

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**INFLUÊNCIA DO ALEITAMENTO MATERNO NA COLONIZAÇÃO  
MUCO-CUTÂNEA PELO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CRIANÇA  
COM DERMATITE ATÓPICA**

**RAÍSSA MASSAIA LONDERO CHEMELLO**

Orientador: Profa. Dra. Elsa Regina Justo Giugliani

Porto Alegre, fevereiro de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

INFLUÊNCIA DO ALEITAMENTO MATERNO NA COLONIZAÇÃO  
MUCO-CUTÂNEA PELO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CRIANÇA  
COM DERMATITE ATÓPICA

RAÍSSA MASSAIA LONDERO CHEMELLO

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Profa. Dra. Elsa Regina Justo Giugliani

Porto Alegre, Brasil.  
2010

Ao meu esposo:

Pelo amor;

Pelo carinho;

Pela paciência e insistência;

E por ser minha inspiração e motivo de orgulho em todos os dias da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a(o):

Meu Pai e minha Mãe, pelo amor, pela dedicação e pela partilha das vitórias desde sempre;

Minhas Irmãs, pela amizade eterna;

Família Chemello, pelo acolhimento sincero e pela torcida;

Meus amigos, pelo ouvido paciente;

Dra. Vera, Dr. Sergio, Dr. Renan, Dr. Milton, Dr. Gustavo e Dra. Cristiane, pelos ensinamentos, pelo exemplo de vida pessoal e profissional e por me proporcionarem um dos melhores períodos da minha vida;

Prof. Jair Ferreira, por acreditar na minha idéia;

Profa. Sabrina Letícia, pelo apoio e pela nova amizade;

Maria Cristina e Gladys Maria, pelo carinho, conhecimento e atenção dispensados;

Ao Ambulatório de Dermatologia Sanitária e ao LACEN pela compreensão e apoio;

Profa. Elsa Giugliani, por seu compromisso e dedicação ao Ensino, à Pesquisa e à Saúde;

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela estrutura que viabiliza a construção do conhecimento.

## RESUMO

**Introdução:** A dermatite atópica (DA) é uma das afecções cutâneas mais freqüentes da infância. Não há consenso sobre o efeito do aleitamento materno no desenvolvimento e evolução da DA. Para que isto ocorra, é necessário aprofundar os conhecimentos sobre os fatores que podem estar envolvidos nessa relação, como, por exemplo, a influência do aleitamento materno na colonização do paciente atópico pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

**Objetivo:** Avaliar uma potencial associação entre aleitamento materno e colonização pelo *S. aureus* em crianças com DA.

**Pacientes e Método:** Estudo transversal envolvendo 79 crianças de 4 a 24 meses, de ambos os sexos, com DA, em acompanhamento no Ambulatório de Dermatologia Sanitária de Porto Alegre/RS, e 72 mães. Foram registrados dados clínico-epidemiológicos e de alimentação da criança. Pesquisou-se a presença do *S. aureus* em swab nasal e cutâneo nas crianças e swab nasal das respectivas mães. Para a análise dos dados foram realizados os testes Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fischer.

**Resultados:** Entre as crianças que estavam em aleitamento materno, *S. aureus* foi encontrado na cavidade nasal de 8 (25,8%) e na pele (fossas cubitais) de 4 (12,9%). Entre aquelas que não estavam sendo amamentadas, *S. aureus* foi encontrado na cavidade nasal de 10 (20,8%) e na pele de 11 (22,9%). Entre as mães, 16 (22,2%) apresentaram crescimento de *S. aureus* no material proveniente do swab nasal. Não se observou associação significativa entre aleitamento materno e colonização pelo *S. aureus* da cavidade nasal ou pele da criança. Entretanto, houve concordância entre a colonização pelo *S. aureus* na cavidade nasal das mães e na cavidade nasal e/ou pele dos filhos. Das 72 duplas, houve concordância em 56 (77,8%).

**Conclusão:** O aleitamento materno não parece ter influência na colonização muco-cutânea pelo *S. aureus* em crianças com dermatite atópica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic skin disease in infancy. Studies on the effects of breastfeeding on the development of AD have shown controversial results. The importance of this condition as potentially harmful deserves further studies; in particular, it remains unclear whether colonization of atopic patients by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) through breastfeeding is relevant to the development of AD.

**Objective:** To examine the potential relation between breastfeeding and colonization by *S. aureus* in atopic patients.

**Method:** Transversal study of atopic patients, aged from 4 to 24 months, both genders, receiving outpatient care and 72 mothers. Data on infant breastfeeding practices and on clinical-epidemiological profile were registered. Swabs of the infants' nares and skin (cubital fossa) and swabs of the mothers' nares were collected. For univariate analysis,  $X^2$  (chi-square) and Fischer Exact's test were used.

**Results:** Among breastfed children, *S. aureus* was isolated from 8 (25.8%) infants' nares swabs and from 4 (12.9%) skin swabs. Among not breastfed children, *S. aureus* was isolated from 10 (20.8%) infants' nares swabs and from 11 (22.9%) skin swabs. Sixteen mothers (22.2%) had *S. aureus* isolated from their nares swabs. There was no significant association between breastfeeding and *S. aureus* colonization (child skin and/or nares). However, there was a degree of concordance for *S. aureus* carriage among mothers and infants. Among 72 pairs, 56 (77.8%) were concordant.

**Conclusion:** Breastfeeding was not associated with *S. aureus* muco-cutaneous colonization in atopic infants.

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AM: Aleitamento Materno

APC: Células Apresentadoras de Antígenos

DA: Dermatite Atópica

IgA: Imunoglobulina A

IgE: Imunoglobulina E

INF- $\gamma$ : Interferon Gama

ISAAC: Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood

MHC: Complexo Maior de Histocompatibilidade

OMS: Organização Mundial da Saúde

SEA: Enterotoxina Estafilocócica A

SEB: Enterotoxina Estafilocócica B

TCR: Receptor de Linfócitos T

TGB- $\beta$ : Fator Transformador de Crescimento Beta

Th1: Linfócitos T Auxiliares (Helper) tipo 1

Th2: Linfócitos T Auxiliares (Helper) tipo 2

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral Alfa

TSST-1: Toxina da Síndrome do Choque Tóxico

UFC: Unidades Formadoras de Colônias

*UNICEF*: United Nations Children's Fund

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>1 APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
3.1 Objetivo geral .....	11
3.2 Objetivos específicos.....	11
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
4.1 Dermatite Atópica.....	12
4.2 Aleitamento Materno .....	14
4.3 Dermatite Atópica e Aleitamento Materno .....	14
4.4 Dermatite Atópica e <i>Staphylococcus aureus</i> .....	16
4.5 Colonização pelo <i>S. aureus</i> em recém nascidos e lactentes e sua relação com o aleitamento materno .....	18
<b>5 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>21</b>
<b>6 ARTIGO.....</b>	<b>27</b>
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>42</b>
A - PROJETO DE PESQUISA .....	42
B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	50
C - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	51
D - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA .....	54

## **1 APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Influência do Aleitamento Materno na Colonização Muco-cutânea pelo *Staphylococcus aureus* na Criança com Dermatite Atópica”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em junho de 2009. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2 INTRODUÇÃO

As desordens atópicas (asma, rinite e dermatite atópica-eczema) são doenças muito comuns que causam importante impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias.<sup>1,2</sup>

O conceito de atopia foi originalmente proposto em 1923, incluindo asma e rinite alérgica e, em 1933, a dermatite atópica (DA) foi adicionada ao grupo dessas doenças com base na associação desta forma de eczema com asma e rinite alérgica. Na realidade, a DA é freqüentemente a primeira manifestação dessa tríade atópica.<sup>2</sup>

Nas últimas décadas, DA e desordens alérgicas relacionadas têm despertado grande interesse na comunidade médica devido ao considerável aumento no número de casos dessas doenças; esse interesse é mais recente em países em desenvolvimento e em países orientais.<sup>3</sup> Esse fato apresenta importante impacto do ponto de vista da saúde pública, uma vez que estudos sugerem que a carga econômica imposta pela DA é tão alta quanto os custos do tratamento do paciente asmático.<sup>4</sup>

Adicionalmente, dados do Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISSAC) têm demonstrado que o crescimento na prevalência da DA, além de preocupante, é de difícil abordagem, principalmente nos países em desenvolvimento. Sendo assim, estudos adicionais sobre a etiopatogenia e mecanismos básicos da DA ainda são necessários.<sup>3</sup>

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Investigar a associação entre aleitamento materno e colonização muco-cutânea pelo *S. aureus* em crianças entre 4 a 24 meses com dermatite atópica.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Pesquisar e comparar a prevalência da colonização da pele e mucosa nasal pelo *S. aureus* em crianças com dermatite atópica amamentadas e não amamentadas;

- Verificar a concordância entre a presença do *S. aureus* na cavidade nasal materna e a colonização muco-cutânea por essa bactéria nas crianças com dermatite atópica.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Dermatite Atópica

A dermatite atópica (DA) é uma dermatose inflamatória de caráter crônico, recidivante, em que o prurido intenso e a xerose cutânea são freqüentes. Faz parte de um estado distinto de hipersensibilidade do indivíduo, que pode concorrer com sintomas respiratórios como rinite e asma.

É uma das afecções cutâneas mais freqüentes na infância, acometendo entre 10 e 30% da população infantil, com prevalência crescente ao longo dos anos.<sup>2</sup> Na Europa, a prevalência passou de 2-3% em 1960, para 15-20% em 2001.<sup>5</sup> Dados obtidos no ISAAC demonstram que, no Brasil, a prevalência da DA é similar à de outras partes do mundo.<sup>3,6</sup>

Oitenta e cinco por cento das crianças com DA já apresentam manifestações clínicas nos primeiros cinco anos de vida. Nas crianças menores, o padrão característico das manifestações engloba face, pescoço e superfícies extensoras da pele; nas crianças maiores e nos adultos, as lesões cutâneas freqüentemente envolvem liquenificação, e são localizadas nas superfícies flexoras das extremidades.<sup>2</sup>

A etiopatogenia da DA é complexa e multifatorial. Os indivíduos com DA apresentam aumento da reatividade cutânea a agentes que têm a capacidade de promover o desencadeamento do processo cutâneo por mecanismos imunitários ou não. Do ponto de vista etiológico, desempenham importante papel, a hereditariedade, os fatores ambientais, as alterações da barreira cutânea e o desequilíbrio do sistema imunológico. Além disso, são reconhecidos como fatores exacerbantes a colonização da pele pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e o estresse emocional.<sup>1,6,7</sup> Considera-se a hereditariedade o fator isolado mais importante, particularmente se a carga genética vem de ambos os pais.<sup>8</sup>

Adicionalmente, a exposição precoce a alérgenos durante a infância parece ser particularmente importante para a sensibilização e posterior desenvolvimento de atopia, possivelmente pela imaturidade do sistema imunológico, entre outros fatores relacionados.<sup>2</sup>

Ainda sob o ponto de vista etiopatogênico, sabe-se que o *S. aureus* tem sido reconhecido como o microorganismo mais freqüente relacionado à DA.<sup>1</sup> Acredita-se que a colonização da pele do indivíduo atópico pelo *S. aureus* pode provocar processo inflamatório, num mecanismo semelhante ao dos aeroalérgenos.<sup>6,7</sup>

O envolvimento do sistema imune na gênese da dermatite atópica pode ser evidenciado pelos achados histopatológicos, além das alterações laboratoriais descritas como Tipo I (mediada por Imunoglobulina E - IgE) nesta doença.<sup>1</sup> À microscopia óptica observa-se um infiltrado celular composto de macrófagos e linfócitos, principalmente do tipo auxiliar (T “helper”-Th), tanto nos estágios agudos quanto crônicos da doença.<sup>1</sup> Outras células envolvidas incluem as células de Langerhans (células apresentadoras de antígenos na pele) e os mastócitos, cujas populações encontram-se aumentadas nesta doença.<sup>1,9</sup> A participação da hipersensibilidade do Tipo I nesta enfermidade é evidenciada pelos altos níveis de IgE encontrados em cerca de 80% dos pacientes com DA.<sup>1</sup> Entre os possíveis fatores responsáveis por este achado encontram-se alterações na regulação da síntese desta imunoglobulina e na produção de interferon gama (INF- $\gamma$ ) (inibidor da síntese de IgE).<sup>1,2,6,7</sup>

Uma vez que não há teste laboratorial objetivo e a biópsia de pele tem pouco valor para o diagnóstico da DA, o diagnóstico é baseado em achados clínicos<sup>4,7-10</sup> (Tabela 1).

#### **Tabela 1 - Critérios Diagnósticos da Dermatite Atópica\***

Evidência de prurido cutâneo (ou relato do ato de coçar/esfregar pelos pais) mais  $\geq 3$  dos seguintes critérios:

- História de envolvimento de superfícies flexoras (fossa cubital, poplítea, tornozelos (frente) e áreas ao redor do pescoço e olhos)
- História de Asma ou Febre do Feno (ou história de DA nos parentes de primeiro grau, nas crianças de até 4 anos de idade)
- História de Asteatose (pele seca) no último ano
- Início antes dos 2 anos de idade (critério não aplicado para crianças abaixo dos 4 anos)
- Dermatite flexural visível (incluindo dermatite nas bochechas ou frente e aspecto externo dos membros nas crianças abaixo de 4 anos de idade)

Adaptado de Williams<sup>4</sup>

A DA grave é caracterizada, entre outros achados, por prurido intenso; lesões cutâneas disseminadas que com freqüência são complicadas - principalmente por infecções bacterianas

persistentes, virais ou fúngicas; interferência negativa na qualidade de vida do paciente e quantidade de medicações requeridas para o controle da doença.<sup>1,2,9,11</sup>

A intensidade do manejo e tratamento dessa dermatose é ditada pela gravidade da doença e seu efeito na vida do paciente e de sua família. O manejo satisfatório requer uma abordagem sistemática e multifacetada, que inclui hidratação cutânea, medicações tópicas antiinflamatórias e identificação e possível eliminação de fatores exacerbantes, incluindo agentes irritantes, alérgenos, estressores emocionais e agentes infecciosos.

## **4.2 Aleitamento Materno**

O aleitamento materno (AM) é altamente recomendado devido a suas inúmeras vantagens: proteção contra infecções,<sup>12</sup> baixo custo, pronta disponibilidade e estreitamento da relação mãe-bebê, entre outras.<sup>13</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS), em associação com o UNICEF, tem empreendido um esforço mundial no sentido de promover, proteger e apoiar o AM. A recomendação da OMS relativa à amamentação é que crianças devem receber leite materno exclusivo até aos 6 meses de idade.<sup>14</sup> Ou seja, até essa idade, o bebê deve apenas receber leite humano, sem nenhum outro alimento – sólido ou líquido; a partir dos 6 meses de idade, todas as crianças devem receber alimentos complementares (sopas, papas, etc.) e manter o AM, pelo menos, até completarem os 2 anos de idade.<sup>14</sup> A Sociedade Européia de Alergologia e Imunologia Clínica Pediátrica e a Sociedade Européia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica recomendam fortemente que o aleitamento materno seja exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, pois, segundo essas entidades, essa medida poderia reduzir a incidência de manifestações alérgicas.<sup>15, 16</sup> Essa também é uma recomendação da seção de alergia e imunologia da Sociedade Americana de Pediatria.<sup>17</sup>

## **4.3 Dermatite Atópica e Aleitamento Materno**

Desde décadas passadas acredita-se que o AM, adicionalmente aos benefícios sócio-econômicos e nutricionais, poderia reduzir a incidência da doença atópica.<sup>15,18,19</sup> Entretanto,

esse benefício do aleitamento materno vem sendo questionado, sendo tema freqüente de inúmeros estudos.<sup>16, 20, 21</sup>

Vários fatores imunológicos poderiam explicar o efeito protetor do aleitamento materno na DA, entre eles, a presença de Imunoglobulina A (IgA) no leite materno, que poderia prevenir a absorção de alguns antígenos e a subsequente produção de IgE.<sup>15,16,22</sup> Além disso, várias citocinas e quimiocinas envolvidas na mediação das reações alérgicas têm sido encontradas no leite humano. O Fator Transformador de Crescimento Beta (TGF- $\beta$ ), uma das citocinas predominantes e em alta concentração no leite humano, aumenta a habilidade da criança em produzir IgA contra  $\beta$ -lactoglobulina, caseína e ovoalbumina, entre outras. A composição dessas citocinas pode variar entre mães com e sem doença alérgica, o que explicaria um possível papel das citocinas em proteger ou favorecer o desenvolvimento de atopia na infância.<sup>15,16</sup> Um estudo do Centro Alemão para Pesquisa em Envelhecimento (*German Centre for Research on Ageing*) envolvendo uma coorte com 803 mães e seus recém-nascidos demonstrou que o leite materno também é rico em CD14,<sup>23</sup> uma substância bioativa solúvel com importante papel na imunidade inata e na indução de resposta Th1 a bactérias.<sup>16</sup> De acordo com esse estudo, esta poderia ser uma das possíveis razões para o aleitamento materno diminuir o risco de atopia, especialmente nos filhos de mães *sem* história dessa doença.<sup>23</sup>

Vários estudos têm examinado o benefício do AM no desenvolvimento da doença atópica.<sup>16, 24-29</sup> Em uma meta-análise com estudos publicados entre 1966 e 2000, Gdalevich e cols. demonstraram que o AM exclusivo por pelo menos 3 meses após o nascimento foi altamente protetor em relação à dermatite atópica, principalmente nas crianças com história familiar de atopia (*Odds Ratio* (OR)=0,58, Intervalo de Confiança (IC) 95%= 0,4-0,92),<sup>24</sup> resultados semelhantes aos encontrados por Odijk e cols.<sup>27</sup> Kull e cols., em uma coorte prospectiva, também concluíram que o AM exclusivo parece ter efeito preventivo no desenvolvimento precoce da dermatite atópica (OR= 0,8; IC 95%= 0,7-1,0), asma e rinite alérgica.<sup>25</sup> Posteriormente, este mesmo grupo concluiu que o AM exclusivo por mais de 4 meses reduziu o risco de DA aos 4 anos de idade (OR= 0,78; IC 95%= 0,63-0,96).<sup>29</sup>

Por outro lado, alguns estudos publicados não reproduziram os resultados benéficos previamente descritos.<sup>16, 30-40</sup> Ludvigsson e cols. observaram ausência de efeito protetor do AM exclusivo por 4 meses na incidência de DA no primeiro ano de vida de crianças com ou sem história familiar de atopia.<sup>38</sup> Elliot e cols., analisando dados originados do Avon

Longitudinal Study of Parents and Children, uma coorte no Reino Unido, também não encontraram evidências consistentes do efeito protetor do AM contra o risco tardio de DA (OR=1,12; IC 95%= 0,92-1,35).<sup>39</sup>

Paradoxalmente, alguns estudos têm sugerido que o AM possa inclusive favorecer o desenvolvimento futuro de DA.<sup>30,31</sup> Estudo de coorte publicado por Pesonen e cols. demonstrou que o AM exclusivo por tempo prolongado estava associado com um risco aumentado de DA (OR= 3,9; IC 95%= 1,6-9,3) e sintomas alérgicos aos 5 anos de idade naqueles com história familiar de atopia.<sup>40</sup> Esse achado foi corroborado por Míhrshahi e cols., em uma coorte em que foi demonstrado que crianças amamentadas por período igual ou superior a 6 meses estavam em maior risco de desenvolver atopia aos 5 anos de idade.<sup>36</sup>

Uma das possíveis explicações que vêm sendo exploradas seria a sensibilização da criança predisposta por alérgenos de alimentos comuns, presentes no leite materno.<sup>15,16,35,41</sup> Alérgenos do ovo e do trigo têm sido detectados no leite materno tão precocemente quanto 2 a 6 horas após a ingestão desses alimentos por parte da mãe, e podem persistir por até 4 dias.<sup>16</sup>

Diante desse panorama, pode-se afirmar que estudos sobre a associação entre AM e o desenvolvimento da DA têm mostrado resultados inconsistentes. Embora exista uma tendência em afirmar que o AM exerce efeito protetor contra a DA, estudos recentes com uma amostra maior e um melhor ajuste dos potenciais fatores confundidores não confirmam esse efeito.<sup>42</sup>

Deve-se também considerar que dados conflitantes sobre a relação entre AM e DA poderiam ser explicados pela presença de fatores ainda não completamente conhecidos, como, por exemplo, a colonização do paciente atópico por bactérias por meio da amamentação. Sendo assim, a busca contínua por novas associações, bem como um melhor entendimento do conhecimento atual, ainda se faz necessário.

#### **4.4 Dermatite Atópica e *Staphylococcus aureus***

O *S. aureus* tem sido reconhecido como o microorganismo mais freqüentemente relacionado à DA. A colonização da pele atópica por essa bactéria tem sido apontada como um importante fator na exacerbação e prolongamento dessa dermatose.<sup>1,43,44,45</sup>

O *S. aureus* apresenta a capacidade peculiar de colonizar a pele dos pacientes com DA e é sistematicamente encontrado nas lesões cutâneas eczematosas nesses pacientes.<sup>46</sup> As lesões da pele de 80-100% dos pacientes com DA são colonizadas por esse organismo.<sup>1,46,47</sup> O *S. aureus* pode ser isolado tanto da pele clinicamente afetada quanto da não afetada, e das lesões agudas e crônicas.<sup>47,48</sup> Em contraste, essa bactéria pode ser encontrada na pele de apenas 5-30% dos indivíduos normais, principalmente nas áreas intertriginosas.<sup>44,46,47</sup> A densidade da colonização também é significativamente menor nos indivíduos saudáveis do que nos atópicos.<sup>49</sup> Da flora cutânea normal nos pacientes com DA, o *S. aureus* freqüentemente constitui mais de 80% e a densidade da colonização pode alcançar mais de 10<sup>7</sup> Unidades Formadoras de Colônias (UFC)/cm<sup>2</sup>, sem sinais clínicos de infecção.<sup>46,47</sup>

Pacientes com DA exibem defeitos na resposta imune adquirida e inata que aumentam a susceptibilidade à colonização pelo *S. aureus*.<sup>50</sup> Essa susceptibilidade aumentada parece estar relacionada a diversos fatores: adesinas, que são receptores para laminina e fibronectina e estão localizadas nas paredes do *S. aureus*; receptores para fibronectina, que na DA parecem estar descobertos, facilitando a aderência do *S. aureus* e aumentando a aderência bacteriana<sup>43,44,47</sup>; colonização pelo *S. aureus*, além da superfície cutânea lesada, dos espaços intercelulares da camada córnea epidérmica, formando um biofilme, o que dificulta sua completa remoção da pele atópica por qualquer terapêutica<sup>44</sup>; penetração do *S. aureus* dentro dos espaços celulares da epiderme, sugerindo fortemente que o manto lipídico da pele nos pacientes atópicos está deteriorado<sup>44</sup>; e perda de algumas atividades antibacterianas inatas devido a alterações na composição desses lipídeos que permeiam os espaços intercelulares (ácidos graxos livres, lipídeos polares e glicoesfingolipídeos, por exemplo), facilitando assim a penetração bacteriana.<sup>43,44</sup>

Na DA, o *S. aureus* desencadeia o processo inflamatório a partir das enterotoxinas A e B (SEA e SEB) e da toxina da síndrome do choque tóxico (TSST-1), que induzem uma potente proliferação de células T e favorecem a resposta imune via T helper-2 (Th2).<sup>43,44,46,47,51</sup> Estudos recentes têm demonstrado que a resposta imune Th2 poderia facilitar a adesão do *S. aureus* nas lesões cutâneas inflamadas, além de reduzir a resposta imune inata local necessária para eliminar essa bactéria.<sup>9</sup> As enterotoxinas, por sua vez, atuam como superantígenos, que são proteínas de alto peso molecular produzidas por vários microorganismos como as bactérias.<sup>1,47</sup> Os superantígenos bacterianos estimulam de forma policlonal linfócitos T e macrófagos, sem a interferência do sistema Complexo Maior de

Histocompatibilidade (MHC); o superantígeno interage diretamente com porções constantes da cadeia  $\sqrt{\beta}$  do receptor de linfócitos T (TCR- $\sqrt{\beta}$ ).<sup>44,52</sup> As células apresentadoras de antígenos (APC) são capazes de estimular 25% do pool de células T na presença dos superantígenos. Por outro lado, um alérgeno convencional que usa a via tradicional de apresentação de antígenos estimula cerca de 0,1% das células T alérgeno-específicas.<sup>44</sup> Um outro mecanismo possível na exacerbação da inflamação cutânea na dermatite atópica pelo *S. aureus* seria a geração de anticorpos IgE específicos para as toxinas estafilocócicas, ou seja, os superantígenos poderiam atuar como alérgenos convencionais.<sup>1,47,52</sup> Estudos prévios demonstraram que 70-80% dos pacientes atópicos testados tinham uma incidência significativamente maior de anticorpos IgE específicos para SEA e/ou SEB ( $p < 0,001$ ) quando comparados com pacientes com outras doenças eczematosas que não DA e com pacientes saudáveis.<sup>44</sup> Em pacientes com DA leve, as toxinas estafilocócicas parecem desempenhar um papel similar ao que apresentam nos pacientes com DA mais grave, mas existem relatos associando o nível sérico de IgE anti-superantígenos com a gravidade dessa dermatose.<sup>43, 53</sup> Outros possíveis mecanismos do *S. aureus* envolvidos na resposta inflamatória da dermatite atópica são: liberação de toxinas, com dano citotóxico direto nos queratinócitos e conseqüente liberação de Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ); aumento da síntese de IgE; e expressão de CD23 *in vitro* ocasionados por componentes da parede bacteriana.<sup>44, 47</sup>

Portanto, pode-se inferir que o *S. aureus* e suas toxinas parecem desempenhar um papel crucial na exacerbação e prolongamento da doença atópica. Esforços para diminuir a colonização da pele e mucosas de pacientes atópicos por essa bactéria poderiam contribuir para a redução dos sinais e sintomas de atopia.<sup>52, 54</sup>

#### **4.5 Colonização pelo *S. aureus* em recém nascidos e lactentes e sua relação com o aleitamento materno**

A associação entre portadores nasais de *S. aureus* e doenças estafilocócicas foi primeiramente descrita por Danbolt<sup>55</sup> em 1931, em seus estudos sobre furunculose. Subseqüentemente, vários estudos confirmaram seus achados.<sup>56</sup> A relação causal entre carregadores nasais de *S. aureus* e infecção é reforçada pelo fato de que as espécies nasais de *S. aureus* e as espécies infectantes compartilham o mesmo genótipo.<sup>56</sup>

O *S. aureus* coloniza a pele e as mucosas do homem e de vários animais. Embora vários locais no corpo humano possam ser colonizados, a narina anterior é o local onde o *S. aureus* freqüentemente é mais encontrado.<sup>56,57</sup> Locais extra-nasais que tipicamente abrigam essa bactéria incluem a pele (90% nas mãos e 45% no antebraço, nos pacientes que também apresentam *S. aureus* nasal), o peritônio e a faringe.<sup>56</sup> Estudos longitudinais distinguem pelo menos três padrões de portadores nasais de *S. aureus*: carregadores persistentes, carregadores intermitentes e não-carregadores.<sup>56,57</sup> Os carregadores persistentes têm maior carga e maior risco de adquirirem infecção estafilocócica. Esses estudos têm demonstrado que até 20% dos indivíduos são carregadores persistentes, 30%-60% são carregadores intermitentes e 20%-50% são não-carregadores.<sup>56,57</sup> Crianças e adolescentes apresentam uma taxa maior de carregadores persistentes do que adultos.<sup>57</sup> Dez por cento das crianças de 0 a 9 anos e 24% dos adolescentes são carregadores persistentes.<sup>58</sup> A maior taxa de carregadores foi observada em crianças com até 3 meses de idade.<sup>58</sup> Essa taxa varia com a idade, de 45% durante nas primeiras 8 semanas de vida até 21% aos 6 meses de idade.<sup>56</sup>

Os mecanismos que levam à colonização nasal pelo *S. aureus* são multifatoriais. Características do hospedeiro, bem como relação bactéria-hospedeiro, parecem ser essenciais.<sup>56</sup> Em crianças saudáveis, o número de irmãos mais velhos (maior), o tamanho da família (maior que cinco pessoas), idade (maior), sexo masculino e tabagismo passivo e/ou ativo foram associados com a colonização nasal pelo *S. aureus*.<sup>58,59</sup>

Na população pediátrica em geral, o AM também vem sendo apontado como um dos possíveis fatores associados à colonização nasal pelo *S. aureus*. Peacock e cols. demonstraram que o AM foi um dos determinantes da colonização nasal pelo *S. aureus* em crianças da população em geral (OR= 4,0; IC 95%= 1,8-9,2;  $p=0,001$ ).<sup>60</sup> Uma possível explicação seria o fato de que o *S. aureus* tem a capacidade de colonizar os mamilos, achado corroborado pela presença de infecções mamárias causadas por esse organismo durante a lactação.<sup>61</sup>

No estudo apresentado por Peacock e cols., o grau de concordância para a colonização pelo *S. aureus* entre mães e filhos foi 68%. A concordância entre os pares mães e filhos poderia indicar que o ambiente que é compartilhado por ambos e/ou as características genéticas do hospedeiro desempenham um papel ainda não muito bem esclarecido na colonização por essa bactéria.<sup>60</sup>

Kawada e cols. também demonstraram esta concordância entre mães que amamentam e seus lactentes, mas não conseguiram determinar se o *S. aureus* em cada par mãe-filho originalmente colonizou o leite da mãe e foi transmitido à criança, se originalmente colonizou a criança e foi transmitido à mãe ou se, tanto mãe e filho, transmitem um ao outro a bactéria.<sup>62</sup>

O fato de o *S. aureus* ser o mesmo nos pares mães-filhos sugere que a mãe é a fonte usual de transmissão, e o subtipo de *S. aureus* adquirido seria ditado por fatores ambientais.<sup>60</sup> Além disso, fatores bacterianos também poderiam exercer influência na determinação do subtipo colonizador.<sup>60</sup>

Sendo assim, a colonização nasal pelo *S. aureus* na criança poderia ser determinada pela combinação de fatores do hospedeiro, do ambiente e da própria bactéria, sendo que fatores relacionados ao hospedeiro e a exposição repetida ao *S. aureus* no ambiente parecem desempenhar um papel mais decisivo.<sup>56,60</sup> Dentro dessa perspectiva, esclarecer uma potencial associação entre o AM e a colonização por essa bactéria se faz necessário. Após exaustiva busca eletrônica na literatura (PubMed e EMBASE) por publicações em inglês, entre março/2007 e junho/2009, utilizando as palavras chaves “(aleitamento materno OU leite humano) E (dermatite atópica OU eczema)” “(breastfeeding OR human milk) AND (atopic dermatitis OR eczema)” não foram encontrados estudos que avaliassem a associação entre aleitamento materno e colonização pelo *S. aureus* na população de crianças com dermatite atópica.

Concluindo, devido à importância do *S. aureus* no desenvolvimento, prolongamento e exacerbação da DA – uma dermatose que tem se tornado um problema de saúde pública<sup>1</sup> – e a controversa relação entre a colonização por esse organismo, AM e DA, torna-se oportuna a realização de novos estudos. O entendimento de uma potencial associação entre esses fatores é um componente fundamental na busca de medidas preventivas, que venham auxiliar no tratamento futuro de pacientes com DA.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003;361(9352):151-160.
2. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S118-127.
3. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-1232.
4. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314-2324.
5. Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(5 Pt 1):760-764.
6. Cestari SCP, Azulay DR, Azulay RD. Eczemas e Dermatites afins. In: Azulay DR, Azulay RD, eds. *Dermatologia Azulay & Azulay*, 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
7. Ellis C, Luger T. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II). Clinical update & current strategies. *Brit J Dermatol*. 2003;148(63):1-10.
8. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic feature of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44-47.
9. Leung DYM, Nicklas RA, Li JT, Bernstein L, Blessing-Moore J. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2004;93:S1-S21.
10. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):406-416.
11. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica (Stockholm)*. 1989;144(Suppl):13-14.

12. Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EF. Breast-feeding and health in the 1980s: a global epidemiologic review. *J Pediatr.* 1991;118(5):659-666.
13. Giugliani ERJ. O aleitamento materno na prática clínica. *J Ped (Rio J).* 2000;76(Supl 3):238-252.
14. The optimal duration of exclusive breastfeeding. Report of an expert consultation. Geneva, Switzerland. 28-30 March 2001. World Health Organization, 2001. (Document WHO/NHD/01.09).
15. Eigenmann PA. Breast-feeding and atopic eczema dermatitis syndrome: protective or harmful? *Allergy.* 2004;59(Suppl 78):42-44.
16. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1238-1248.
17. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183-91.
18. Saarinen UM, Kasosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet.* 1995;346:1065-1069.
19. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years's follow-up. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 414:1-21.
20. Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):398-405.
21. Lowe A, Carlin JB, Benett CM, Abramson MJ, Hosking CS, Hill DJ, et al. Atopic disease and breast-feeding – cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):682-687.
22. Przybilla B, Ring J. Food allergy and atopic eczema. *Semin Dermatol.* 1990;9(3):220-225.
23. Rothenbacher D, Weyermann M, Beermann C, Brenner H. Breastfeeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(8):101-121.

24. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):520-527.
25. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SI, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants – a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):478-481.
26. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(suppl16: 4-5):9-32.
27. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003;58:833-843.
28. Oddy WH, Peat JK. Breastfeeding, asthma, and atopic disease: an epidemiological review of the literature. *J Hum Lact*. 2003;19(3):250-261.
29. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):657-661.
30. Bergmann RL, Diepgen TI, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, et al (MAS-study group). Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(2):205-209.
31. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr*. 1999;134(1):27-32.
32. Sahakyan A, Armenian HK, Breitscheidel L, Thompson ME, Enokyan G. Feeding practices of babies and the development of atopic dermatitis in children after 12 months of age in Armenia: is there a signal? *Eur J Epidemiol*. 2006;21(9):723-725.
33. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Ito Y, Yamazaki O, et al. Relationship between breast milk feeding and atopic dermatitis in children. *J Epidemiol*. 2000;10(2):74-78.
34. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol*. 2004;160(3):217-223.

35. Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ*. 1989;299(6693):228-230.
36. Miharshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):671-679.
37. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337):901-907.
38. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):201-208.
39. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):49-54, 54.e1-3.
40. Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A, Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(8):1011-1018.
41. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA*. 2001;285(13):1746-1748.
42. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):373-83.
43. Leung DYM. Atopic dermatitis and the immune system: The role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S13-16.
44. Morishita Y, Tada J, Sato A, Toi Y, Kanzaki H, Akiyama H, et al. Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis – the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1110-1117.
45. Gill S. An overview of atopic eczema in children: a significant disease. *Br J Nurs*. 2006; 15(9):494-499.

46. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):680-687.
47. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*. 2001;56:1034-1041.
48. Goh CL, Wong JS, Giam YC. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients seen at the National Skin Centre, Singapore. *Int J Dermatol*. 1997;36(9):653-657.
49. Hauser C, Wuethrich B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend W, Schopfer K. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica*. 1985;170(1):35-39.
50. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2006;144(1):1-9.
51. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):373-378.
52. Cardona ID, Cho SH, Leung DYM. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(5):273-279.
53. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Herz U, Bergmann RL, Wahn U, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):119-124.
54. Guzik TJ, Bzowska M, Kasprowicz A, Czerniawska-Mysik G, Wojcik K, Szmyd D, et al. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4): 448-455.
55. Solberg CO. A study of carriers of *S. aureus* with special regard to quantitative bacterial estimations. *Acta Med Scand Suppl*. 1965;436:1-96.
56. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:751-762.

57. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms and Associated Risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):505-520.
58. Lebon A, Labout JAM, Verbrugh HA, Jaddoe VWV, Hofman A, van Wamel W, et al. Dynamics and Determinants of *Staphylococcus aureus* Carriage in Infancy: the Generation R Study. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3517-3521.
59. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet.* 2004;363:1871-72.
60. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, de Silva GDI, Kantzanou MN, Crook D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol.* 2003;41(12):5718-5725.
61. Amir LH, Garland SM, Lumley J. A case-control study of mastitis: nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam Pract.* 2006;7:57.
62. Kawada M, Okuzumi K, Hitomi S, Sugishita C. Transmission of *Staphylococcus aureus* between healthy, lactating mothers and their infants by breastfeeding. *J Hum Lact.* 2003;19(4):411-417.

**6 ARTIGO**

**ALEITAMENTO MATERNO E COLONIZAÇÃO MUCO-CUTÂNEA PELO  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NA CRIANÇA COM DERMATITE ATÓPICA**

***BREASTFEEDING AND MUCOSAL AND CUTANEOUS COLONIZATION BY  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN ATOPIC CHILDREN***

Raíssa Massaia Londero Chemello, Mestrando(a) em Epidemiologia pela UFRGS.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Enviado à revista: Jornal de Pediatria

# **ALEITAMENTO MATERNO E COLONIZAÇÃO MUCO-CUTÂNEA PELO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CRIANÇA COM DERMATITE ATÓPICA**

## ***BREASTFEEDING AND MUCOSAL AND CUTANEOUS COLONIZATION BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN ATOPIC CHILDREN***

### **Autores:**

Londero RM<sup>1</sup>, Giugliani ERJ<sup>1</sup>, Bonamigo RR<sup>2</sup>, Bauer VS<sup>2</sup>, Cecconi MCP<sup>3</sup>, Zubarán GM<sup>3</sup>.

### **Instituição:**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-graduação em Epidemiologia<sup>1</sup>.

Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Secretaria Estadual do Rio Grande do Sul<sup>2</sup>.

Laboratório Central do Estado - Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde<sup>3</sup>.

### **Resumo**

**Objetivo:** Avaliar uma potencial associação entre AM e colonização pelo *Staphylococcus aureus* nas crianças com DA.

**Pacientes e Métodos:** Estudo transversal envolvendo 79 crianças de 4 a 24 meses, de ambos os sexos, com DA, em acompanhamento no Ambulatório de Dermatologia Sanitária de Porto Alegre/RS, e 72 mães. Foram registrados dados clínico-epidemiológicos e de alimentação da criança. Pesquisou-se a presença do *S. aureus* em swab nasal e cutâneo nas crianças e swab nasal das respectivas mães. Para a análise dos dados foram realizados os testes Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fischer.

**Resultados:** Entre as crianças amamentadas, *S. aureus* foi encontrado na cavidade nasal de 8 (25,8%) e na pele (fossas cubitais) de 4 (12,9%). Entre as não amamentadas, *S. aureus* foi encontrado na cavidade nasal de 10 (20,8%) e na pele de 11 (22,9%). Entre as mães, 16 (22,2%) apresentaram crescimento de *S. aureus* no material proveniente do swab nasal. Não se observou associação significativa entre aleitamento materno e colonização pelo *S. aureus* da cavidade nasal ou pele da criança. Entretanto, houve concordância entre a colonização pelo *S. aureus* na cavidade nasal das mães e na cavidade nasal e/ou pele dos filhos. Das 72 duplas, houve concordância em 56 (77,8%).

**Conclusão:** O aleitamento materno parece não ter influência na colonização muco-cutânea pelo *S. aureus* em crianças com dermatite atópica.

**Palavras-chave:** Dermatite atópica. *Staphylococcus aureus*. Colonização muco-cutânea Aleitamento materno.

### **Abstract**

**Objective:** To examine the potential relation between breastfeeding and colonization by *S. aureus* in atopic patients.

**Methods:** Transversal study of atopic patients, aged from 4 to 24 months, both genders, receiving outpatient care and 72 mothers. Data on infant breastfeeding practices and on clinical-epidemiological profile were registered. Swabs of the infants' nares and skin (cubital fossa) and swabs of the mothers' nares were collected. For univariate analysis,  $X^2$  (chi-square) and Fischer Exact's test were used.

**Results:** Among breastfed children, *S. aureus* was isolated from 8 (25.8%) infants' nares swabs and from 4 (12.9%) skin swabs. Among not breastfed children, *S. aureus* was isolated from 10 (20.8%) infants' nares swabs and from 11 (22.9%) skin swabs. Sixteen mothers (22.2%) had *S. aureus* isolated from their nares swabs. There was no significant association between breastfeeding and *S. aureus* colonization (child skin and/or nares). However, there was a degree of concordance for *S. aureus* carriage between mothers and infants. Among 72 pairs, 56 (77,8%) were concordant.

**Conclusion:** Breastfeeding was not associated with *S. aureus* muco-cutaneous colonization in atopic infants.

**Key words:** Atopic dermatitis. *Staphylococcus aureus*. Nasal carriage. Skin colonization Breastfeeding.

### **Introdução**

A dermatite atópica (DA) é uma das afecções cutâneas mais comuns da infância, ocorrendo em 10 a 30% da população infantil e com tendência de aumento.<sup>1,2</sup> Sua etiopatogenia é complexa e multifatorial. Fatores ambientais, como a alimentação nos primeiros meses de vida e a colonização da pele pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), associados à predisposição genética, estão implicados no desenvolvimento da doença.<sup>3,4</sup>

Alguns estudos prospectivos com base populacional têm apontado a amamentação como fator protetor contra DA.<sup>4-7</sup> O aleitamento materno exclusivo mostrou ter efeito

preventivo no desenvolvimento precoce da DA, asma e rinite alérgica<sup>5,6</sup> além de reduzir o risco de DA aos 4 anos de idade.<sup>7</sup>

Por outro lado, outros estudos não confirmaram esse efeito protetor do aleitamento materno<sup>8-12</sup> e outros, paradoxalmente, sugerem que a amamentação pode favorecer o desenvolvimento da doença.<sup>9,12</sup> Estes achados conflitantes sugerem que a presença de fatores ainda não completamente esclarecidos estejam implicados no desenvolvimento e evolução da DA, como a colonização da criança atópica por bactérias por meio da amamentação, entre as quais o *S. aureus*.<sup>13,14</sup>

Essa bactéria tem sido reconhecida como o microorganismo mais freqüentemente relacionado à DA, exercendo importante papel na exacerbação e prolongamento dessa dermatose.<sup>15-17</sup> Nesse sentido, esforços para diminuir a colonização muco-cutânea de pacientes atópicos por essa bactéria poderiam contribuir para a redução dos sinais e sintomas de atopia.

Após busca eletrônica na literatura (PubMed e EMBASE) por publicações em inglês, entre março/2007 e junho/2009, utilizando as palavras chaves “(aleitamento materno OU leite humano) E (dermatite atópica OU eczema)” “(breastfeeding OR human milk) AND (atopic dermatitis OR eczema)” não foram encontrados estudos que avaliassem a associação entre aleitamento materno e colonização pelo *S. aureus* na população de crianças com dermatite atópica.

O entendimento de uma potencial associação entre esses fatores é um componente fundamental na busca de medidas preventivas que possam auxiliar no manejo das crianças atópicas. Este estudo pretendeu avaliar uma potencial associação entre aleitamento materno e colonização pelo *S. aureus* nas crianças com DA.

### **População e Método**

Este é um estudo transversal, cuja população constava de lactentes com diagnóstico de dermatite atópica selecionados no Ambulatório de Dermatologia Sanitária/Secretaria Estadual de Saúde, Porto Alegre - Rio Grande do Sul.

Para estimar o tamanho da amostra, considerou-se poder de 80%, nível de confiança de 95%, prevalência de colonização por *S. aureus* em crianças não expostas (sem aleitamento

materno) de 20%, e uma diferença a ser detectada de 30%. O número mínimo de crianças a ser atingido foi 78.

Entre setembro de 2007 e dezembro de 2008, crianças entre 4 e 24 meses de idade atendidas em turnos pré-selecionados e com diagnóstico de DA foram incluídas no estudo desde que não apresentassem algumas das seguintes condições: uso de antibióticos ou corticosteróides orais nos 30 dias anteriores à coleta de material para o estudo; imunossupressão (Aids, diabetes mellitus tipo I, uso crônico de imunossupressores); outras doenças que comprometessem a barreira cutânea e hospitalização nos 30 dias anteriores à coleta do material para o estudo. Para fins de análise, as crianças foram classificadas em amamentadas e não amamentadas. Foram consideradas em amamentação as crianças que na época da coleta dos dados estavam recebendo leite materno, independentemente do volume e da complementação com outros alimentos, líquidos ou sólidos.<sup>18</sup>

O diagnóstico de DA era confirmado pelo investigador principal (dermatologista) se a criança apresentava sinais e sintomas característicos da doença ao exame clínico e/ou história de eczema recorrente com localização típica.<sup>19, 20</sup> A gravidade da dermatite atópica não foi considerada para o diagnóstico.

Os pais e/ou responsáveis pela criança, após consentirem em participar do estudo, respondiam a um questionário com informações clínicas e demográficas da criança e sua família. Após, o investigador realizava coleta de material nas narinas e flexuras cubitais sem lesão visível da criança, com *swab* estéril (umedecido com solução fisiológica a 0,9% esterilizada), o qual era imediatamente inserido em meio de transporte com carvão (Amies) para laboratório. O mesmo procedimento foi aplicado para a coleta do *swab* nasal da mãe da criança, quando ela estava presente na consulta.

O material era enviado ao Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul, laboratório referência no RS, num prazo máximo de 4 horas após a coleta. As amostras foram semeadas na superfície de Ágar sangue bovino a 5% e incubadas em estufa bacteriológica a 37°C, sendo as leituras efetuadas em 24 a 48 horas por duas farmacêuticas bioquímicas previamente determinadas. Foi realizada a prova da catalase para diferenciação entre *Streptococcus* e *Staphylococcus* e a prova da coagulase para diferenciação entre *Staphylococcus* coagulase negativo e positivo.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média e desvio-padrão e as demais, como moda ou mediana.

Nos cruzamentos de variáveis qualitativas foi utilizado o teste de associação Qui-quadrado de Pearson. Para avaliar uma possível associação entre presença do *S. aureus* na narina e/ou pele da criança e a presença do *S. aureus* na cavidade nasal materna, foi utilizado o Teste Exato de Fischer. Para todas as análises, um valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

O banco de dados foi construído em planilha eletrônica Excel e, para as análises, foi utilizado o software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 13 para *Windows*.

O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Escola de Saúde Pública do RS e da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde do RS.

## **Resultados**

Foram incluídas no estudo 79 crianças e 72 mães, pois 7 crianças foram trazidas à consulta por outros responsáveis (pai ou avó). Não houve recusas em participar do estudo. A maioria das crianças estava no segundo ano de vida; sendo a média de idade igual a  $13,6 \pm 6,7$  meses. A Tabela 1 apresenta outros dados clínico-epidemiológicos da amostra.

A prevalência de colonização pelo *S. aureus* na amostra de crianças estudadas foi de 31,6%. Entre as crianças que estavam sendo amamentadas, o *S. aureus* foi encontrado na cavidade nasal de 8 (25,8%) e na pele (fossas cubitais) de 4 (12,9%). Entre as que não recebiam leite materno, o *S. aureus* foi encontrado na cavidade nasal de 10 (20,8%) e na pele de 11 (22,9%). Entre as mães, 16 (22,2%) apresentaram crescimento de *S. aureus* no material proveniente do swab nasal.

Pouco mais de um terço das crianças (31 – 39,2%) estava sendo amamentada na época do estudo.

Não se observou associação significativa entre aleitamento materno e colonização pelo *S. aureus* da cavidade nasal ou pele da criança, cuja prevalência relativa (razão de prevalência) foi de 0,87 (Tabela 2). Porém, houve concordância entre a colonização pelo *S. aureus* na cavidade nasal das mães e na cavidade nasal e/ou pele dos filhos. Das 72 duplas,

houve concordância (presença ou ausência) em 56 (77,8%) (Tabela 3). A concordância entre as crianças amamentadas e as não amamentadas foi a mesma (77,8)%.

## **Discussão**

A influência do aleitamento materno no desenvolvimento e na evolução das doenças atópicas tem sido motivo de controvérsia. Este estudo tem o mérito de provavelmente ser o primeiro a explorar a associação entre aleitamento materno e colonização muco-cutânea pelo *S. aureus* na criança com DA.

Na população de crianças em geral, o aleitamento materno é apontado como um dos possíveis fatores associados à colonização nasal pelo *S. aureus*.<sup>13,14,21,22</sup> Nesse estudo, porém, a amamentação não contribuiu para aumentar a prevalência de colonização muco-cutânea pelo *S. aureus* na população de crianças atópicas com até 2 anos de idade. Chama a atenção a baixa prevalência de colonização pelo *S. aureus* na população estudada (31,6%), quando comparada com a população de outros estudos, que relatam prevalências de até 90%.<sup>1,23,24</sup> A diferença das condições clínicas das crianças pode estar implicada nesses achados discrepantes. Diferentemente das crianças deste estudo, as crianças dos outros estudos apresentavam quadro grave da doença, com franca exacerbação do eczema, necessitando, muitas vezes, de admissão hospitalar. A população de crianças do presente estudo, devido a características específicas do serviço, apresentava perfil semelhante ao da população atendida unidades básicas de saúde: crianças com um quadro menos grave da doença, na sua grande maioria sem história de tratamento ou internações prévias. Isso explicaria a prevalência de colonização pelo *S. aureus* no presente estudo ser semelhante à encontrada em uma população de crianças atópicas inglesas vindas da comunidade, sem tratamento ou internações prévias e nível sócio-econômico semelhante.<sup>25</sup> Já a proporção de mães com cultura nasal positiva para *S. aureus* foi consistente com a média na população geral observada em outros estudos.<sup>26,27</sup>

A exemplo do que já foi observado por outros autores<sup>13</sup>, o presente estudo encontrou uma associação positiva entre presença do *S. aureus* na mucosa nasal materna e na pele e/ou mucosa nasal das crianças, com quase 80% de concordância. O aleitamento materno não parece ter contribuído para esse achado, haja vista a concordância ser semelhante entre as crianças amamentadas e não amamentadas. Considerando que este foi um estudo transversal, realizado em um só local, com uma amostra pequena de crianças atendidas em um

ambulatório de especialidade dermatológica com características próprias, é preciso ter cautela na generalização dos achados.

Os resultados desse estudo devem ser considerados exploratórios e potenciais geradores de hipóteses.

Novos estudos, preferencialmente com delineamento prospectivo, são necessários. Adicionalmente, métodos mais sensíveis de detecção do *S. aureus*, como os utilizados em microbiologia molecular (reação em cadeia da polimerase ou gel de eletroforese de campo pulsado) poderiam ser úteis para comprovar a mesma origem entre o *S. aureus* presente no binômio mãe-filho.

## Referências

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94.
2. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-16.
3. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham Brown RA, De Prost Y, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol*. 2003;148(Suppl 63):3-10.
4. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183-91.
5. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimoumi M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):520-7.
6. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):478-81.
7. Kull I, Bohme M, Wahlgren C, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):657-61.
8. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1238-48.

9. Mahrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):671-9.
10. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):201-8.
11. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu G, Dunson D, London S. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):49-54. e3.
12. Pesonen M, Kallio MJT, Ranki A, Simes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(8):1011-1018.
13. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, de Silva GDI, Kantzanou N, Crook D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5718-25.
14. Kawada M, Okuzumi K, Hitomi S, Sugishita C. Transmission of *Staphylococcus aureus* between healthy, lactating mothers and their infants by breastfeeding. *J Hum Lact*. 2003;19(4):411-17.
15. Leung DY. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1 Suppl):S13-6.
16. Morishita Y, Tada J, Sato A, Toi Y, Kanzaki H, Akiyama H, et al. Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis-- the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(8):1110-17.
17. Gill S. An overview of atopic eczema in children: a significant disease. *Br J Nurs*. 2006;15(9):494-9.
18. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Feature of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980;92(Suppl 190):44-7.
19. Williams HC, Jburney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):406-16.
20. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007. Washington D.C., 2007.
21. Le Thomas I, Mariani-Kurkdjian P, Collignon A, Gravet A, Clermont O, Brahimi N, et al. Breast milk transmission of a Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* strain causing infantile pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2001;39(2):728-9.

22. Amir L. Breastfeeding and *Staphylococcus aureus*: three case reports. *Breastfeed Rev.* 2002; 10(1):15-8.
23. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy.* 2001;56(11):1034-41.
24. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD003871.
25. Goodyear HM, Watson PJ, Egan SA, Price EH, Kenny PA, Harper JI. Skin microflora of atopic eczema in first time hospital attenders. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18(4):300-4.
26. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):505-20.
27. Amir LH, Garland SM, Lumley J. A case-control study of mastitis: nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam Pract.* 2006;7:57.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes e familiares (n = 79)

<b>Características</b>	
<b>Dados demográficos</b>	
Idade (meses)	
4-6	15 (19,0%)
7-12	24 (30,4%)
13-24	40 (50,7%)
Sexo – masculino	37 (46,8%)
Cor da pele branca	48 (60,8%)
Primeiro filho ou filho único	36 (45,6%)
<b>Dados sobre a doença</b>	
Prurido	74 (93,7%)
Distribuição típica das lesões	63 (79,7%)
Dermatite crônica e recidivante	68 (86,1%)
Lesões de dermatite presentes na consulta	75 (94,9%)
Eritema	67 (84,8%)
Escamação	50 (63,3%)
Induração	23 (29,1%)
Escoriação	33 (41,8%)
Liquenificação	16 (20,3%)
Exsudação	21 (26,6%)
Presença de crostas	21 (26,6%)
> 20% de lesões corporais	14 (17,7%)
> 10% de lesões em áreas nobres	26 (32,9%)
Historia pessoal e/ou familiar de atopia	73 (92,4%)
Mãe atópica	48 (60,8%)
Pai atópico	40 (50,6%)
Irmão(s) atópico(s)*	29 (67,4%)
<b>Alimentação da criança</b>	
AM exclusivo	3 (3,8%)
AM misto	3 (3,8%)
AM mais alimentos complementares	3 (3,8%)

---

AM misto mais alimentos complementares	22 (27,8%)
Sem AM	48 (60,8%)

---

Legenda: AM – Aleitamento materno. \* excluídas as crianças sem irmãos (n=43).

Tabela 2 - Aleitamento Materno e colonização muco-cutânea pelo *S. aureus*

		<i>S.aureus</i> *		
		Positivo n (%)	Negativo n (%)	Total N (%)
<b>Aleitamento Materno</b>	Sim	9 (29,0)	22 (71,0)	31 (100,0)
	Não	16 (33,3)	32 (66,7)	48 (100,0)
<b>Total</b>		<b>25 (31,6)</b>	<b>54 (68,4)</b>	<b>79 (100,0)</b>

\**S. aureus* se refere à presença de *S. aureus* na mucosa nasal e/ou pele da criança.  $p= 0,878$  (teste Qui-quadrado de Pearson).

Tabela 3 - Colonização pelo *S. aureus*: concordância entre mães e filhos

<i>S. aureus</i> mãe	<i>S. aureus</i> criança* n(%)	
	Positivo	Negativo
Positivo	11 (68,7)	5 (31,3)
Negativo	11 (19,6)	45 (80,4)

\* *S. aureus* se refere à presença de *S. aureus* na mucosa nasal e/ou na pele da criança.  $p < 0,001$  (teste Exato de Fischer).

## 7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que o *S. aureus* é o microorganismo mais freqüentemente relacionado à DA e seu papel no desenvolvimento, prolongamento e exacerbação dessa dermatose tem sido tema de recorrentes estudos. A busca por determinantes da colonização bacteriana no paciente atópico é condição fundamental não só no processo de entendimento, mas também no tratamento da DA. Esforços para diminuir a colonização da pele e mucosas de pacientes atópicos poderiam contribuir para a redução dos sinais e sintomas da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados.

O presente estudo avaliou o possível papel do AM na colonização pelo *S. aureus* na criança com DA. Não foi observada associação entre AM e colonização pelo *S. aureus*. Entretanto, observou-se que das 16 mães (22,2% da amostra total) que apresentaram resultados positivos para *S. aureus*, na coleta do swab nasal, apenas 5 tinham filhos com resultados negativos para *S. aureus* (swab da cavidade nasal ou da pele em lesão visível). Além disso, entre as 56 mães (77,8% da amostra total) com resultados negativos, 45 tinham filhos com resultados também negativos (cavidade nasal ou pele sem lesão visível). Assim sendo, a presença do *S. aureus* na cavidade nasal materna foi associada com a presença dessa bactéria na cavidade nasal ou na pele do paciente. Questionamentos como o ambiente e/ou a carga genética que mãe e filho compartilham exercem influência ou que papel o AM desempenha nesse cenário são potenciais geradores de hipóteses.

Concluindo, devido à importante e controversa relação entre a colonização pelo *S. aureus*, AM e DA, torna-se oportuna a realização de novos estudos. O entendimento de uma potencial associação entre esses fatores – sem relato na literatura até o presente momento - é um componente fundamental na busca de medidas preventivas que venham auxiliar no tratamento futuro de pacientes com DA.

## 8 ANEXOS

A - PROJETO DE PESQUISA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

**INFLUÊNCIA DO ALEITAMENTO MATERNO NA COLONIZAÇÃO MUCO-  
CUTÂNEA PELO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CRIANÇA COM DERMATITE  
ATÓPICA**

Raíssa Massaia Londero Chemello

Elsa Regina Justo Giugliani

Renan Rangel Bonamigo

## **Questão de pesquisa**

A prevalência da colonização muco-cutânea pelo *S. aureus* nas crianças com dermatite atópica é diferente entre aquelas estão sendo amamentadas e as que não estão?

## **Objetivos**

### **Objetivo geral**

- Investigar a associação entre aleitamento materno e presença de *S. aureus* na pele e na cavidade nasal das crianças entre 4 e 24 meses de idade com dermatite atópica;

### **Objetivos específicos**

- Pesquisar e comparar a prevalência da colonização da pele e mucosas pelo *S. aureus* em crianças com dermatite atópica amamentadas e não amamentadas;

- Investigar a relação da duração do aleitamento materno e do aleitamento materno exclusivo na colonização da pele e narinas de crianças com dermatite atópica pelo *S. aureus*;

- Verificar a concordância entre a presença do *S. aureus* na cavidade nasal materna e a colonização muco-cutânea por essa bactéria nas crianças com dermatite atópica.

## **Introdução**

A dermatite atópica (DA) é uma dermatose inflamatória multifatorial de caráter crônico, recidivante, em que o prurido intenso e a xerose cutânea são freqüentes.(1) É uma das afecções cutâneas mais freqüentes na infância: cerca de 10 a 20% da população infantil apresentam DA e sua prevalência vem crescendo ao longo dos anos.(2)

A etiopatogenia da DA é complexa e multifatorial. Devem ser considerados principalmente a hereditariedade, as alterações da barreira cutânea, o desbalanço do sistema imunológico, o estresse emocional e os fatores ambientais, assim como a colonização da pele pelo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e a alimentação nos primeiros meses de vida.(1,3)

Vários estudos têm examinado os benefícios do aleitamento materno (AM) no desenvolvimento da doença atópica. Uma meta-análise com estudos publicados entre 1966 e 2000 realizada por Gdalevich et al. demonstrou que o AM exclusivo por pelo menos 3 meses após o nascimento foi altamente protetor em relação à DA, principalmente nas crianças com história familiar de atopia [Odds Ratio (OR)= 0,58; Intervalo de Confiança (IC) 95%=

0,4-0,92]. (4) Vários fatores de ordem imunológica poderiam explicar o efeito protetor do AM na doença atópica.(5,6)

Por outro lado, alguns estudos não reproduziram os resultados benéficos previamente descritos. Sears e col. observaram ausência do efeito protetor do AM contra DA e asma, podendo, inclusive, o AM conferir risco para essas doenças.(7) Esse achado foi corroborado por Mahrshahi e col., em uma coorte em que foi demonstrado que crianças que foram amamentadas por período igual ou superior a 6 meses estavam em maior risco de desenvolver atopia aos 5 anos de idade.(8)

Tal controvérsia relacionada ao AM e à DA poderia ser explicada, pelo menos parcialmente, pela presença de fatores ainda não completamente esclarecidos, como a colonização do paciente atópico por bactérias por meio da amamentação.

Na população pediátrica em geral, o AM foi associado positivamente à colonização nasal pelo *S. aureus* (OR, 4,0; IC 95%, 1,8-9,2;  $p= 0,001$ ).<sup>(9)</sup>

Nos pacientes com DA, essa bactéria é o microorganismo mais frequentemente encontrado, podendo estar presente nas lesões cutâneas em mais de 80% deles. Os pacientes atópicos exibem defeitos na resposta imune adquirida e inata que aumentam a susceptibilidade à colonização pelo *S. aureus*.<sup>(1,3)</sup> Adicionalmente, essa bactéria exerce importante papel na exacerbação e prolongamento da DA.<sup>(1,3)</sup>

Sendo assim, esforços para diminuir a colonização da pele e mucosas de pacientes atópicos por essa bactéria poderiam contribuir para a redução dos sinais e sintomas de atopia.

Em conclusão, a controversa relação entre DA, AM e colonização pelo *S. aureus*, foi pouco explorada até o presente momento. Diante deste cenário, pretende-se avaliar neste estudo a associação entre AM e presença do *S. aureus* nas crianças com dermatite atópica. A revisão da literatura não apontou nenhum estudo que investigasse tal associação.

## **Metodologia**

**Delineamento:** Estudo transversal.

## **População alvo**

Crianças com dermatite atópica, na faixa etária dos 4 aos 24 meses completos, usuárias do Sistema Único de Saúde da região metropolitana de Porto Alegre, atendidas no Ambulatório de Dermatologia Sanitária – Secretaria Estadual da Saúde, Porto Alegre/RS.

## **Amostra**

Serão selecionadas para o estudo todas as crianças com idade entre 4 e 24 meses com dermatite atópica que procurarem o Ambulatório de Dermatologia Sanitária, em turnos pré-determinados. Não se observa diferença na população atendida em relação aos dias da semana ou horário de atendimento.

Os responsáveis pelas crianças elegíveis para o estudo serão convidados a participar do estudo e os que consentirem serão incluídos até que se atinja o número de sujeitos previstos para o estudo. De acordo com o cálculo do tamanho da amostra para comparar duas proporções, considerando a estimativa de P1 (proporção de crianças atópicas em aleitamento materno colonizadas pelo *S. aureus*)= 50% (prevalência (média) na população atópica em geral), P2 (proporção de crianças atópicas sem aleitamento materno colonizadas pelo *S. aureus*)= 20%,  $\alpha=0,05$  e  $\beta=20\%$ , o número mínimo de crianças necessário para o estudo é 78.

## **Critérios de exclusão**

- 1) Crianças que fizeram uso oral de antibióticos ou corticosteróides nos últimos 30 dias;
- 2) Crianças imunossuprimidas (HIV positivo, diabetes mérito tipo I, transplantados, usuários de imunossupressores);
- 3) Crianças que apresentam outras doenças que comprometem a barreira cutânea;
- 4) Crianças hospitalizadas nos últimos 30 dias;

## **Variável dependente**

Colonização muco-cutânea pelo *Staphylococcus aureus* na criança com dermatite atópica.

### **Variáveis independentes**

- 1) Presença de aleitamento materno no momento do exame (a criança recebe leite humano, independentemente do padrão);
- 2) Duração do aleitamento materno em meses completos;
- 3) Duração do aleitamento materno exclusivo;

### **Outras variáveis**

- 1) Idade da criança;
- 2) Idade do início da dermatite atópica;
- 3) História familiar de atopia;
- 4) Cor da criança;
- 5) Sexo da criança;
- 6) Presença de animais domésticos na casa;
- 7) Escolaridade do pai e da mãe;
- 8) Tabagista no domicílio;
- 9) Presença de mofo na casa;

### **Plano de coleta de dados**

O diagnóstico de dermatite atópica será confirmado pelo pesquisador responsável/investigador, através de critérios diagnósticos clínicos, previamente estabelecidos por Hanifin e Rajka.(10)

Os pais e/ou responsáveis legais dos pacientes responderão a um questionário com perguntas objetivas aplicado durante a consulta dermatológica pelo próprio investigador (pesquisador). Em todas as crianças será realizada coleta de material (pele, na fossa cubital, e cavidade nasal), com *swab* estéril, pelo pesquisador previamente treinado; o material desta coleta será imediatamente inserido em meio de transporte adequado para laboratório. O mesmo procedimento será realizado para a coleta do *swab* da cavidade nasal da mãe da criança. O laboratório responsável pela execução do exame será o LACEN; as amostras serão semeadas na superfície de Agar sangue bovino a 5% e incubadas em estufa bacteriológica a

37°C, sendo as leituras efetuadas em 24 a 48h. Realizar-se-á a prova da catalase para diferenciação entre *Streptococcus* e *Staphylococcus* e a prova da coagulase para diferenciação entre *Staphylococcus* coagulase negativo e positivo. O material será enviado ao laboratório num prazo máximo de 6 horas após a coleta.

### **Plano de análise de dados**

Os dados serão organizados e analisados usando SPSS 15.0. Para análise das variáveis categóricas tais como presença de aleitamento materno no momento do exame, duração do aleitamento materno exclusivo e duração do aleitamento materno, será utilizada análise através do teste do Qui-quadrado. Para inclusão de variáveis que possam influenciar a associação entre exposição e desfecho, tais como idade da criança, história familiar de atopia, idade de início da doença, tabagismo da mãe, será realizada análise multivariada (se for encontrada associação). Será considerado significativo  $p < 0,05$ .

### **Conflito de interesse**

Declaro que não recebo apoio financeiro da indústria farmacêutica, de laboratórios clínicos, ou de outras empresas na forma de diárias, passagens aéreas, apoio didático ou valores em dinheiro. Não sou funcionária, proprietária, sócia, cotista, ou possuo ações de empresas médicas, farmacêuticas ou de equipamentos médicos. Não realizo pesquisa financiada por empresa farmacêutica e/ou de equipamentos médicos.

### **Questões éticas**

A participação das crianças na pesquisa não alterará os procedimentos de rotina de consultas dermatológicas. Os pais e responsáveis legais dos pacientes serão convidados a participar do estudo, e amplamente esclarecidos sobre o mesmo; receberão a garantia de confidencialidade das informações contidas nos questionários. Todos eles receberão garantia de que, se não quiserem participar do estudo, receberão, igualmente, todo atendimento necessário. Só serão incluídas as crianças cujos responsáveis concordarem em participar e assinarem o termo de consentimento informado. Este projeto será submetido ao comitê de ética da Escola de Saúde Pública (ESP) e Laboratório Central do Estado- Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (LACEN-FEPPS).

## Orçamento

Os custos relacionados a materiais de consumo (folhas, impressão e fotocópias) serão custeados pelo próprio pesquisador.

Os insumos laboratoriais (placas de agar sangue, swab com meio de transporte, coaguloplasma e lâminas) serão custeados pelo próprio pesquisador ou com a verba de taxa de bancada do CNPQ da professora orientadora, se esta for possível.

## Cronograma

ATIVIDADES	MESES	2007 a 2008						2009						
		03	04	05	06	07	08	09/07 a 12/08	01	02	03	04	05 a 07	08
Elaboração pré-projeto		■	■	■	■									
Correção e submissão do pré-projeto						x	■							
Coleta e tabulação dos dados							■	■						
Análise de Dados									■	■				
Revisão Bibliográfica				■	■	■	■	■	■	■	■	■	x	
Redação												■	x	
Defesa da dissertação														■

## Referências

- 1- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003;361(9352):151-160.
- 2- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-1232.
- 3- Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314-2324.
- 4- Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):520-527.
- 5- Eigenmann PA. Breast-feeding and atopic eczema dermatitis syndrome: protective or harmful? *Allergy*. 2004;59(Suppl 78):42-44.
- 6- Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1238-1248.
- 7- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337):901-907.
- 8- Mahrshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):671-679.
- 9- Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, de Silva GD, Kantzanou MN, Crook D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5718-5725.
- 10- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1980;92(Suppl 190):44-7.

## B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho (a) é portador de dermatose (doença de pele) e está sendo convidado a participar deste estudo. Avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este e por isso sua participação é importante. O objetivo deste estudo será avaliar a associação do aleitamento materno (mamar no peito) com a presença da bactéria chamada *Staphylococcus aureus*, nas crianças com a doença de pele chamada Dermatite Atópica (asma na pele).

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que permita a realização da coleta de um “swab” (espécie de cotonete) nasal (nariz) e cutâneo (pele), bem como se disponha a **responder um questionário** envolvendo questões como idade, sexo, procedência, início e término do aleitamento materno do paciente.

**Não** será feito nenhum procedimento que traga dor e/ou risco de vida, apenas o possível desconforto da coleta do exame. Aos pacientes com dermatite atópica e/ou **infecção** (= presença da bactéria + sinais ou sintomas clínicos) cutânea pelo *Staphylococcus* será disponibilizado o tratamento adequado.

Você poderá também, a qualquer momento, solicitar todas as informações sobre o estudo do qual seu filho (a) vem participando, tão logo, desistir do mesmo sem que haja prejuízo ao tratamento ou discriminação de qualquer parte. As informações emitidas no questionário serão mantidas em **sigilo**, assim como a identidade será preservada. Pela participação no estudo, **não** haverá recebimento de qualquer valor em dinheiro. O nome do paciente não será divulgado em nenhum momento.

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li e recebi os esclarecimentos acima e compreendi para que serve o estudo e quais os procedimentos a que o paciente será submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo.

Eu entendi que sou livre para sair do estudo a qualquer momento, sem que tenha que prestar qualquer explicação sobre a minha decisão, sem que isto afete na qualidade do tratamento recebido.

Sei que o nome do (a) meu (a) filho (a) não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei qualquer tipo de dinheiro ou benefício pessoal para participar do estudo.

Porto Alegre, ...../...../.....	
Assinatura do voluntário	
Assinatura do pesquisador	
Telefone de contato	(051) 3901-1441

C - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

**Influência do Aleitamento Materno na Colonização Muco-cutânea pelo *Staphylococcus aureus* na Criança Atópica**

ESTUDO TRANSVERSAL NO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA SANITÁRIA

→NúmeroQuestionário

□□□□

Nome da mãe : \_\_\_\_\_

Nome da criança: \_\_\_\_\_

Mora em zona urbana ( ) sim ( ) não

ENDEREÇO: Rua \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_ .apto: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Ponto de referência: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Telefone profissional do pai: \_\_\_\_\_ mãe: \_\_\_\_\_

Pretende mudar de endereço? ( ) não ( ) sim

Quando? \_\_\_\_\_ Para qual? \_\_\_\_\_

DADOS INICIAIS DA CRIANÇA

01. Idade criança \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ IDADEM|□□|

02. Cor da criança: (1) branca (2) mista (3) preta (4) outras CORM|□|

03. Sexo da criança: (1) feminino (2) masculino SEXO|□|

DADOS DA FAMÍLIA

04. Escolaridade Mãe: anos de estudo (completos) \_\_\_\_\_ ESCOLAM|□□□|

05. Pai: anos de estudo (completos) \_\_\_\_\_ ESCOLAP|□□□|

06. Renda familiar: R\$ \_\_\_\_\_ salários mínimos \_\_\_\_\_ RENDAFA|□□□|□□□|

Numero de pessoas que dependem da renda: \_\_\_\_\_

07. Renda per capita: \_\_\_\_\_ RENDAPC|□□□|□□□|

08. História pessoal de ATOPIA mãe: (1) sim (2) não (3) não sabe DAMAE|□|

09. pai: (1) sim (2) não (3) não sabe DAPAI|□|

10. N° de irmãos: \_\_\_\_\_ NIRMAOS|□|

09. Irmãos com DA: (1) sim (2) não DAIRMAOS|□|

10. Tabagismo na casa: (1) sim (2) não FUMO|□|

11. Mãe: (1) sim (2) não (3) não sabe FUMOMAE|□|

12. Pai: (1) sim (2) não (3) não sabe FUMOPAI|□|

13. Outros: (1) sim (2) não (3) não sabe FUMOUTRO|□|

14. Animal estimação com pêlo na casa: (1) sim (2) não PET|□|

15. Presença de mofo visível na casa: (1) sim (2) não (3) não sabe MOFO|□|

### DADOS DA AMAMENTAÇÃO

Alimentação atual:

(1)LM (2)Água (3)Chá (4)Suco (5)Leite (6)Sólidos/semi-sólidos

16. Tipo de alimentação atual:

(1) AM exclusivo (2) AM predominante (3) AM complementado (peito + mais outros alimentos ) (4) aleitamento misto (peito + outros leites) (5) aleitamento misto complementado (peito + outros leite + outros alimentos) (6) sem aleitamento materno ALIMATUA |\_\_|

17. Ainda mama no peito: (1)sim (2)não LMATUAL|\_\_|

18. Se sim, quantas vezes por dia mama no peito: \_\_\_\_\_n° vezes NMAMADAS|\_\_|

19. Quanto tempo mamou no peito: \_\_\_\_\_meses (88) ainda mama LMTEMPO|\_\_||\_\_|

Idade que a criança começou

20. água: \_\_\_\_\_dias IAGUA|\_\_||\_\_||\_\_|

21. Chá: \_\_\_\_\_dias ICHA|\_\_||\_\_||\_\_|

22. Suco: \_\_\_\_\_dias ISUCO|\_\_||\_\_||\_\_|

23. Outros leites: \_\_\_\_\_dias ILEITES|\_\_||\_\_||\_\_|

24. Sólidos: \_\_\_\_\_dias ISOLIDO|\_\_||\_\_||\_\_|

25. Ovo: \_\_\_\_\_dias IOVO|\_\_||\_\_||\_\_|

26. Peixe: \_\_\_\_\_dias IPEIXE|\_\_||\_\_||\_\_|

27. Amendoim: \_\_\_\_\_dias IAMEND|\_\_||\_\_||\_\_|

28. Soja: \_\_\_\_\_dias ISOJA|\_\_||\_\_||\_\_|

29. Tempo que a criança foi amamentada exclusivamente com LM: \_\_\_\_\_dias LMEXCLUS|\_\_||\_\_||\_\_|

### DADOS CUTÂNEOS

30. Idade do início da DA: \_\_\_\_\_meses (88) ignorado NICIODA|\_\_||\_\_|

31. LM no início da DA: (1) sim (2) não (3) não sabe LMINICDA|\_\_|

32. Lesões presentes no momento da coleta: (1) sim (2) não LESOESDA|\_\_|

33. Induração (1) sim (2) não INDURACA|\_\_|

34. Eritema (1) sim (2) não ERITEMA|\_\_|

35. Escoriação (1) sim (2) não ESCORIA|\_\_|

36. Liqueficação (1) sim (2) não LIQUEN|\_\_|

37. Exsudação (1) sim (2) não EXSUDA|\_\_|

38. Escamação (1) sim (2) não ESCAMA|\_\_|

39. Crostas (1) sim (2) não CROSTA|\_\_|

40. >20% envolvendo cabeça, membros e/ou tronco (1) sim (2) não 20PLESAO |\_\_|

41. >10% envolvendo pálpebras, mãos e/ou áreas intertriginosas (1) sim (2) não 10PLESAO|\_\_|

42. Acorda à noite pela coceira (1) sim (2) não (3) ns ACONOITE|\_\_|

44. Faltou escola/creche por causa da doença (1) sim (2) não (3) ns FALTESCO|\_\_|

45. Necessidade de CORTICOIDE oral (1) sim (2) não (3) ns CORTORAL |\_\_|

46. (1)< 1X/ano (2) 1-3X/ano (3) >3-11X/ano (4) 12X/ano ou > FREQCORT|\_\_|

Infecção ou complicações oculares relacionadas à DA:

47. Conjuntivites de repetição	(1) sim (2) não (3) ns	CONJUNT  <input type="checkbox"/>
48. Catarata	(1) sim (2) não (3) ns	CATARATA  <input type="checkbox"/>
49. Ceratocone	(1) sim (2) não (3) ns	CERATOCO  <input type="checkbox"/>
50. Hospitalização previa (pela DA):	(1) sim (2) não	HOSPPREV  <input type="checkbox"/>
51. Uso Antibiotico devido à DA prévia:	(1) sim (2) não	ATBPREV  <input type="checkbox"/>
Medicação VO atual em uso para DA:		
52. Anti-H1	(1) sim (2) não (3) ns	ANTIHI  <input type="checkbox"/>
53. Corticoide	(1) sim (2) não (3) ns	USOCORT  <input type="checkbox"/>
54. Cetotifeno	(1) sim (2) (3) ns	CETOTIFE  <input type="checkbox"/>
55. Outros	(1) sim (2) (3) ns	OUTRO  <input type="checkbox"/>

#### Critérios Diagnósticos da DA

##### A. Critérios Clínicos Maiores

56. Prurido (1) sim (2) não	PRURIDO  <input type="checkbox"/>
57. Morfologia e distribuição típica das lesões -envolvimento extensor e facial nas crianças (1) sim (2) não	DISTLESA   <input type="checkbox"/>
58. Dermatite crônica e recidivante (1) sim (2) não	DCRONICA   <input type="checkbox"/>
59. História pessoal ou familiar de atopia (1) sim (2) não	HXATOPIA   <input type="checkbox"/>

##### B. Critérios Clínicos Menores

###### Exame Dermatológico:

60. Asteatose (1) sim (2) não	ASTEATOS   <input type="checkbox"/>
61. Hiperlinearidade palmar (1) sim (2) não	HIPERLIN   <input type="checkbox"/>
62. Queratose pilar (1) sim (2) não	QUERATOS   <input type="checkbox"/>
63. Ictiose vulgar (1) sim (2) não	ICTIOSE   <input type="checkbox"/>
64. Pregas infra-orbitais de Dennie-Morgan (1) sim (2) não	DENIMORG   <input type="checkbox"/>
65. Ptiríase Alba (1) sim (2) não	PALBA   <input type="checkbox"/>
66. Dermografismo branco (1) sim (2) não	DBRANCO   <input type="checkbox"/>
67. Palidez ou eritema facial (1) sim (2) não	PEFACIAL   <input type="checkbox"/>
68. Quelitite (1) sim (2) não	QUEILITE   <input type="checkbox"/>
69. Eczema de mamilo (1) sim (2) não	ECMAMILO   <input type="checkbox"/>
70. Pregas anteriores no pescoço (1) sim (2) não	PREGASP   <input type="checkbox"/>
71. Acentuação perifolicular (1) sim (2) não	
72. Escurecimento peri-orbital (1) sim (2) não	ESCUROLH   <input type="checkbox"/>
73. Alopecia areata (1) sim (2) não	AA   <input type="checkbox"/>
74. Sinal de Hertoghe (rarefação de sobrancelhas) (1) sim (2) não	HERTOGE   <input type="checkbox"/>

###### História Clínica:

75. Início precoce de doença (1) sim (2) não	IPRECOCE   <input type="checkbox"/>
76. Tendência a infecções cutâneas (1) sim (2) não	TENDIC   <input type="checkbox"/>
77. Conjuntivites recorrentes (1) sim (2) não	CONJUNT   <input type="checkbox"/>
78. Tendência a dermatites inespecíficas de mãos e pés (1) sim (2) não	DMAOPE   <input type="checkbox"/>
79. Curso influenciado por fatores ambientais (1) sim (2) não	INFLUAMB   <input type="checkbox"/>
80. Curso influenciado por fatores emocionais (1) sim (2) não	INFLUEMO   <input type="checkbox"/>
81. Intolerância alimentar (1) sim (2) não	INTOLALI   <input type="checkbox"/>
82. Prurido com sudorese (1) sim (2) não	COCSUOR   <input type="checkbox"/>
83. Urticária colinérgica (1) sim (2) não	URTICARI   <input type="checkbox"/>

###### Dados Complementares:

84. Elevação da Ige sérica (1) sim (2) não (3) não sabe	GE   <input type="checkbox"/>
85. Hipersensibilidade tipo 1 (1) sim (2) não (3) não sabe	HTIPO1   <input type="checkbox"/>
86. Catarata (1) sim (2) não (3) não sabe	CATARATA   <input type="checkbox"/>
87. Ceratocone (1) sim (2) não (3) não sabe	CERATOCO   <input type="checkbox"/>

## D - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



**FEPPS**

Fundação Estadual de Produção  
e Pesquisa em Saúde

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FEPPS

Av Ipiranga 5400, Prédio do IPB-LACEN, sala 06

CEP 90.610-000 – PORTO ALEGRE/RS

e-mail: cep\_fepps@fepps.rs.gov.br



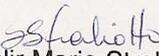
#### **X) PARECER DO CEP/FEPPS: APROVADO**

O Comitê de Pesquisa e Ética da FEPPS/RS deliberou em reunião do dia 17/09/2007, Ata nº 12/2007, que o presente projeto está adequado ética e metodologicamente de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Res.196/96/CNS e suas complementares) e portanto, aprovado por este Comitê.

Em anexo, cópia do TCLE aprovada por este Comitê e que deverá ser utilizada no estudo.

Reiteramos que relatórios semestrais do projeto em andamento, relatório final e cópia do trabalho de conclusão e/ou publicação deverão ser entregues ao Comitê de Ética em Pesquisa da FEPPS.

Porto Alegre, 18 de setembro de 2007.

  
Selir Maria Stralio  
Coordenadora CEP-FEPPS/RS