFPE e ambulatório de atendimento aos pacientes com asma do Hospital Helena Moura - Prefeitura do Recife). Inicialmente será realizado um projeto piloto com 30 participantes em um grupo chamado caso – com crianças com asma controlada, de acordo com critérios do questionário Childhood Asthma Control Test (c-ACT) e 30 crianças no chamado grupo controle com asma não controlada de acordo com os mesmos critérios do questionário acima.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória apresentados

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephcupe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 3.732.536

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências solicitadas por esse Comitê foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

PROJETO APROVADO APÓS A ANÁLISE DE PENDÊNCIAS PELOS RELATORES

O Protocolo foi avaliado e está APROVADO. Para iniciar a coleta de dados. Solicitamos o comparecimento ao NAP para solicitar a Carta de Encaminhamento, caso a pesquisa seja realizada no âmbito do Hospital das Clínicas. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP HC/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil. Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP HC/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1431714.pdf	18/11/2019 13:32:14		Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep@ufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 3.732.536

Outros	TCLE_TALE_corrigidos.doc	18/11/2019 13:30:50	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_Resposta.docx	18/11/2019 13:07:15	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_Doutorado_corrigido.docx	18/11/2019 13:03:22	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Curriculum_Lattes_Giselia.pdf	03/10/2019 22:29:17	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Curriculum_Lattes_Emanuel.pdf	03/10/2019 21:17:33	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Curriculum_Lattes_Georgia_Veras.pdf	03/10/2019 19:57:25	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia.docx	02/10/2019 22:22:46	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	02/10/2019 22:05:02	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_e_TALE.doc	16/09/2019 11:08:14	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_pesquisador.jpg	09/09/2019 23:51:02	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia.jpg	09/09/2019 23:50:34	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	09/09/2019 23:33:35	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	09/09/2019 23:30:05	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

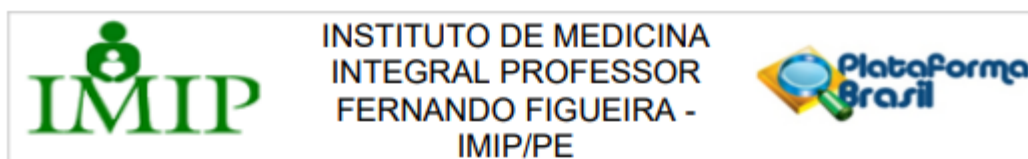
Não

RECIFE, 28 de Novembro de 2019

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cep@ufpe@gmail.com

Anexo J - Aprovação do CEP do IMIP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTRESSE PSICOLÓGICO E CONTROLE CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS ESCOLARES: IMPACTO DO SENSO DE COERÊNCIA MATERNO.

Pesquisador: Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22773519.1.3001.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.930.001

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO__1791803.pdf, gerado em 17/08/2021) e do Projeto Detalhado (Projeto_Doutorado_Final.docx), postado em 12/08/2021.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença respiratória crônica mais comum na infância que acomete entre 19 a 24% dos escolares brasileiros, segundo o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), estudo multicêntrico que avaliou a prevalência de asma em centros do Brasil e em vários países do mundo (VIAL DUPUY et al., 2011). Devido a sua elevada prevalência e alto impacto na vida dos portadores, a asma vem recebendo especial atenção quanto aos seus potenciais fatores de risco, não somente para o desenvolvimento, como também para os fatores associados às exacerbações levando ao pior controle clínico da doença (MORAES et al., 2014). Na asma, a inflamação brônquica constitui o mais importante mecanismo fisiopatológico, e resulta de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas (SCHLUGER; GREENWALD, 2004). A inflamação está presente não apenas em asmáticos graves ou com doença de longa duração, mas também em pacientes com asma de início recente, nas formas leves da doença e mesmo nos assintomáticos. A mucosa brônquica inflamada torna-se

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.930.001

hiperreativa a diversos estímulos, sejam eles alérgicos ou não, e vários são os fatores que podem desencadear episódios de exacerbações (MORAES et al., 2014).

Fatores de risco ambientais representados pelos alérgenos do ambiente ou ocupacionais, irritantes inalatórios como a fumaça do tabaco, infecções respiratórias virais, exercícios físicos (CAMARA et al., 2004; DUFF et al., 2014; MALLOL; AGUIRRE; WANDALSEN, 2010); fatores relacionados às comorbidades clínicas como rinite alérgica e doença do refluxo gastroesofágico (AMARAL et al., 2017; HARRISON; BOST, 2011); e os fatores comportamentais identificados pelo uso incorreto da técnica inalatória dos dispositivos, falta de adesão ao tratamento da asma e problemas psicológicos inerentes ao paciente e cuidadores vêm se caracterizando cada vez mais como gatilhos das exacerbações e estão frequentemente associados a falta de controle clínico da asma (ENGELKES et al., 2015; PAPADOPOULOS et al., 2012). No tocante aos problemas psicológicos, estudos recentes vêm demonstrando cada vez mais a influência e participação do estresse psicológico individual e familiar na fisiopatologia da asma (BUCCI et al., 2016a; LEE; WRIGHT, 2018; LIM; FEDULOV; KOBZIK, 2014). O estresse materno pré-natal foi associado ao aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias detectadas no sangue do cordão umbilical, com repercussões na estrutura pulmonar dos seus conceitos, fazendo-os apresentar sibilância até os dois anos de idade (BEIJERS et al., 2010; GRUENBERG et al., 2016). De forma semelhante, o estresse agudo individual e familiar pós-natal parecem influenciar os padrões de resposta imune relacionados à asma, repercutindo no aumento das citocinas inflamatórias e piora clínica, além de alterar a resposta aos receptores dos corticosteroides inalados e dos 2-agonistas inalatórios de curta ação (BREHM et al., 2015; RITZ et al., 2011).

De forma mais grave, o estresse psicológico, quando tende a ser crônico, sustentado, sem apoio ou proteção de um cuidador próximo ou responsável, induz a liberação de hormônios, como o cortisol, que em altas doses e por tempo prolongado, tende a suprimir a resposta imune celular padrão T helper 1 (Th1) e exercer efeito significativo na imunidade humoral Th2 e em seus mecanismos efetores (MIYASAKA; DOBASHI-OKUYAMA; TAKAHASHI, 2018). Por outro lado, compreende-se que a vivência do estresse psicológico é, em qualquer fase da vida, uma

condição inerente a todo ser humano, mas sua capacidade de enfrentamento individual ou através de apoio externo pode fazer com que as repercussões orgânicas sejam atenuadas ou até evitadas. Portanto, dentro do contexto dos determinantes comportamentais, em que os problemas psicológicos são destacados, o estado de aquisição de controle da saúde pode ser compreendida pela ótica da teoria Salutogênica (saluto = saúde; gênese = origem), proposta por Antonovsky em 1987, cujo foco central é o estudo dos recursos de enfrentamento, ou seja, do senso de coerência,

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.930.001

que impedem que o estresse tenha implicações clínicas somáticas, em diversos segmentos do corpo humano (MARIN et al., 2009).

De uma forma geral, o senso de coerência consiste, fundamentalmente, numa orientação global, no sentido de ver a vida estruturada, manejável e com sentido emocional. Desta forma, a existência desse recurso facilita as pessoas enfrentarem as situações de experiências adversas da vida com respostas positivas, possibilitando a diminuição ou interrupção das manifestações prejudiciais do estresse sobre a saúde (FRANKE, 2014; MASON; COX, 2014).

Neste contexto, que permeia a avaliação do controle clínico da asma, o presente estudo propõe investigar, qual o papel de um forte senso de coerência materno no controle da asma em crianças escolares asmáticas vulneráveis ao estresse psicológico, vivendo num cenário de dificuldades socioeconômicas e que são acompanhadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do nordeste do Brasil

Objetivo da Pesquisa:

Já avaliado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

BENEFÍCIOS: o benefício direto para o participante dessa pesquisa é que terá acesso a um tipo de diagnóstico baseado na avaliação de aspectos sociais e psicológicos que ajudarão no melhor tratamento para a asma. O benefício para a comunidade científica é ter conhecimento e comprovação de que o estresse psicológico pode alterar o controle da asma na criança e que o senso de coerência materno terá uma influência positiva para a saúde da criança. Para a sociedade, o benefício é que a partir desta nova forma de investigação, a asma será identificada de forma mais global, potencializando o sucesso da condução da mesma.

RISCOS: relativos à pesquisa se referem ao desconforto e possível constrangimento dos sujeitos da pesquisa em responderem aos questionários Teste de Controle da Asma em crianças (c-ACT) e Escala de Estresse Infantil (ESI), assim como o desconforto e possível constrangimento dos responsáveis (genitora) das crianças do estudo em responderem aos questionários sobre: c-ACT, senso de coerência (SOC-13), taxa de adesão, uso da técnica inalatória, controle ambiental e nível socioeconômico. Os pesquisadores se comprometem em promover o máximo de benefícios, apresentando providências e cautelas a serem empregadas para evitar ou reduzir possíveis efeitos e condições adversas que possam causar danos para os pacientes e seus responsáveis. Estes riscos deverão ser minimizados pelo esclarecimento, à criança e aos responsáveis, dos objetivos da

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.930.001

pesquisa, deixando-os livres da obrigatoriedade. Pode haver riscos de extravio de prontuários, durante a coleta de resultados dos exames, que será evitado, pois as anotações serão realizadas durante consulta médica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Análise de respostas ao PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP pendente nº 4.897.812
emitido pelo CEP/IMIP em 11/08/2021

1 - Solicita-se a inclusão da Psicóloga como colaboradora do projeto, assim como seu currículo Lattes, uma vez que o teste psicológico ESI - Escala de Stress Infantil, constitui função privativa do psicólogo.

- [Resposta 1]: A psicóloga (Diana Maria Oliveira André Gomes) terá seu nome incluído no Projeto e terá o Lattes anexado na Plataforma Brasil

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2 - Explicar a sigla "c-ACT" no TCLE.

- [Resposta 2]: Acrescentei a definição no Projeto, TCLE e no TALE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3 - Solicita-se incluir no TCLE o compromisso do pesquisador na apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano.

- [Resposta 3]: Realizadas as modificações no Projeto original, no TCLE e TALE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4 - Solicitar adequação da faixa etária no TALE.

- [Resposta 4]: Realizadas as alterações no Projeto original e TALE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

5 - Nos Riscos, considerar o desconforto emocional que o participante pode apresentar, indicando

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.930.001

as providências caso a avaliação (ESI) apresente Fase de Exaustão.

- [Resposta 5]: Modificação realizada no Projeto original e TALE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

6 - Rever a necessidade de manter as Resoluções no trecho do TALE.

- Removida do TALE e Projeto original.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

7 - Considerar no Cronograma o mês de submissão ao CEP.

- Acrescentado no Projeto original e no cronograma enviado de forma independente no Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Recomendações:

Vide o campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Situação do Protocolo: Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1791803.pdf	17/08/2021 08:56:37		Aceito
Outros	carta_encaminhamento_2.jpg	17/08/2021 08:56:09	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	carta_encaminhamento_1.jpg	17/08/2021 08:55:33	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.doc	13/08/2021 17:49:42	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Final.docx	12/08/2021 12:20:15	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Lattes_Diana_Maria_Oliveira.pdf	12/08/2021 12:16:59	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TALE_corrigido.docx	12/08/2021 12:16:14	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.930.001

Ausência	TALE_corrigido.docx	12/08/2021 12:16:14	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Cronograma	Cronograma_atual.docx	12/08/2021 12:15:52	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	12/08/2021 12:14:38	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Curriculo_Patricia_Bezerra.pdf	26/07/2021 11:18:26	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	SIGAP.pdf	26/07/2021 11:17:16	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_IMIP.pdf	26/07/2021 11:14:27	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_corrigido.pdf	26/07/2021 11:13:37	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	26/07/2021 11:13:12	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Parecer Anterior	Resposta.jpg	26/07/2021 11:09:57	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Lattes_Patricia_Bezerra.pdf	31/05/2021 21:30:53	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	31/05/2021 21:29:42	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	31/05/2021 21:29:21	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Final.pdf	31/05/2021 21:28:36	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	TCLE_TALE_corrigidos.doc	18/11/2019 13:30:50	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_Resposta.docx	18/11/2019 13:07:15	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto_Doutorado_corrigido.docx	18/11/2019 13:03:22	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Curriculum_Lattes_Giselia.pdf	03/10/2019 22:29:17	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.930.001

Outros	Curriculum_Lattes_Emanuel.pdf	03/10/2019 21:17:33	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Curriculum_Lattes_Georgia_Veras.pdf	03/10/2019 19:57:25	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia.docx	02/10/2019 22:22:46	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_e_TALE.doc	16/09/2019 11:08:14	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia.jpg	09/09/2019 23:50:34	Geórgia Vêras de Araújo Gueiros Lira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 25 de Agosto de 2021

Assinado por:

Lygia Carmen de Moraes Vanderlei
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br

Anexo K - Carta de Anuência da Secretaria de Saúde de Olinda-PE



CARTA DE ANUÊNCIA

Autorizo Dra. **Georgia Vêras de Araújo Gueiros Lira**, pesquisadora do programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, a desenvolver sua pesquisa na Policlínica João de Barros Barreto, da Secretaria de Saúde de Olinda-PE, sob o título: **ESTRESSE PSICOLÓGICO E CONTROLE CLÍNICO DA ASMA EM CRIANÇAS ESCOLARES: IMPACTO DO SENSO DE COERÊNCIA MATERNO**, sendo orientada pelo Prof. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho e coorientada pela Profa. Giselia Alves Pontes da Silva.

Estarei ciente que me serão resguardadas:

1. O cumprimento das determinações éticas das resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde;
2. A garantia de que nenhuma das pessoas ou pacientes envolvidos serão identificados e terão assegurados privacidade quanto aos dados envolvidos na pesquisa;
3. Não haverá nenhuma despesa para a Policlínica citada ou Secretaria de Saúde de Olinda-PE decorrente da participação na pesquisa.

A pesquisadora envolvida se compromete em obedecer aos regimentos internos e a colaborar com o bom andamento da pesquisa e do serviço.

Tenho ciência do exposto e concordo com a realização da pesquisa.

Olinda, 27 de julho de 2020.

Atenciosamente,

Patricia Regina G. Torres
MAT 40764
Gerente da Policlínica João de Barros Barreto

Patricia Regina Gomes Torres
Gerente da Policlínica João de Barros Barreto
Secretaria de Saúde de Olinda-PE

Rua Dr. Justino Gonçalves, s/n, Carmo. CEP.: 53020-040 – Olinda-PE.