

## **Índice**

<b>Introdução</b> .....	1
<b>Materiais e Métodos</b> .....	2
<b>Resultados</b> .....	4
Grau de prematuridade e asma .....	4
Prematuridade e asma na infância e na vida adulta .....	7
Diferenças entre géneros .....	10
<b>Discussão</b> .....	11
Desenvolvimento intrauterino do sistema respiratório .....	11
Mecanismos causais .....	14
Possível tratamento/prevenção .....	21
<b>Conclusão</b> .....	22
<b>Referências bibliográficas</b> .....	23

## **Resumo**

**Objetivo:** A asma é a doença crônica mais prevalente em idade pediátrica. Alguns estudos têm sugerido uma relação entre asma e prematuridade, tendo em conta o grau da prematuridade, embora as causas desta associação ainda estejam em investigação. O aumento da prevalência e sobrevivência dos prematuros traz o desafio de lidar com um amplo espectro de crianças com asma, o que tem interessado a comunidade científica. Este artigo tem como objetivo investigar a associação entre a prematuridade e a asma em idade pediátrica, de acordo com o grau de prematuridade, em comparação com crianças nascidas a termo.

**Métodos:** Com as palavras-chave preterm, premature birth, prematurity, asthma, children, lung development, foi realizada pesquisa no Pubmed de publicações epidemiológicas analíticas em seres humanos, publicados em inglês entre 2004 e 2014. Publicações adicionais foram identificadas por triagem das listas de referências de artigos de interesse. Foram selecionados os estudos que abordassem a associação entre prematuridade e asma em idade pediátrica.

**Resultados:** Os bebês prematuros têm um risco aumentado de asma na infância em comparação com bebês nascidos a termo. Esse risco é maior à medida que o grau de prematuridade aumenta, sendo a prematuridade extrema (inferior a 32 semanas) a mais afetada. Também foi observado um maior risco de asma para as crianças nascidas antes das 39 semanas.

**Conclusões:** Com a diminuição da idade gestacional, o risco de asma aumenta na infância e idade adulta, estando esta associação na dependência de fatores genéticos, ambientais e perinatais.

**Palavras-chave:** Prematuridade, asma, idade gestacional, idade pediátrica, crianças, desenvolvimento pulmonar.

## **Abstract**

**Objective:** Asthma is the most prevalent chronic disease in children. Some studies have suggested an association between asthma and prematurity, taking into account the degree of prematurity, although the causes of this association are still under investigation. The increasing prevalence and survival of preterm infants challenges to deal with a wide spectrum of children with asthma, which has interested the scientific community. This article aims to investigate the association between prematurity and asthma in children, according to the degree of prematurity, compared with children born at term.

**Methods:** With the keywords preterm, premature birth, prematurity, asthma, children, lung development, research was conducted in Pubmed and were selected analytical epidemiological publications in humans, published in english between 2004 and 2014. Additional publications were identified by screening the articles of interest references. Studies that related the association between preterm birth and asthma in children were selected.

**Results:** Prematurely born children are at increased risk of asthma compared with babies born at term. This risk is greater as the degree of prematurity increases, extremely preterm (less than 32 weeks) is the most affected. There was also an increased risk of asthma in children born before 39 weeks.

**Conclusions:** Decreasing gestational age increases the risk of asthma in childhood and adulthood. This association depends on genetic, environmental and perinatal factors.

**Keywords:** Prematurity, asthma, gestational age, pediatric, children, lung development.

# Introdução

---

Estima-se que anualmente 5% a 18% dos bebês nasçam prematuros em todo o mundo, e as suas complicações são a principal causa de morte de recém-nascidos, segundo a Organização Mundial de Saúde. O desenvolvimento recente de novas técnicas obstétricas e de cuidados intensivos neonatais, e o maior conhecimento da fisiologia e da patologia neonatal, estão na base de um aumento significativo no número de partos prematuros, e da sua sobrevivência. Este aumento deve-se essencialmente aos nascimentos entre as 32 e as 36 semanas de gestação, que correspondem aproximadamente a 70-85% dos partos prematuros.<sup>1</sup>

As crianças prematuras atualmente sobrevivem mais, mas apresentam morbilidade tardia, em comparação com os bebês de termo, nomeadamente patologias do foro respiratório, como a asma.<sup>2</sup> Assim, a sobrevivência destes recém-nascidos cada vez mais prematuros tem aumentado progressivamente a incidência das doenças pulmonares crónicas.<sup>3</sup>

A asma é a doença crónica mais frequente em idade pediátrica em todo o mundo, estimando-se uma prevalência em Portugal de 11-12% dos jovens, de acordo com o estudo International Study of Asthma and Allergies in Childhood.<sup>4,5</sup>

O aumento das prevalências da prematuridade e da asma, nas últimas décadas, e consequentes aumentos na morbilidade e mortalidade a curto e a longo prazo, assim como a cronicidade da doença, contribuem para que a associação destas duas entidades seja de relevância significativa para a saúde pública e para a comunidade científica.<sup>6</sup>

Este projeto tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica da associação entre a prematuridade e a asma na infância e adolescência, tendo em conta o grau de prematuridade, e melhorar a compreensão sobre os mecanismos subjacentes a este fenómeno, de modo a serem desenvolvidas intervenções preventivas e terapêuticas.

# Materiais e Métodos

---

Esta revisão foi realizada após pesquisa de artigos na base de dados on-line PubMed utilizando os seguintes termos: preterm, premature birth, prematurity, asthma, children, lung development. As pesquisas abrangeram o período de 1 de Janeiro de 2004 a 31 de Dezembro de 2014 e foram utilizados estudos publicados em inglês. Publicações adicionais foram identificadas por triagem das listas de referências de artigos de interesse. Estudos epidemiológicos foram elegíveis para inclusão se relatassem uma associação entre o nascimento prematuro e asma em idade pediátrica.

O prematuro (ou pré-termo) foi considerado como a criança nascida viva com idade gestacional inferior a 37 semanas completas no momento do parto. E de termo quando a idade gestacional foi superior ou igual a 37 semanas. A idade gestacional foi calculada a partir do primeiro dia da última menstruação, pelo registo médico, pelo relato materno ou com base na ecografia. O grau de prematuridade corresponde à idade gestacional, sendo tanto maior quanto menor for a duração da gestação.

O diagnóstico de asma foi considerado de acordo com a identificação do padrão característico de sintomas respiratórios, e da variação da limitação do fluxo aéreo expiratório, descrito no *The Global Initiative for Asthma* para crianças com idade superior ou igual a seis anos.

Também foi considerado como diagnóstico, a toma de medicamentos utilizados para a terapêutica da asma, nomeadamente corticosteróides orais e inalados, agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , antagonista dos recetores dos leucotrienos, entre outros.

O diagnóstico de asma em crianças com idade inferior ou igual a cinco anos baseou-se nos parâmetros que constam no *The Global Initiative for Asthma*:

- padrões de sintomas [pieira, tosse, dispneia (normalmente manifesta-se por limitação de atividade), e os sintomas ou despertares noturnos];
- presença de fatores de risco para o desenvolvimento de asma;
- resposta terapêutica ao tratamento.

# Resultados

---

O peso da evidência demonstra que os bebês prematuros têm um risco aumentado de sofrerem de asma na infância em comparação com bebês nascidos a termo.<sup>7</sup> A revisão sistemática e meta-análise de Jaakkola e colaboradores com base em 19 estudos epidemiológicos concluiu que o nascimento prematuro estava associado a um risco aumentado de asma até 36%, em comparação com crianças nascidas a termo.<sup>8</sup> Noutro estudo, investigaram a associação entre prematuridade e asma em cerca de 1,5 milhões de crianças, através de uma revisão sistemática e meta-análise com 30 estudos realizados entre 1995 e 2013, um período de tempo selecionado que permite avaliar mudanças recentes na gestão da prematuridade, e concluíram que 13,7% dos bebês prematuros desenvolveram asma em comparação com 8,3% dos bebês de termo, o que representa um aumento de risco de 70%.<sup>3</sup>

## *Grau de prematuridade e asma*

A influência do grau de prematuridade nesta associação suscitou interesse na comunidade científica sugerindo fortemente que o risco de asma na infância aumenta à medida que a idade gestacional diminui. Os bebês nascidos muito prematuramente apresentam altas taxas de probabilidade de apresentar esta patologia, sendo ligeiramente diminuída nos bebês de termo.<sup>9</sup> Esta associação não se restringe aos extremos da distribuição, está presente em toda a gama de idade gestacional.<sup>7,10</sup>

De facto um declínio contínuo no risco de asma com significado estatístico foi demonstrado com o aumento da idade gestacional, mesmo com 37-38 semanas, em comparação com a referência 39-41 semanas.<sup>9,11</sup>

A morbidade respiratória em geral, e o risco de internamentos de urgência por doenças respiratórias aumentam de igual modo com a diminuição da idade gestacional.<sup>9,12,13</sup>

A prematuridade extrema (inferior a 32 semanas), onde se observam altas taxas de morbidade e mortalidade neonatal, tem sido o foco da maioria dos estudos que examinam o efeito potencial de um nascimento prematuro, nomeadamente na morbidade respiratória.<sup>10</sup> É neste grupo de prematuros que o risco de ocorrência de asma na infância é superior, sendo cerca de três vezes mais frequente do que nas crianças nascidas a termo.<sup>3</sup> Neste grupo também se observou maior risco de internamento por patologias respiratórias.<sup>12</sup> No entanto, este pequeno grupo de bebés nascidos antes das 32 semanas é superado em número pelos prematuros mais “maduros”, de 32-36 semanas, que correspondem a aproximadamente 70-85%, com uma prevalência rapidamente crescente.<sup>1,10,13,14</sup> No passado, este último grupo era escassamente estudado, nomeadamente no que diz respeito aos resultados de saúde a longo prazo, pois considerava-se que esta era similar à dos bebés nascidos às 39-41 semanas,<sup>10</sup> e apresentavam-se relativamente saudáveis em comparação com os prematuros com menos de 32 semanas, necessitando de pouco ou nenhum suporte respiratório no período neonatal.<sup>13</sup>

Contudo, o interesse em estudar crianças nascidas entre as 32-36 semanas aumentou após a publicação de um trabalho que demonstrou maior risco de morbimortalidade em comparação com aqueles que nasceram com 37 semanas ou mais.<sup>10</sup>

Constata-se que há maior mortalidade e morbidade neonatal, anomalias do neurodesenvolvimento, maior prevalência de asma, e internamentos hospitalares devido a problemas respiratórios durante o primeiro ano de vida, e maior ocorrência deste tipo de sintomas na idade pré-escolar, neste grupo de prematuros nascidos entre as 32-36 semanas em comparação com as crianças que nasceram com 37 ou mais semanas de gestação.<sup>10,13</sup>

Portanto, mesmo um pequeno aumento do risco da morbidade respiratória em crianças nascidas depois das 32 semanas contribuirá substancialmente para o número de indivíduos afetados por doença respiratória associada à prematuridade, como descrito anteriormente.<sup>14</sup>

A maioria dos estudos concentra-se em resultados de curto prazo. As consequências a longo prazo têm sido pouco exploradas, e investigações anteriores têm revelado conclusões diferentes.<sup>6,9</sup> Nomeadamente, Abe e colaboradores não encontraram uma associação significativa entre o nascimento entre as 34-36 semanas e o risco de desenvolver asma na infância. Este grupo de prematuros tem menos complicações neonatais graves e menos sequelas neurológicas de longo prazo do que os bebés nascidos antes de 34 semanas de gestação, mas alguns estudos têm mostrado que apresentam três vezes mais risco de morte e sete vezes mais morbidade durante a infância do que bebés de termo.<sup>15</sup>

Diversos estudos abordaram diferentes intervalos de semanas de gestação. Entre as 33-38 semanas encontrou-se também maior risco de asma comparando com crianças nascidas a termo.<sup>9</sup> Um estudo longitudinal constatou que as crianças nascidas entre as 25-32 semanas e as 33-34 semanas apresentavam défices superiores de função pulmonar durante a infância em comparação com os nascidos entre as 35-36 semanas.<sup>14</sup>

Mais recentemente foi descrito existir risco para a saúde, nomeadamente asma, mesmo para depois das 37 semanas de gestação, o que levou alguns autores recentemente a reclassificaram o grupo nascido entre as 37-38 semanas como *early term* em vez de *full term*.<sup>6,10</sup> Mesmo com 39 semanas de gestação, as crianças tiveram um aumento de 10% no risco de internamento hospitalar de urgência por doenças respiratórias em comparação com aqueles que nasceram entre as 40 e 42 semanas. Estes resultados suportam a recente redefinição de gravidez "a termo" 37-42 semanas para um intervalo estreito de 39 a 42 semanas. No entanto, dada a morbidade adicional observada para os recém-nascidos com 39 semanas, o intervalo poderá vir a ser definido como 40 a 42 semanas.<sup>12</sup>

Contudo existe um estudo em que apenas o nascimento com menos de 28 semanas foi associado a um risco aumentado de asma.<sup>16</sup>

### ***Prematuridade e asma na infância e na vida adulta***

Para avaliar a relação entre a prematuridade e a função pulmonar, nomeadamente o risco de desenvolvimento de asma a longo prazo, os diversos estudos analisaram crianças de diferentes faixas etárias.

A função pulmonar de crianças nascidas prematuramente está diminuída no primeiro ano de vida.<sup>14,17,18</sup> Durante os primeiros nove meses, as admissões hospitalares aumentam proporcionalmente com a diminuição da idade gestacional, sendo as causas mais comuns os problemas respiratórios e gastrointestinais.<sup>10</sup>

Os lactentes nascidos entre as 32-36 semanas têm maior risco de sofrerem de asma persistente, e conseqüentemente mais visitas ao médico por agudização da sua doença, podem exigir mais serviços médicos quando hospitalizados, utilizam mais corticóides inalatórios, e têm taxas superiores de reinternamentos durante os primeiros meses de vida do que aqueles que nasceram com 37 semanas ou mais.<sup>6,10</sup>

Algert e colaboradores estudaram uma população de 240 511 crianças com idades entre dois a cinco anos e das que tiveram admissões hospitalares por asma, o parto prematuro foi um dos fatores de risco. O risco de internamento por asma diminuía 5,3% por cada aumento de semana de idade gestacional.<sup>12,19</sup>

Durante os primeiros quatro-cinco anos de vida, tanto os prematuros nascidos entre as 32-36 semanas como com menos de 32 semanas, apresentaram maior risco de sintomas

respiratórios persistentes (tosse, pieira e dispneia), do que os bebês de termo.<sup>13</sup> Os sintomas resultam em maior absentismo escolar e em maior uso de medicamentos, sendo que aos cinco anos, a condição que mais frequentemente necessita de medicação é a asma.<sup>10,13</sup>

Existe uma forte associação direta entre os prematuros nascidos com mais de 36 semanas que apresentam maior risco de desenvolver uma doença atópica, e de vir a ter asma pelos seis anos de idade.<sup>20</sup>

Também aos sete-nove anos de idade, em comparação com uma população controlo, as crianças ex-prematuros têm maior risco de asma.<sup>21</sup>

Aos oito-nove anos de idade, as crianças nascidas antes das 28 semanas de gestação, em comparação com controlos têm a função respiratória substancialmente diminuída, refletindo anomalias no fluxo de ar.<sup>17</sup> Outros estudos longitudinais relataram que as crianças nascidas da 33<sup>a</sup> à 34<sup>a</sup> semana tinham igualmente diminuição das variáveis de função pulmonar avaliada pela espirometria na mesma faixa etária, em comparação com crianças nascidas a termo. Eram semelhantes aos do grupo nascido com 25 a 32 semanas de gestação, mas melhoravam dos 14 anos aos 17 anos.<sup>12,14</sup> Em contraste, as crianças nascidas entre as 35 e 36 semanas tiveram função pulmonar comparável com crianças nascidas a termo nos dois grupos etários.<sup>14</sup>

A associação entre parto prematuro e risco subsequente de asma foi também comprovado para crianças com idade inferior a dez anos.<sup>22</sup>

Aos 11 anos de idade, as crianças nascidas antes das 25 semanas de gestação apresentavam morbidade respiratória persistente, défice na função pulmonar de base, obstrução das vias aéreas. Destas, 56% tinham espirometria basal anormal, 27% tiveram uma resposta positiva ao broncodilatador, e 25% tinham um diagnóstico de asma (o dobro do observado em colegas de classe).<sup>2</sup>

Comprovou-se o aumento do risco de asma nos adolescentes de 15 a 19 anos nascidos prematuros, mas também nos nascidos com 37-38 semanas de gestação.<sup>9</sup>

Apesar de existirem poucos dados longitudinais em relação à morbidade respiratória da infância à idade adulta, há evidências de que a morbimortalidade respiratória em indivíduos nascidos prematuramente, com e sem displasia broncopulmonar, é superior não só durante a infância e a adolescência, mas também na idade adulta, quando comparados com os controles.<sup>21,23</sup>

Os jovens adultos que nasceram entre as 23-27 semanas de gestação apresentam 2,4 vezes mais asma do que aqueles que nasceram entre as 37-42 semanas. Não foi encontrada associação entre os prematuros nascidos entre as 28-32 ou 33-36 semanas de gestação, ou com 43 semanas ou mais e a asma na idade adulta jovem. Estes resultados identificaram que os prematuros nascidos entre as 23-27 semanas de gestação, mas não os que nasceram posteriormente, como um novo fator de risco potencialmente importante para a asma, pelo menos no início da idade adulta.<sup>16</sup>

Na sua meta-análise, Jaakkola e colaboradores concluíram que as crianças nascidas pré-termo tiveram um risco aumentado de asma entre os 1 e 24 anos de idade, com uma estimativa de efeito similar ao observado na meta-análise com 147.252 crianças de 31 estudos de Sonnenschein-van der Voort, para a idade escolar de 5 a 10 anos de idade.<sup>7,8</sup>

É possível que o declínio fisiológico da função respiratória relacionado com a idade que começa a meio da vida adulta, possa ser mais rápido ou chegue a um limite crítico numa idade mais precoce nos ex-prematuros, principalmente se já apresentarem sintomas respiratórios ou se forem fumadores, podendo ter impacto em fases posteriores da vida.<sup>23</sup>

### *Diferenças entre géneros*

O género masculino é um fator de risco significativo para a maioria das consequências adversas do foro pulmonar.<sup>17</sup> Pode-se especular, a partir da magnitude da perda de função pulmonar, que a desvantagem descrita de crianças do género masculino em relação aos distúrbios respiratórios é agravada pela prematuridade. Isso pode contribuir para o aumento da morbidade neonatal e mortalidade relacionada com doença respiratória em lactentes pré-termo do género masculino.<sup>18</sup>

De facto, existem estudos a comprovar que o desenvolvimento da asma difere entre rapazes e raparigas, tendo os meninos prematuros quatro vezes mais probabilidade de desenvolver asma do que as meninas, sendo o aparecimento dos sintomas mais precoce nos rapazes.<sup>4,19,20</sup> Em contrapartida, algumas análises feitas separadamente para homens e mulheres, não objetivaram nenhuma diferença consistente entre os géneros no que respeita ao risco de asma associada ao tempo gestacional.<sup>2,9,11</sup> Isto provavelmente reflete o facto de que a desvantagem do género masculino na função respiratória diminui com o crescimento e é em última análise invertida, pois as mulheres tendem a estar mais em risco para doenças respiratórias, tais como asma pós-puberdade.<sup>2</sup>

# Discussão

---

## *Desenvolvimento intrauterino do sistema respiratório*

É um processo contínuo constituído por cinco fases: embrionária (3<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> semana), pseudoglandular (5<sup>a</sup>-17<sup>a</sup> semana), canalicular (16<sup>a</sup>-26<sup>a</sup> semana), sacular (24<sup>a</sup>-38<sup>a</sup> semana) e alveolar (36<sup>a</sup> semana-8 anos).<sup>24</sup>

As vias aéreas formam-se completamente numa fase bastante precoce, em torno das 16 semanas, durante a fase pseudoglandular. Na fase canalicular, as vias aéreas continuam a desenvolver-se, e na fase sacular, as vias aéreas pré-acinares crescem, os bronquíolos desenvolvem-se e os ácinos formam-se. Os alvéolos, por outro lado, iniciam o seu desenvolvimento apenas em torno das 36 semanas de gestação, durante a fase alveolar. Continuando a desenvolver-se até os oito anos de idade, o crescimento adicional do pulmão ocorre por aumento do tamanho alveolar até o início da idade adulta.<sup>24</sup>

Tendo em consideração este padrão de desenvolvimento, é naturalmente esperado que fatores pré-natais e pós-natais precoces exerçam efeitos importantes sobre o crescimento pulmonar posterior.<sup>21</sup> Sabe-se que qualquer fase do desenvolvimento do sistema respiratório pode ser suscetível de danos por diversos mecanismos, acarretando, assim, um risco de modificação do seu padrão normal de desenvolvimento.<sup>24</sup>

Os principais fatores pré-natais que determinam o desenvolvimento pulmonar fetal são o crescimento fetal e a duração da gestação, sendo cada semana um fator importante para a maturação.<sup>23</sup>

A prematuridade está associada ao nascimento de um bebé nos estágios iniciais do desenvolvimento do pulmão.<sup>8,14,24,25</sup> Portanto, se o nascimento for nas primeiras 32 semanas de gestação, os bebés nascem no final da fase canalicular e início da fase sacular, podendo necessitar muitas vezes de apoio ao nível do sistema respiratório. No entanto, aqueles que nascem entre as 33 e 34 semanas de gestação, também estão numa fase vulnerável, a fase final

do estágio sacular, e não se sabe se o crescimento e desenvolvimento do pulmão continuam normalmente no ambiente extrauterino.<sup>14</sup>

Assume-se frequentemente que o grupo entre as 35-36 semanas se comporta como o das crianças nascidas a termo, mas não está claro se nascer num estágio inicial do desenvolvimento alveolar também resulta em efeitos respiratórios adversos a longo prazo.<sup>14</sup>

Entre crianças com grande risco de desenvolverem doença atópica, o facto de terem nascido após as 36 semanas foi um determinante adicional importante no desenvolvimento de asma na infância e na idade adulta, o que suporta a noção de que o final do desenvolvimento intrauterino pode afetar a saúde pulmonar mais tarde na vida.<sup>20</sup>

Um desenvolvimento pulmonar reduzido devido a um nascimento pré-termo resulta em diferentes défices estruturais e funcionais do pulmão. As crianças prematuras nascem com ou desenvolvem mais tarde, pulmões imaturos, vias aéreas pequenas, menos estáveis, e obstruídas, condicionando maior resistência (especialmente nas vias aéreas pequenas e médias).<sup>7,9,17,18,23</sup> Uma redução de 20 a 30% nas taxas de fluxo expiratório, devida a uma redução no calibre das vias aéreas e ainda à inflamação e espessamento dessas mesmas vias, pode aumentar até 7% por semana de gestação.<sup>18,23</sup> Outros fatores são a hiperreatividade a estímulos diretos e ao exercício, hiperinsuflação, diminuição do número de alvéolos, síntese de surfactante diminuída, subdesenvolvimento anatómico da parede torácica, clearance ineficaz das secreções pulmonares e maior suscetibilidade à lesão por infeções ou fatores ambientais, como o tabaco.<sup>3,13,16,21,23,26</sup>

Estes fatores podem causar edema do interstício pulmonar, rutura das membranas capilares alveolares, danos dos espaços alveolares, atelectasias regionais e um grau variável de compromisso respiratório com trocas gasosas inadequadas imediatamente após o nascimento.<sup>3,23</sup>

Estas alterações do desenvolvimento pulmonar podem predispor o indivíduo a um aumento do risco de asma mais tarde na vida, especialmente durante a infância.<sup>7,9,11,23,27</sup> Assim, uma relação entre o parto prematuro e o risco de asma seria consistente com a hipótese de que o período fetal e a primeira infância desempenham um papel essencial no desenvolvimento de asma.<sup>7,8,27</sup>

O facto dos pulmões das crianças prematuras não estarem ainda maduros, motiva posteriormente um desenvolvimento insuficiente.<sup>7-10</sup> Com o crescimento do pulmão acredita-se que os fatores neonatais se tornam menos importantes do que as influências ambientais que dominam as vias aéreas vulneráveis.<sup>21</sup>

Com o aumento da idade e, conseqüentemente, o crescimento do sistema respiratório durante a infância, o risco de asma tende a diminuir. As alterações da função pulmonar permanecem, mas tendem a normalizar, o que se explica pelo crescimento *catch-up* e normalização da função pulmonar da infância à idade adulta.<sup>2,9,13,21</sup> Isso seria resultado do aumento dos volumes pulmonares em linha com a remodelação fisiológica das vias aéreas e/ou o crescimento do pulmão proporcional ao crescimento somático.<sup>18,21</sup> Pode-se especular que as vias aéreas não crescem tão rápido quanto o volume alveolar em resposta ao crescimento somático, sugerindo um impedimento do desenvolvimento estrutural das vias aéreas, atingindo a idade adulta ainda com alterações pulmonares estruturais e funcionais.<sup>2,18</sup>

Para além do grau de imaturidade, dados recentes sugerem que a composição da flora intestinal difere entre os recém-nascidos pré-termo e de termo, sendo menos diversificada nos primeiros após a primeira semana de vida. Diversidade reduzida da flora intestinal durante a infância tem sido associada a um risco aumentado de sensibilização alérgica e asma aos sete anos de idade.<sup>25</sup>

As intervenções terapêuticas desempenham igualmente um papel importante, nomeadamente a ventilação mecânica prolongada e a suplementação de oxigénio, associadas à inflamação pulmonar na infância e a um crescimento e desenvolvimento anormais contribuem para danos irreversíveis do parênquima pulmonar e das pequenas vias aéreas.<sup>11,14,23,27</sup> Contudo esta interpretação deve ter em conta que a ventilação mecânica costuma ser feita em crianças com doença pulmonar subjacente, o que já pode por si só predispor para anomalias pulmonares futuras.<sup>14</sup>

### ***Mecanismos causais***

Os mecanismos pelos quais o nascimento prematuro aumenta o risco posterior de asma envolvem fatores genéticos, ambientais e perinatais. Tanto as exposições adversas na vida fetal como no período neonatal precoce, independentemente, podem influenciar o crescimento e o desenvolvimento pulmonar.<sup>7,8,12,16,19,27,28,29</sup>

Como discutido na revisão de Jaakkola e colaboradores, diferentes vias podem explicar esta associação, como apresentado nos três modelos simplificados na Figura 1. Existem algumas evidências na literatura atual apoiando cada um dos três modelos.

Em primeiro lugar, o nascimento pré-termo, por si só, pode aumentar o risco de asma já que os pulmões não estão totalmente desenvolvidos anatomicamente ou imunologicamente, e esta imaturidade pode tornar a criança mais suscetível a riscos/exposições posteriores capazes de causar asma, como já descrito anteriormente.<sup>8,27,30</sup> Isto faria com que os determinantes genéticos e ambientais diretos da prematuridade fossem determinantes indiretos do desenvolvimento da asma.<sup>8</sup> Há evidências de que a exposição pré-natal a produtos do fumo de tabaco causados pelo tabagismo materno, fator que pode condicionar o parto prematuro,

aumenta o risco de asma mais tarde<sup>8,21,23,27</sup>, independentemente da exposição pós-natal. Parte deste efeito pode ser devido a idade gestacional reduzida.<sup>8</sup> (Modelo 1)

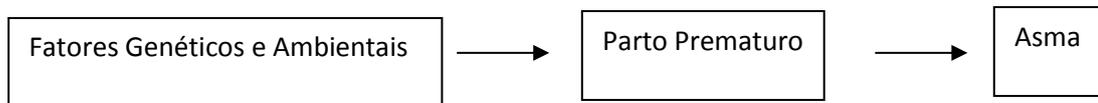
Em segundo lugar, o parto prematuro e a asma podem ter determinantes genéticos comuns.<sup>8,16</sup> Por exemplo, há alguma evidência de que a duração da gravidez é menor entre as mulheres com asma; por outro lado, a asma materna indicia ser um forte determinante da asma da criança.<sup>8,16,19,31</sup> Assim, a constituição genética materna é, provavelmente, um dos fatores responsáveis pela associação verificada.<sup>8</sup> Além de determinantes genéticos comuns, algumas exposições ambientais durante a gravidez podem aumentar tanto o risco de parto prematuro, como influenciar o desenvolvimento fetal dos sistemas respiratório e imunológico e favorecerem a suscetibilidade à asma. Por exemplo, há evidências de que o tabagismo materno, e a corioamniotite aumentem o risco de parto prematuro e de asma.<sup>8,27,28,29</sup>

Este mecanismo não pode ser apenas limitado a compartilhar as exposições ambientais que aumentam o risco tanto de parto prematuro como de asma, mas também é possível que o parto prematuro modifique as relações entre exposições ambientais e do desenvolvimento de asma. Por exemplo, o efeito do tabagismo materno durante a gravidez sobre o desenvolvimento da asma na criança pode ser mais forte em prematuros por causa da imaturidade do desenvolvimento do sistema respiratório no momento do nascimento.<sup>8,23</sup> (Modelo 2)

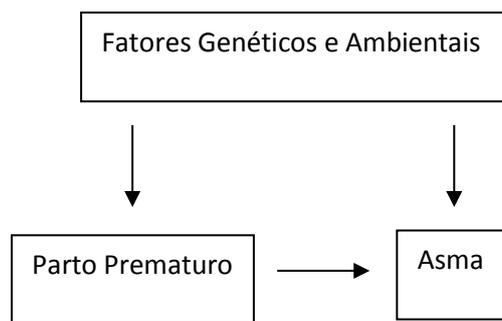
Em terceiro lugar, algumas das exposições pré-natais podem estar intimamente relacionadas com as exposições pós-natais, caso em que a mesma exposição pode induzir o parto prematuro e asma após o nascimento. Assim, a associação entre o parto prematuro e a asma seria devido a uma associação entre as exposições pré-natais e pós-natais, ao invés de mudanças mecânicas na gravidez que levam ao desenvolvimento de asma.<sup>8,21</sup> Um exemplo

disto é novamente a exposição ambiental da criança ao fumo do tabaco durante a gravidez e, em seguida, durante a infância. Como foi dito, o fumo do tabaco ambiental é um fator determinante bem conhecido de parto pré-termo, e há também uma forte evidência entre a exposição pós-natal ao fumo ambiental do tabaco e o risco de desenvolver asma subsequente.<sup>8,23,27</sup> (Modelo 3)

### **Modelo 1**



### **Modelo 2**



### **Modelo 3**

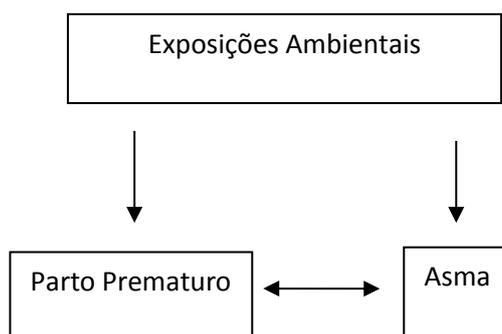


Fig.1 - Modelos dos potenciais mecanismos causais entre parto prematuro e asma (Adaptado de Jaakkola e colaboradores)

As importantes diferenças específicas de género no desenvolvimento pulmonar, nomeadamente das vias aéreas, motivaram o estudo dos efeitos específicos de género e da idade gestacional no desenvolvimento da asma. A maior probabilidade de desenvolvimento de asma nos rapazes nascidos prematuros pode estar relacionada com as diferenças dos estágios finais do desenvolvimento pulmonar in útero e no início da vida, inclusive hormonais e influências somáticas.<sup>20</sup>

Assim, diversos fatores perinatais podem desencadear uma sequência de eventos que levarão, em última instância, ao desenvolvimento de alterações estruturais pulmonares persistentes e, conseqüentemente, ao aumento da incidência de morbidades respiratórias posteriores.

### ***Fatores de risco para a asma***

A asma é uma doença multifatorial que depende da interação de fatores genéticos e ambientais (Figura 2).

Vários investigadores estudaram a influência de múltiplos fatores de risco na associação entre a prematuridade e a asma e concluíram que esta relação é independente de outras variáveis, tais como: medições antropométricas ao nascer, baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intra-uterino, índice de Apgar baixo, tipo de parto, tipo de aleitamento, multiparidade, género da criança, e raça/etnia. Também não parece estar relacionada com infeções do trato respiratório no início da vida, predisposição atópica, história familiar de asma, idade, escolaridade e índice de massa corporal maternos, fatores socio-demográficos e socio-económicos, infeções intrauterinas (como a corioamnionite), fatores ambientais como tabagismo materno (durante a gravidez). Relativamente ao próprio indivíduo que nasceu prematuro, também não é atribuível ao tabagismo pessoal, nem a doença pulmonar neonatal como síndrome de dificuldade respiratória neonatal, taquipneia

transitória do recém-nascido, displasia broncopulmonar ou ao uso de ventilação mecânica.<sup>6,12,19,20,21,22,29</sup>

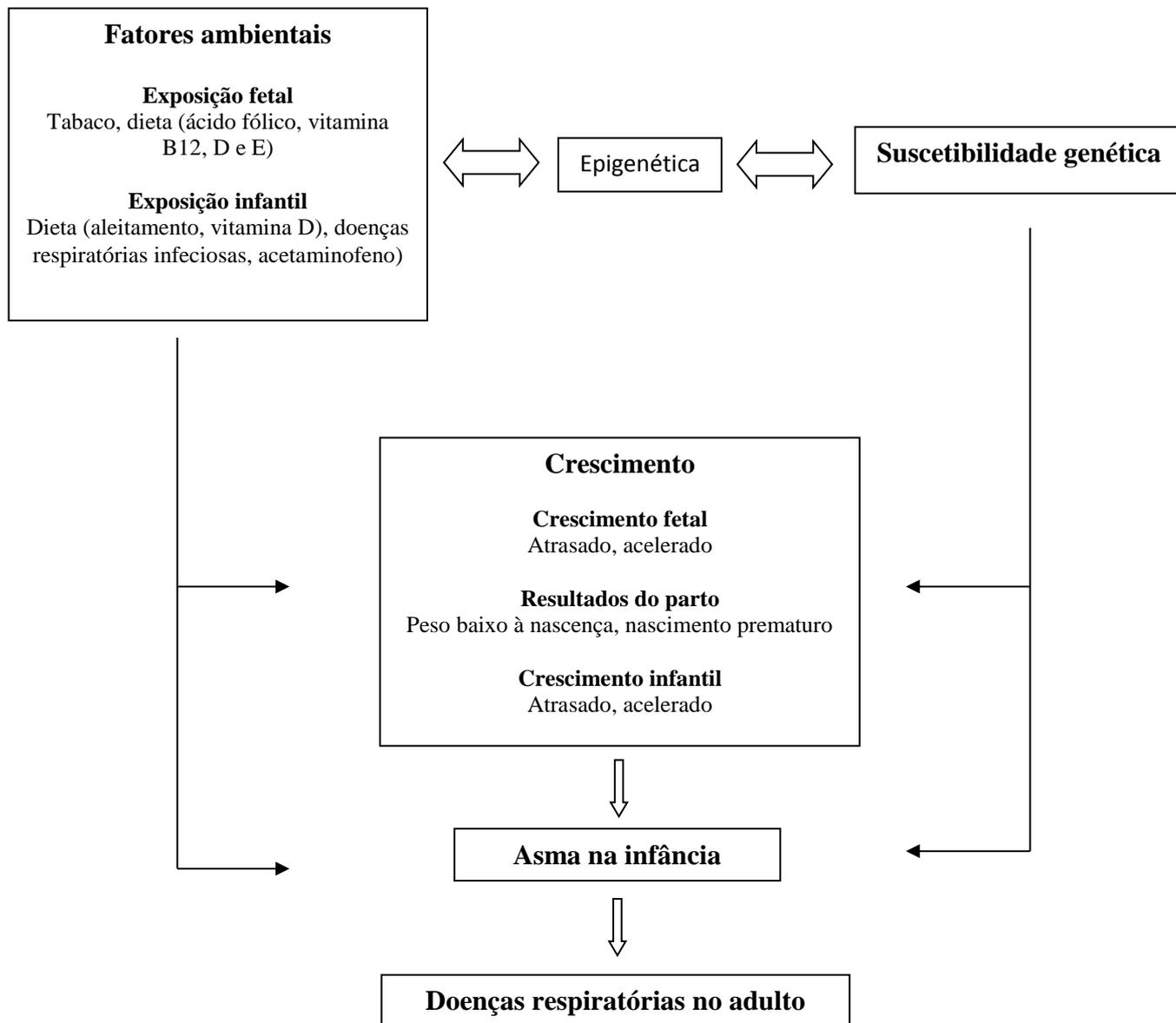


Fig.2 - Fatores fetais e infantis adversos e alterações do crescimento e o desenvolvimento de doença respiratória (Adaptado de Liesbeth Duijts)

### *Alergia/Atopia*

A asma na infância está fortemente associada à alergia, principalmente nos países desenvolvidos.<sup>32,33,34</sup> Contudo é improvável que a associação entre a idade gestacional e a asma esteja relacionada com a alergia,<sup>4</sup> já que a prematuridade está associada com uma diminuição do risco de sensibilização alérgica, rinite alérgica e eczema.<sup>9,29,30</sup>

A atopia está presente na maioria das crianças asmáticas com mais de três anos de idade, e a sensibilização alérgica específica é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de asma.<sup>4</sup> Contudo o aumento do risco de asma na prematuridade não é, provavelmente, devido a atopia, já que bebês prematuros não têm um aumento da prevalência de atopia, podendo mesmo haver diminuição.<sup>11,26,35</sup>

### *Infeção respiratória*

Crianças prematuras têm um risco aumentado de hospitalização por infecções respiratórias virais.<sup>9,17</sup> Estas infecções estão associadas à asma em todos os grupos, sendo mais significativo nos bebês mais prematuros, em comparação com os que nasceram a termo. O internamento por infeção respiratória no primeiro ano de vida foi associado a um aumento do risco de asma após os cinco anos de idade, especialmente nas crianças nascidas com menos de 28 semanas.<sup>26</sup> Este efeito prolonga-se na infância, mas é de notar que apesar de estatisticamente relevante, após os 16 anos, esta associação é menos evidente, possivelmente refletindo as mudanças associadas à idade.<sup>26,27</sup>

Conclui-se que a idade gestacional modifica a associação entre as infecções respiratórias e o risco de asma subsequente.<sup>26</sup> O internamento hospitalar por infeção a vírus sincicial respiratório não afetou a associação entre a idade gestacional e a asma, o que indica que a associação entre o nascimento prematuro e esta patologia não é mediada por um aumento da suscetibilidade a infecções respiratórias.<sup>9</sup>

### *Displasia Broncopulmonar*

DBP é a doença pulmonar crónica mais comum entre crianças prematuras, nomeadamente quando expostas à ventilação mecânica e suplementação de oxigénio, afetando mais de 40% das crianças nascidas antes das 29 semanas de gestação.<sup>17,35</sup> Alguns estudos mostraram que a associação entre a prematuridade e a asma na infância é superior na presença de DBP, mas não dependente, ou seja, mesmo na ausência de DBP, esta associação é evidente.<sup>2</sup>

### *Parto por cesariana*

Apesar do aumento na proporção de nascimentos por cesariana (31-60%) e do aumento da prevalência de asma na infância, publicações recentes não encontraram relação causal.<sup>36,37</sup> Embora estudos anteriores comprovassem haver um ligeiro aumento da prevalência de asma, após o parto por cesariana,<sup>38,39,40</sup> o possível impacto parece ser insignificante a nível da população. A relação causal permanece por isso controversa.<sup>36</sup>

Contudo esta associação pode ser explicada pelo facto dos recém-nascidos que nascem por cesariana apresentarem uma flora intestinal diferente, porque as primeiras bactérias que os colonizam são as bactérias da pele da mãe e do médico. O que pode prolongar a imaturidade imunológica após o nascimento e, assim, aumentar o risco de desenvolvimento de doenças alérgicas mais tarde, como a asma. Em contraste, os recém-nascidos de parto vaginal são inicialmente colonizados por bactérias provenientes das regiões vaginal e anal na sequência da sua passagem pelo canal de parto.<sup>36</sup>

Além disso, os bebés que nascem por cesariana são mais frequentemente separados da mãe, tem maior tempo de internamento e, atrasam a primeira mamada e têm períodos mais curtos do aleitamento materno - fatores que alteram, diferem ou privam a exposição bacteriana.<sup>36</sup>

### ***Impacte da Asma***

Apesar da falta de opções curativas, felizmente, a asma pode ser eficazmente tratada, e a maioria dos doentes pode ter a doença bem controlada. Contudo, a asma infantil está relacionada com menor qualidade de vida, menor tolerância ao exercício, riscos mais elevados de absentismo escolar e hospitalização e a morbilidade permanece elevada.<sup>27</sup>

### ***Possível tratamento/prevenção***

Prevenção do parto prematuro é atualmente um desafio ao conhecimento sobre os mecanismos normais e patológicos que lhe estão subjacentes. Dada a crescente taxa de nascimentos prematuros, o foco será a prevenção e o tratamento das suas consequências.<sup>3</sup>

Há fortes incentivos económicos para a prevenção secundária da morbilidade associada ao nascimento prematuro. As medidas preventivas deverão incluir a redução da lesão pulmonar antes e após nascimento, a vigilância a longo prazo e tratamento adequado durante toda a infância e educação sanitária para pais e filhos para promover a atividade física e prevenir o tabagismo.<sup>2</sup> Este tema será cada vez mais importante uma vez que o número de ex-prematuros que chega à idade adulta está a aumentar.<sup>16</sup>

# Conclusão

---

Os bebés prematuros têm um risco aumentado de sofrerem de asma na infância em comparação com os nascidos de termo. Contudo continuar a ver os dados da saúde dos bebés de acordo com a dicotomia prematuro/termo é inadequado, pois vários estudos mostram um aumento contínuo do risco de asma com o aumento da prematuridade, mesmo quando a idade de gestação se aproxima do termo. Nomeadamente os prematuros mais tardios, pelo seu maior número, têm um impacto mais significativo na saúde pública, deste modo merecem uma investigação mais aprofundada.

A prematuridade está associada a um desenvolvimento pulmonar fetal incompleto, e a imaturidade pulmonar pode ser a causa do aparecimento posterior de asma. Pode-se afirmar que a asma tem pelo menos parte da sua origem no início da vida. Outros fatores estão relacionados, como os fatores genéticos, ambientais e perinatais.

Apesar do efeito do parto prematuro no risco de desenvolver asma parecer ser mais forte em idades jovens e diminuir ao longo da vida, este pode persistir na vida adulta. Este facto tornar-se-á cada vez mais importante para os médicos do adulto conhecerem a história neonatal dos seus doentes.

O melhor conhecimento da associação entre a asma e a idade gestacional é fundamental para a compreensão do verdadeiro impacto da prematuridade na saúde. Paralelamente teria importância clínica, pois favoreceria o tratamento ativo em recém-nascidos prematuros.

# Referências bibliográficas

---

1. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet. Gynecol.* 2008;111(1):35-41. doi:10.1097/01.AOG.0000297311.33046.73.
2. Fawke J, Lum S, Kirkby J, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182(2):237-45. doi:10.1164/rccm.200912-1806OC.
3. Been J V, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(1):e1001596. doi:10.1371/journal.pmed.1001596.
4. Asthma GI for. Global strategy for asthma management and prevention. *NIH Publ.* 2002.
5. J. Rosado Pinto. ISAAC 20 anos em Portugal. *Acta Pediatr. Port.* 2011;42(5):25-48.
6. Goyal NK, Fiks AG, Lorch S a. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics* 2011;128(4):e830-8. doi:10.1542/peds.2011-0809.
7. Sonnenschein-van der Voort AMM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(5):1317-29. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1082.
8. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):823–830. doi:10.1016/j.jaci.2006.06.043.
9. Vogt H, Lindström K, Bråbäck L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011;127(6):1052-9. doi:10.1542/peds.2010-3083.
10. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344(March):e896. doi:10.1136/bmj.e896.
11. Källén B, Finnström O, Nygren K-G, Otterblad Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur. Respir. J.* 2013;41(3):671-6. doi:10.1183/09031936.00041912.
12. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics* 2013;132(6):e1562-9. doi:10.1542/peds.2013-1737.

13. Vrijlandt EJLE, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld S a. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187(11):1234-40. doi:10.1164/rccm.201211-2070OC.
14. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson a J, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 2012;67(1):54-61. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200329.
15. Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten G a. Late preterm birth and risk of developing asthma. *J. Pediatr.* 2010;157(1):74-8. doi:10.1016/j.jpeds.2010.01.008.
16. Crump C, Winkleby M a, Sundquist J, Sundquist K. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011;127(4):e913-20. doi:10.1542/peds.2010-2603.
17. Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology* 2008;93(4):324-7. doi:10.1159/000121459.
18. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PMC, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(4):442-7. doi:10.1164/rccm.200503-444OC.
19. Algert CS, Bowen JR, Lain SL, Allen HD, Vivian-Taylor JM, Roberts CL. Pregnancy exposures and risk of childhood asthma admission in a population birth cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011;22(8):836-42. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01206.x.
20. Raby B a, Celedón JC, Litonjua A a, et al. Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics* 2004;114(3):e327-32. doi:10.1542/peds.2003-0838-L.
21. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(1):74-80. doi:10.1164/rccm.200705-701OC.
22. Gessner BD, Chimonas M-AR. Asthma is associated with preterm birth but not with small for gestational age status among a population-based cohort of Medicaid-enrolled children <10 years of age. *Thorax* 2007;62(3):231-6. doi:10.1136/thx.2005.053363.
23. Vrijlandt EJLE, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(8):890-6. doi:10.1164/rccm.200507-1140OC.
24. Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013;22(4):179-84. doi:10.1053/j.sempedsurg.2013.10.005.
25. Bacharier LB. Early-life weight gain, prematurity, and asthma development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(5):1330-1. doi:10.1016/j.jaci.2014.03.005.

26. Montgomery S, Bahmanyar S, Brus O, Hussein O, Kosma P, Palme-Kilander C. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study. *BMJ Open* 2013;3(10):e004034. doi:10.1136/bmjopen-2013-004034.
27. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur. J. Epidemiol.* 2012;27(1):5-14. doi:10.1007/s10654-012-9657-y.
28. Duijts L, Jaddoe VW V, van der Valk RJP, et al. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: the Generation R Study. *Chest* 2012;141(4):876-85. doi:10.1378/chest.11-0112.
29. Kumar R, Yu Y, Story RE, et al. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: a prospective birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;121(4):878-84.e6. doi:10.1016/j.jaci.2008.01.030.
30. Siltanen M, Wehkalampi K, Hovi P, et al. Preterm birth reduces the incidence of atopy in adulthood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(4):935-42. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1107.
31. Koshy G, Akrouf K a S, Kelly Y, Delpisheh A, Brabin BJ. Asthma in children in relation to pre-term birth and fetal growth restriction. *Matern. Child Health J.* 2013;17(6):1119-29. doi:10.1007/s10995-012-1114-8.
32. Program GI for A (GINA). Pocket Guide for Asthma management and prevention. 1997.
33. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976-97. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
34. Bacharier LB, Boner a, Carlsen K-H, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63(1):5-34. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
35. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(19):1946-55. doi:10.1056/NEJMra067279.
36. Bager P. Birth by caesarean section and wheezing, asthma, allergy, and intestinal disease. *Clin. Exp. Allergy* 2011;41(2):147-8. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03635.x.
37. Menezes a MB, Hallal PC, Matijasevich a M, et al. Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin. Exp. Allergy* 2011;41(2):218-23. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03611.x.
38. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley a, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2008;38(4):629-33. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
39. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin. Exp. Allergy* 2008;38(4):634-42. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x.

40. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisis D, Priftis KN, Yiallourous PK. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies - a population based cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2012;12(1):179. doi:10.1186/1471-2431-12-179.