



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

ANA INÊS MARQUES CABRAL OLIVEIRA MARTINS

***ASMA ALÉRGICA DA INFÂNCIA
ASPETOS EPIDEMIOLÓGICOS E PREVENTIVOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOALERGOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA ANA TODO-BOM**

JANEIRO 2013

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

**Asma Alérgica da Infância
Aspetos Epidemiológicos e Preventivos**



Artigo de Revisão

Ana Inês Marques Cabral Oliveira Martins¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra, PORTUGAL

E-mail do autor: ana.inesm@hotmail.com

Índice

Resumo	5
<i>Abstract</i>	6
1 – Introdução	7
2 – Materiais e Métodos	8
3 – Resultados	
3.1 – Epidemiologia	8
3.2 – Breve explicação fisiopatológica	10
3.3 – Fatores implicados no desenvolvimento da asma alérgica da infância suscetíveis de prevenção	15
3.3.1 – Fatores Gestacionais	
3.3.1.1 – Alimentação	17
3.3.1.2 – Exposição a Paracetamol	19
3.3.1.3 – Exposição a Ácido Fólico	22
3.3.1.4 – Exposição a Tabaco	23
3.3.2 – Fatores Perinatais	
3.3.2.1 – Tipo de Parto	25
3.3.2.2 – Amamentação	26
3.3.3 – Fatores Ambientais	
3.3.3.1 – Dieta e Nutrição	
3.3.3.1.1 – Dieta	28
3.3.3.1.2 – Vitamina D	29
3.3.3.1.3 – Nutrição	31
3.3.3.2 – Habitação Rural / Urbana	35

3.3.3.3 – Exposição <i>Indoor</i>	
3.3.3.3.1 – Exposição a Ácaros, Fungos e Baratas	37
3.3.3.3.2 – Contacto com Animais	41
3.3.3.3.3 – Exposição a Tabaco	42
3.3.3.3.4 – Exposição a Formaldeído	45
3.3.4 – Outros Fatores	
3.3.4.1 – Infecções Virusais	46
3.3.4.2 – Uso de Antibióticos	49
3.3.4.3 - Exposição a Paracetamol	50
4 – Discussão e Conclusão	52
5 – Agradecimentos	58
6 – Bibliografia	59

Resumo

A asma é uma doença pulmonar inflamatória crônica caracterizada por obstrução das vias aéreas e hiperreatividade brônquica, que motiva episódios de dispneia, pieira e tosse, maioritariamente noturna. Constitui, atualmente, a doença crônica mais comum da infância, sendo responsável por uma importante limitação em várias atividades de vida diária. A asma resulta de uma combinação complexa de vários fatores genéticos e ambientais, estando estes implicados desde a vida intra-uterina. Foram propostos vários fatores de risco, alguns deles suscetíveis de prevenção, nos quais se deverão basear as medidas preventivas futuras, de forma a diminuir as taxas de prevalência e morbidade da asma alérgica da infância. Com o objetivo de esquematizar o conhecimento mais recente sobre esta temática foi realizada uma pesquisa na base de dados *MEDLINE* onde foram identificados os estudos de maior relevo publicados nos últimos dez anos. Das referências bibliográficas destes foram também recolhidos trabalhos importantes para esta revisão. Apesar de, nos últimos anos, terem sido feitos enormes progressos relativamente à fisiopatologia e determinação de quais os fatores de risco que condicionam o desenvolvimento de asma alérgica na criança, são ainda necessários mais estudos de forma a estabelecer relações inequívocas de causalidade. Dessas investigações futuras poderão surgir medidas preventivas capazes de diminuir a taxas de prevalência e de morbi-mortalidade da asma alérgica na criança.

Palavras – chave: “fatores de risco” ; “asma alérgica” ; “crianças” ; “hiperreatividade brônquica”

Abstract

Asthma is chronic pulmonary inflammatory disease characterized by obstruction of the airways and bronchial hyperresponsiveness which leads to episodes of dyspnea, wheezing and cough, most often overnight. Nowadays it is considered the most common chronic disease in childhood and an important origin of limitation in daily life activities. Asthma results from a complex interaction between several genetic and environmental factors, whom are implied since development in útero. Many risk factors have been proposed, some of them potentially avoidable, in which future preventive measures should rely on to decrease asthma prevalence rate. In order to summarize recente knowledge about this issue, it was performed a research in *MEDLINE* data base and identified the most relevant articles from the past 10 years. From those articles' references were also collected important works for this review. In recent years major progresses have been made about pathophysiology and risk factors of childhood's asthma, more studies are needed to establish unequivocal causality relations. Those future studies may provide preventive measures capable of decrease asthmas' prevalence and morbi – mortality rates.

Key words: risk factors, allergic asthma, childhood, bronchial hyperresponsiveness

1 - Introdução

A asma é considerada a doença crónica mais comum da infância. Constitui uma doença inflamatória crónica das vias aéreas caracterizada por episódios de pieira, dispneia e tosse, particularmente noturna, que traduzem uma situação de obstrução brônquica.¹ Representa um sério fator limitante das atividades de vida diária, facto que deverá ser equacionado em todas as crianças com esta patologia.²

Sendo um problema crónico, é fundamental avaliar o peso que este adquire na vida de uma criança, estando a limitação sentida pela criança nem sempre relacionada com a severidade da doença em si.³

As elevadas taxas de recorrência ao Sistema Nacional de Saúde e de internamento motivadas pelas exacerbações asmáticas e os (consideráveis) custos inerentes constituem, também, importantes fatores que justificam a necessidade de intervenção no sentido de diminuir não só as taxas de prevalência da asma mas também as suas taxas de morbi-mortalidade.²

É fundamental apostar na prevenção desta patologia, sendo necessária, de forma a atingir esse objetivo, a existência de uma correta perceção de quais os fatores promotores de asma suscetíveis de prevenção, em torno dos quais se poderão criar estratégias de prevenção primária. Atualmente já foram identificados vários destes fatores, tendo sido estabelecido que podem atuar quer na vida intra-uterina, numa altura chave de desenvolvimento do Sistema Imunitário, quer após o nascimento, essencialmente nos primeiros anos de vida.^{4,5}

Esta revisão da literatura tem como objetivos sistematizar e organizar a informação existente sobre fatores de risco do desenvolvimento de asma alérgica na criança suscetíveis de prevenção, aprofundar o conhecimento médico sobre a asma e

sobre as formas possíveis da sua prevenção e servir de base a estudos subsequentes, mais pormenorizados.

2 – Materiais e Métodos

Os dados presentes neste estudo foram obtidos através de uma estratégia de pesquisa composta por duas etapas. Inicialmente foi pesquisada uma base de dados pública (*MEDLINE*) com recurso a um motor de busca *online* (*PubMed*), na qual foram identificados os trabalhos de maior relevo publicados nos últimos dez anos sobre esta temática. Posteriormente foram obtidos outros trabalhos através de métodos de pesquisa secundárias, recorrendo a referências dos artigos previamente selecionados. A pesquisa na base de dados MEDLINE foi feita com base nos termos: “fatores de risco”, “asma alérgica da criança” e “hiperreatividade brônquica”

3 - Resultados

3.1 - Epidemiologia

Atualmente estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas sofrem de asma alérgica, em todo o mundo. As taxas de prevalência diferem, em até vinte vezes, em diferentes países. Em Portugal estima-se que a asma afete 9,8% das crianças no grupo etário dos 6 aos 7 anos de idade e 13,2% no grupo dos 13 aos 14 anos.⁶

Após várias décadas em que ocorreu um aumento nas taxas de prevalência de asma, tem sido denotada, nos últimos anos, uma estabilização ou mesmo diminuição da sua prevalência maioritariamente nos Estados Unidos da América e em países da Europa Ocidental (com exceção da Alemanha e da Finlândia). Contudo, em vários

países da América Latina⁷, Europa do Leste, Ásia e África tem sido registado um aumento nas taxas de prevalência dos sintomas asmáticos, o que demonstra que a asma não pode ser considerada um problema já solucionado. Adicionalmente, foi proposto que a asma pode deixar de ser referida como uma problemática dos países de língua inglesa, passando a ser mais prevalente nos países de língua portuguesa e espanhola. As razões para tais alterações da prevalência de sintomas asmáticos ainda não foram elucidadas. A hipótese da higiene não parece explicar os aumentos registados, podendo estes estar mais relacionados com alterações nas exposições ambientais.⁶ Também a melhoria da estratégia terapêutica, com base no uso de corticosteróides inalados de forma diária, não poderia explicar a diminuição na prevalência em determinadas localidades, uma vez que, apesar de aumentar o controlo da doença, não permitiria uma inexistência total de sintomatologia asmática. É também improvável que a diminuição verificada seja devida a um decréscimo do reconhecimento de sintomas asmáticos pelos profissionais de saúde, uma vez que a percentagem de crianças que refere ter tido asma pelo menos uma vez na sua vida aumentou.⁸

Existem diferenças inter-raciais, relativamente à prevalência de asma, bem estabelecidas. Foi determinado que as crianças de origem afro-americana e porto-riquenha apresentam as taxas mais elevadas, enquanto que as de origem mexicana e as brancas-não-hispânicas apresentavam as menores taxas. As diferenças inter-raciais foram registadas não só nas taxas de prevalência mas também na resposta a diferentes medicamentos, o que deverá ser tido em conta numa estratégia terapêutica personalizada da asma.⁹ As razões apontadas para tais diferenças passam não só por questões ambientais e sociais mas também por fatores genéticos, existindo determinadas alterações que tornam os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de condições alérgicas.¹⁰

Apesar de existir alguma contribuição da parte genética, a influência do ambiente demonstrou ser também relevante, uma vez que foi observado que filhos de populações imigrantes que nasceram nos Estados Unidos da América apresentam maior probabilidade de desenvolver asma do que as crianças nascidas no país de origem. O nível de aculturação (diminuição da influência da cultura do país de origem por sobreposição de uma nova cultura) de uma criança parece constituir um fator mais relevante do que o seu país de origem, relativamente à probabilidade de vir a desenvolver asma.¹¹

3.2 – Breve explicação fisiopatológica

O desenvolvimento da alergia, uma resposta exagerada do sistema imunológico a substâncias estranhas denominadas alérgenos, pressupõe um primeiro contacto com o alérgeno na fase de sensibilização. Nesta fase ocorre a apresentação do alérgeno pelas células apresentadoras de antígenos (APC) aos linfócitos T *helper* - 2 (Th-2) ou seja aos linfócitos T do fenótipo *Cluster of Differentiation 4* (CD4). Estes libertam variadas citocinas, tais como a Interleucina (IL) -4 e IL-5, que atraem células inflamatórias como mastócitos, eosinófilos e basófilos para as vias aéreas, promovendo a sua ativação. Os linfócitos Th-2 atuam também através da ativação de linfócitos B, que vão produzir um anticorpo específico: Imunoglobulina E (IgE). Numa situação futura de contacto com o mesmo alérgeno, estes anticorpos vão ser produzidos numa quantidade superior, ligando-se aos mastócitos presentes nas mucosas.¹²

Num contacto subsequente, o antígeno ligar-se-á a esses anticorpos específicos, levando à libertação dos grânulos de mastócitos para o espaço extracelular. Estes grânulos são constituídos por substâncias pro-inflamatórias como histamina e

leucotrienos, que despoletam a cadeia de eventos que culmina com os conhecidos sintomas que caracterizam a reação alérgica. No caso específico da asma alérgica, a inalação do alergénio leva à ativação dos mastócitos nas vias aéreas inferiores, promovendo bronco-constricção e aumento da produção de muco, originando dispneia.¹³

Para que uma molécula seja classificada como alergénio têm de ser respeitadas determinadas *guidelines* elaboradas pela *International Union of Immunological Societies (World Health Organization)*. Assim, apenas as moléculas que apresentem uma frequência de reatividade de IgE superior a 5% poderão ser consideradas alergénios. A maioria dos alergénios apresenta características em comum tais como peso molecular relativamente baixo (inferior a 60-70 kDa), atividade enzimática e alta solubilidade.¹⁴

Ao ser inalado um alergénio, este irá contactar primariamente com células dendríticas (um tipo de células apresentadores de antigénios), que o captura, processa e transporta para os gânglios linfáticos responsáveis por aquela zona pulmonar, onde o antigénio será apresentado a linfócitos T CD4 *naive* - linfócitos T imaturos. Em condições normais, as células dendríticas residem na mucosa das vias aéreas num estado imaturo, ou seja, não apresentando a capacidade de transformar os linfócitos T *naive* em células T efetoras (Fig. 1).¹⁵ No entanto, após serem estimuladas, estas células apresentadoras de antigénio passam a ter capacidade de indução da polarização Th-1 ou Th-2, dependendo do tipo de antigénio e do contexto inflamatório.¹⁶ Se ocorrer a ativação das células T, estas vão migrar para o local do contacto do antigénio com a célula dendrítica. No caso de ocorrer um segundo encontro entre o antigénio e as células dendríticas locais, estas vão estimular as células T efetoras a produzir mais eficazmente as suas citocinas.¹⁵

Os linfócitos Th-2, os predominantes na asma alérgica, produzem maioritariamente IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, cruciais no desenvolvimento e controlo da resposta alérgica: levam à produção de IgE e à proliferação de eosinófilos, regulam a função destes e promovem o crescimento de mastócitos nas mucosas. Os anticorpos IgE vão ligar-se a células que possuem recetores específicos para essas imunoglobulinas: recetores de alta afinidade nos mastócitos e basófilos e recetores de baixa afinidade em linfócitos B e em eosinófilos.¹⁷

Quando um antigénio estabelece uma ligação com as regiões variáveis de dois anticorpos IgE adjacentes num mastócito ou num basófilo, ocorre uma entrada de iões de cálcio para o espaço intracelular, culminando com a desgranulação da célula e libertação de mediadores pro-inflamatórios tais como histamina, leucotrienos e prostaglandinas. Estes são os grandes responsáveis pela sintomatologia de uma reação alérgica imediata.¹⁵

Resultado de um ambiente rico nestas substâncias, o epitélio das vias aéreas comporta-se simultaneamente como a origem e como o próprio alvo desta agressiva atividade inflamatória. Ocorrem lesões do epitélio, perda de células epiteliais, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso e hipertrofia das glândulas mucosas. Tais alterações podem ser observadas inclusivamente em crianças em idade escolar.¹⁸

É globalmente aceite que a alteração do equilíbrio entre a resposta Th-1 e a resposta Th-2 é a responsável pela inflamação pulmonar, sendo os linfócitos Th-2 os grandes promotores desta. Aos linfócitos Th-1 e às citocinas por eles produzidas, como IL-2, IL-10, IL-12, Interferão-gama (INF- γ) e Fator de Necrose Tumoral-beta (TNF- β), foi atribuído um papel limitante do processo inflamatório.¹⁹

Neste processo imunológico ocorre também a formação de células T de memória, que poderão contribuir para uma exacerbação dos sintomas alérgicos numa reexposição a determinado estímulo.¹⁵

Existem alguns mecanismos de controlo, que tentam evitar uma contínua estimulação de células efetoras de memória.

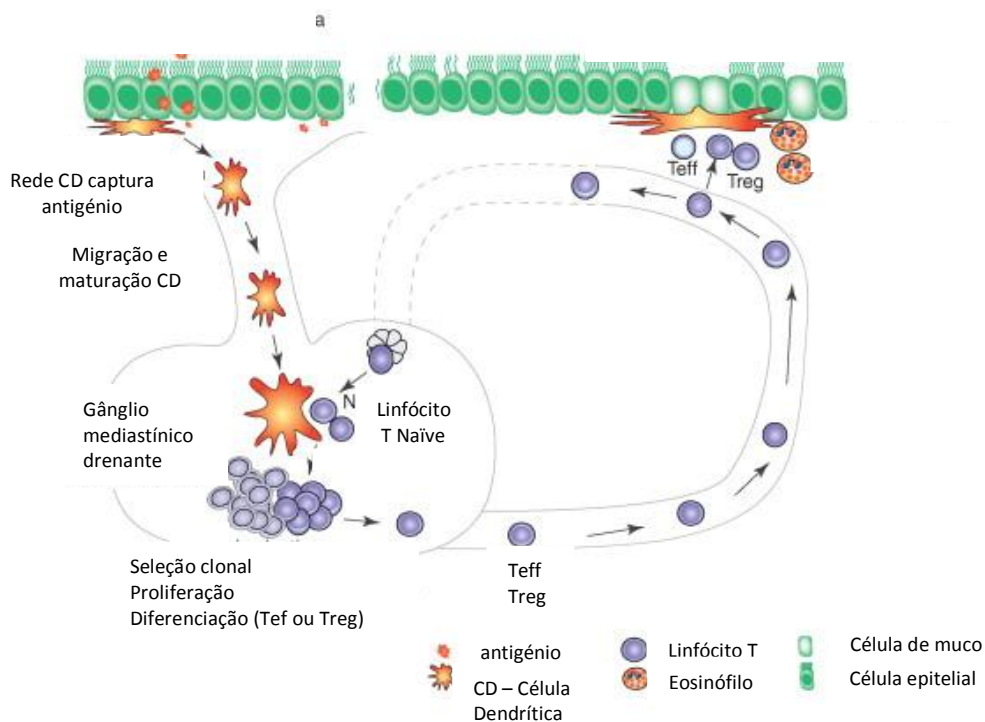


Figura 1 - A função das células dendríticas na doença alérgica. As células dendríticas, existentes na mucosa das vias aéreas, capturam antígenos, migrando posteriormente para os gânglios linfáticos mediastínicos responsáveis pela drenagem daquela zona. Dependendo da natureza do antígeno e do contexto inflamatório, as células T *naive* poderão ser induzidas a diferenciarem-se em células T efetoras (Teff : Th-1 ou Th-2) e em células T reguladoras (Treg). De seguida estas células migram para o local onde ocorreu a captura do antígeno, intervindo na reação de inflamação. Nesse local, são reestimuladas pelas células dendríticas residentes nas vias aéreas.¹⁵

Um desses mecanismos reside na ação dos linfócitos T reguladores (Treg). As populações mais estudadas deste tipo de linfócitos correspondem aos Treg CD4+ Foxp3+, derivadas do timo, e as Treg CD4+ Foxp3 + ou - (células periféricas). Estas células reguladoras podem exercer os seus efeitos através da atuação de citocinas anti-inflamatórias tais como a IL-10 e o Fator de Transformação do Crescimento - beta (TGF- β).²⁰

Os macrófagos alveolares constituem outro dos mecanismos de regulação da resposta imunológica pulmonar. Estas células encontram-se no espaço alveolar e detêm importantes ações antimicrobianas e fagocíticas. De forma a manterem o equilíbrio no sistema imunológico desempenham funções imunossupressoras, diminuindo a ativação de células T efectoras. Contudo, um estudo recente definiu estas células como as grandes responsáveis pela produção de IL-17, uma das citocinas com maior atividade pro-inflamatória, contrariando estudos anteriores que defendiam que esta provinha unicamente de uma subclasse de linfócitos T auxiliares, os Th-17.²¹ Foi determinado que a atuação dos macrófagos alveolares é essencial no desenvolvimento da asma alérgica, promovendo o recrutamento e expansão de neutrófilos e a produção de outras citocinas pro-inflamatórias. Em modelos animais em que foi mimetizada a inflamação alérgica das vias aéreas, o bloqueio desta citocina levou a uma notória diminuição da acumulação de neutrófilos induzida por alérgenos nas vias aéreas, o que denota o importante papel deste tipo celular e da IL-17 por ele secretada no desenvolvimento e manutenção da inflamação das vias aéreas. Poderá, assim, constituir um importante alvo terapêutico.²²

3.3 – Fatores implicados no desenvolvimento da asma alérgica da infância suscetíveis de prevenção

A escolha dos fatores que serão objeto de análise neste estudo obedeceu a critérios de relevância no desenvolvimento da asma, tendo particular atenção à frequência e intensidade de exposição no período crítico em que se processa a análise.

A alimentação na gravidez determina de forma direta os nutrientes disponibilizados ao feto (podendo estes estar envolvidos no desenvolvimento do seu sistema imunitário) e constitui um fator facilmente modificável, razões pelas quais foi introduzido nesta revisão da literatura.

O Paracetamol é um dos fármacos mais usados em todo o mundo, incluindo durante a gestação, resultante da elevada segurança que lhe tem sido atribuída; o ácido fólico constitui um suplemento recomendado durante uma gravidez, sendo amplamente utilizado. Justifica-se, assim, a inclusão da exposição a estes dois fármacos neste estudo.

O consumo de tabaco é uma das práticas mais difundidas globalmente, ocorrendo também durante a gestação, apesar das recomendações contrárias, pelo que a exposição a este produto, quer durante a gravidez quer na infância, constitui um importante fator abordado neste trabalho.

O tipo de parto é decidido maioritariamente com base em fatores obstétricos, podendo ser necessário considerar a relação da realização de uma cesariana com o aumento do risco do desenvolvimento de asma. Também a recomendação médica da amamentação, em moldes tradicionais, poderá ter de ser repensada.

Os padrões alimentares têm vindo a alterar-se nos últimos anos, com aumento do consumo de alimentos ricos em açúcar e em gorduras saturadas e com níveis diminuídos de vitaminas e antioxidantes. A vitamina D constitui um dos suplementos mais

utilizados mundialmente, não necessitando de prescrição médica. O aumento da prevalência da obesidade infantil coincidiu temporalmente com o aumento da prevalência da asma. Todos estes aspetos de nutrição são analisados na presente revisão.

Verificou-se que as taxas de prevalência de asma alérgica nas crianças que habitam em meio rural são significativamente inferiores às das crianças citadinas, pelo que o local de habitação será também descrito.

A exposição a antigénios *indoor* é muito frequente nos primeiros anos de vida, encontrando-se entre os alergénios mais frequentemente envolvidos em sensibilização na infância. Também o contacto com antigénios de cães e gatos é extremamente comum nesta faixa etária, pelo que é aconselhável o estudo do verdadeiro papel destes alergénios no desenvolvimento de asma.

O formaldeído constitui um dos mais frequentes poluentes *indoor*, sendo proveniente de inúmeras fontes no interior de uma habitação, pelo que é essencial investigar a sua relação com o desenvolvimento de asma alérgica na criança.

As infeções virusais ocorrem com uma elevada frequência durante a infância, tendo sido frequentemente relatadas como fatores protetores mas também como promotores da asma alérgica na infância – é fundamental explicitar tal relação, sendo, por isso, consideradas nesta revisão.

A prescrição de antibióticos durante a infância ocorre com uma frequência relativamente alta, devendo ser, no entanto, limitada às situações que constituem uma verdadeira indicação, evitando a terapêutica desnecessária. Pelo seu uso elevado deverá ser definida a sua relação com o desenvolvimento de atopia e asma, previamente proposta.

3.3.1 – Fatores Gestacionais

Uma vez que o período gestacional constitui uma fase crítica para o desenvolvimento não só do sistema imunológico como também do sistema respiratório, tem sido proposto que exposições ocorridas nesta altura adquirem um papel *major* no desenvolvimento de patologias alérgicas como a asma.

Na altura do nascimento já são evidentes algumas respostas alérgeno-específicas, o que sugere que os processos que levam a patologias atópicas têm início durante a gestação.²³

3.3.1.1 – Alimentação na gravidez

A placenta constitui o grande interface de contacto entre o sistema materno e o fetal, tendo sido identificados mecanismos de transporte para substâncias antioxidantes e também para ácidos gordos polinsaturados (PUFA) de cadeia longa.²⁴

Foi proposto que o tipo de alimentação da mãe durante a gravidez pode influenciar a probabilidade do filho vir a desenvolver asma, através da interferência no desenvolvimento do sistema respiratório fetal e/ou por influenciar as respostas do sistema imunológico fetal face a alérgenos, ao promover uma maior diferenciação de linfócitos Th-1 ou Th-2.²⁵ Foi demonstrado que o aumento da ingestão de vitamina E pela mãe durante a gravidez se associa com a diminuição da proliferação de células mononucleares do cordão umbilical face a estímulos antigénicos. Tal sugere um efeito protetor da vitamina E relativamente ao desenvolvimento de atopia.²⁶

Foi também proposta a existência de uma relação inversa entre a ingestão de substâncias antioxidantes, tais como Zinco, Selênio e as vitaminas E e C, pela mãe durante a gestação e o desenvolvimento de asma nos seus filhos.²⁷

A prática de uma dieta Mediterrânica (rica em vitaminas e ácidos gordos polinsaturados, provenientes de um alto consumo de legumes, frutas, cereais e peixe) durante a gravidez demonstrou promover um certo efeito protetor relativamente ao desenvolvimento de asma e atopia nas crianças. Tais resultados foram relacionados com o alto teor de substâncias antioxidantes existentes nos alimentos constituintes deste padrão alimentar.²⁴

Um aumento da ingestão de alimentos ricos em PUFA n-6 (substâncias com ação pro-inflamatória) durante a gravidez pode aumentar o risco de desenvolver patologias alérgicas na infância, enquanto que um aumento do consumo de alimentos com alto teor de PUFA n-3 (substâncias antioxidantes) parece ter um papel protetor, diminuindo o risco da criança vir a desenvolver patologia alérgica. O ácido linoleico é um dos PUFA n-6 mais comuns, e é também um precursor do ácido araquidónico e, subsequentemente, da Prostaglandina E2 (PGE2), promotora de um fenótipo Th-2. Os PUFA n-3 permitem uma diminuição da produção desta prostaglandina, uma vez que inibem competitivamente os metabolitos do ácido linoleico e diminuem a atividade da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2), cuja atividade promove a produção de várias prostaglandinas pro-inflamatórias. Contudo, atualmente, esta explicação parece ser demasiado simplista, uma vez que se admite que: os próprios PUFA n-3 podem ser metabolizados em prostaglandinas e leucotrienos pro-inflamatórios, ainda que com menor atividade do que os metabolitos dos PUFA n-6; as ações da PGE2 são inibidas por alguns metabolitos dos PUFA n-6 e do ácido araquidónico; a função das células T pode ser influenciada de forma direta quer pelos PUFA n-6 quer pelos PUFA n-3.²⁵

A suplementação com substâncias antioxidantes permite diminuir o stress oxidativo e as lesões causadas por este nas estruturas pulmonares, altamente suscetíveis à ação oxidativa, com subsequente rebote na função pulmonar. Este mecanismo não imunológico poderá constituir parte da explicação do efeito protetor de uma dieta mediterrânica.²⁷ Tais substâncias parecem exercer também efeitos não antioxidantes, como por exemplo nas células T efectoras, ao promoverem a produção de citocinas Th-1 e diminuírem a das Th-2. Assim, uma dieta com baixo consumo de alimentos ricos em antioxidantes poderá promover o desenvolvimento de asma alérgica na criança, não só por permitir a lesão das estruturas pulmonares em desenvolvimento, mas também por promover um ambiente pro-inflamatório rico em citocinas Th-2.²⁵

Foi também proposto que o papel protetor evidenciado pode estar relacionado com mecanismos epigenéticos, capazes de modificar a expressão genética sem existir qualquer tipo de alteração da sequência de DNA.²⁸ De facto, a expressão do gene da IL-4 é suprimida pela vitamina E, justificando o seu papel protetor.²⁷ A determinação de quais as exposições ambientais que poderão levar a alterações epigenéticas que diminuam ou aumentem o risco do desenvolvimento de asma, e quais os períodos temporais em que ocorrem, constituem os principais objetivos da pesquisa nesta área.²⁸

3.3.1.2 – Exposição a Paracetamol

O Paracetamol é um dos fármacos mais usados em todo o mundo. Não apresenta qualquer tipo de reações teratogénicas declaradas até ao momento, pelo que é o analgésico preferencialmente usado durante a gravidez, em detrimento de outros tais

como o ibuprofeno, ácido acetilsalicílico e naproxeno, previamente associados com complicações durante este período.²⁹

Tem sido sugerido que o *stress* oxidativo nas vias aéreas constitui um importante fator na patogénese da asma, ao promover a lesão do epitélio das vias aéreas e o desenvolvimento de um processo inflamatório. Apesar de existirem defesas antioxidantes como a enzima Glutathione-S-Transferase (GST), estas poderão ser insuficientes no caso de ocorrer um aumento das espécies reativas de oxigénio. O paracetamol constitui uma importante fonte de *stress* oxidativo, através da produção hepática do seu metabolito, n-acetil-p-benzoquinona, também produzido no fígado fetal, dado que o paracetamol consegue atravessar a placenta.³⁰ Foi sugerido que uma forte exposição *in-utero* a este analgésico e a formação do seu metabolito tóxico poderão originar lesões oxidativas do epitélio das vias respiratórias fetal. Tal acontecimento poderia “programar” a unidade trófica epitelial-mesenquimal (camada de células mesenquimais subepiteliais, com elevado nível de organização, envolvida no desenvolvimento do pulmão), que se supõe persistir ou ser reativada em situações de asma, levando a hiperreatividade brônquica.³¹

Foi proposto por alguns estudos que apenas o consumo frequente de paracetamol no segundo e terceiro trimestres de gravidez se associa a um aumento do risco de desenvolvimento de asma na infância.³¹ Contudo, outros trabalhos apontaram para a existência de risco também no primeiro trimestre.³²

Estes resultados apoiam a hipótese que defende que a “programação” das unidades tróficas epiteliais–mesenquimais ocorre em períodos em que existe uma maior vulnerabilidade a nível do epitélio brônquico a determinados elementos, predispondo a uma maior risco de asma na infância.³¹ Um dos fatores que contribui para essa vulnerabilidade, que se mostra significativamente superior após os três primeiros meses

de gravidez, é a diminuição da atividade da enzima GST (que conjuga o metabolito tóxico do paracetamol, atuando como defesa antioxidante) ao longo da gravidez, sendo apenas de 20% na altura do nascimento. Esta diminuição ocorre principalmente nas células epiteliais das vias aéreas mais distais. Tal acontecimento reforça a existência de um período crítico no último trimestre de gravidez.³² Adicionalmente, a via principal de metabolização hepática do paracetamol nos adultos, a glucoronidação, encontra-se diminuída no feto no primeiro trimestre, iniciando-se apenas a partir da décima-oitava semana, aumentando progressivamente até ao final da gestação, o que predispõe a um maior risco no primeiro trimestre por acumulação de produtos tóxicos.³⁰

Assim, foram propostos dois períodos críticos durante a gestação (no primeiro e último trimestres) nos quais um aumento do consumo de paracetamol condicionará um incremento do ambiente oxidativo com lesão epitelial das vias aéreas fetais.

Garcia – Marcos e colaboradores realizaram um estudo que incidiu sobre 1741 crianças de três a quatro anos de idade, onde foi encontrada uma associação significativa entre um consumo de paracetamol durante a gravidez e o risco do aparecimento de sintomas de asma em idade pré-escolar, mas apenas em filhos de mães não-asmáticas. Esta observação é importante na medida em que demonstra que a associação verificada em vários estudos realizados não é devida à preferência do paracetamol como analgésico, em detrimento de ácido acetilsalicílico, por este último ser menos aconselhado em situações de asma.³³

Contudo, alguns trabalhos não defendem a existência de uma relação causal entre a toma de Paracetamol durante a gravidez e um aumento do risco de desenvolvimento de asma alérgica, justificando a relação verificada em estudos anteriores com possíveis fatores confundentes.³⁴

3.3.1.3 – Exposição a Ácido Fólico

Atualmente é recomendada a dose diária de 400 µg de ácido fólico no mês precedente à gravidez e nos primeiros três meses de gestação, uma vez que foi demonstrada a existência de um efeito protetor do folato relativamente ao desenvolvimento de defeitos do tubo neural no feto, diminuindo o seu aparecimento em 23 a 78% dos casos.³⁵

Contudo, estudos recentes sugeriram a existência de um possível efeito adverso de tal suplementação, tendo sido relacionada com o aumento do risco de desenvolver asma alérgica na infância. Uma vez que o ácido fólico se comporta como um dador de grupos metil, um aumento dos seus níveis poderá condicionar uma amplificação das reações de metilação, que constituem um dos principais mecanismos epigenéticos durante o período gestacional. Estas podem promover o desenvolvimento de um fenótipo alérgico, ao alterarem a expressão genética nessa fase do desenvolvimento.³⁶ Foi proposto que a hipometilação de células T *naive* aumenta a expressão de genes como o FoxP3 e o STAT4, levando à expansão de células T reguladoras e células Th-1, diminuindo a probabilidade do desenvolvimento de sintomas atópicos. Assim, a suplementação com ácido fólico, ao criar um maior nível de grupos metil, desencadearia um processo de metilação de certos genes, levando à constituição de um fenótipo Th-2 ou atópico. Tais suposições foram comprovadas em modelos animais.³⁷

Os resultados de estudos em seres humanos não têm sido consistentes. O estudo prospetivo “*Generation 1*” avaliou 605 grávidas e seus filhos e demonstrou que a suplementação com ácido fólico representa um acréscimo na probabilidade de desenvolver asma apenas quando realizada na gravidez tardia, não havendo qualquer aumento do risco quando efetuada nos primeiros três meses de gestação. Foi também

referido que este aumento do risco era apenas referente à suplementação com ácido fólico, não tendo relação com o folato que naturalmente provém de uma dieta variada. Tal poderá ser explicado pela menor taxa de biodisponibilidade que a forma natural apresenta relativamente à forma sintética.³⁸

Contudo, outros trabalhos obtiveram resultados discrepantes. Num estudo holandês foram analisados dados referentes a 2834 mulheres e não foi encontrada uma relação de causalidade estatisticamente significativa entre o recurso a uma suplementação de ácido fólico durante qualquer etapa da gravidez e um posterior desenvolvimento de asma na criança. Adicionalmente foi determinado que níveis intracelulares elevados de ácido fólico no último trimestre de gravidez associam-se a uma diminuição do risco de asma na criança aos 6-7 anos de idade, numa relação dose-dependente.³⁹

3.3.1.4 – Exposição a Tabaco

Foi proposto que os hábitos tabágicos maternos durante a gravidez podem aumentar a probabilidade de um posterior desenvolvimento de asma na criança. Tal relação poderá ser exercida através da hiperreatividade brônquica resultante da ação dos produtos contidos no fumo de tabaco sobre as vias aéreas fetais.⁴⁰

Foi demonstrado que a exposição a tabaco durante o período gestacional condiciona respostas imunológicas do tipo Th-2 mais intensas (principalmente devido ao aumento dos níveis de IL-13) nos filhos de mães que demonstraram hábitos tabágicos durante a gravidez, o que corrobora a possível influência do tabaco sobre o sistema imunológico da criança no período gestacional, condicionando respostas

imunitárias anormais no período pós-natal, propícias ao desenvolvimento de doenças alérgicas.⁴¹

Outros mecanismos explicativos propostos relacionam-se com a possibilidade de ativação do Fator Nuclear kappa B (NF- κ B) ou com a modificação de histonas e cromatina de genes pro-inflamatórios. As substâncias que constituem o fumo do tabaco inibem a atividade da enzima histona desacetilase, levando a uma ativação diferencial do NF – κ B, o que resulta num aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias, tais como a IL-6.⁴²

Existem certas alterações genéticas que podem predispor a uma maior influência do tabaco durante a gravidez, culminando no desenvolvimento de asma durante a infância. Um dos genes implicados codifica a enzima GST, a qual desempenha um importante papel na defesa antioxidante. As crianças que apresentam um genótipo *null* para a enzima GST parecem demonstrar uma maior suscetibilidade à exposição de tabaco *in-utero*. Foi denotado, também neste subgrupo de crianças, um aumento da gravidade das crises, uma maior necessidade de medicação em S.O.S. e maior recorrência ao serviço de urgência. Foi sugerido que o defeito das defesas antioxidantes provoca um aumento da hiperreatividade brônquica e diminuição da função pulmonar, resultando no aumento da probabilidade de desenvolver asma.⁴³

Determinados fatores de transcrição foram também implicados nesta temática, tais como as *Runt-related Proteins*. Estas desempenham uma importante função na modulação do desenvolvimento embriogénico e funcionamento pós-natal do sistema imunológico. Foi proposto que este conjunto de proteínas sofre alterações com a exposição aos constituintes do tabaco durante a gravidez, aumentando a hiperreatividade brônquica na criança e o risco de desenvolvimento de asma.⁴⁴

3.3.2 – Fatores Peri – Natais

3.3.2.1 – Tipo de parto

Apesar de ter sofrido enormes inovações técnicas nos últimos anos, o que permitiu melhorar significativamente os seus resultados, a cesariana tem vindo a ser associada ao desenvolvimento de determinadas patologias, quer na infância, quer na vida adulta, tais como a asma e a Diabetes mellitus tipo I.⁴⁵

Vários estudos têm relatado a associação entre a cesariana e o aumento de risco do desenvolvimento de asma. Foram apresentados vários mecanismos explicativos, embora ainda não tenha sido determinado qual deles é o verdadeiramente responsável por tal associação, caso esta se verifique na realidade.

Um dos mecanismos explicativos propostos defende que este tipo de parto influencia o sistema imunológico através de um efeito direto nas células imunitárias reguladoras, com aumento de citocinas pro-inflamatórias como a IL-13 e diminuição da IL-10 (que tem atividade anti-inflamatória) no sangue do recém-nascido. Tal poderá ser devido à ausência ou diminuição da duração do trabalho de parto e também a uma redução na exposição a microorganismos presentes no trato genital da mãe (normalmente adquiridos pelas crianças ao passarem pelo canal de parto) levando a uma alteração da flora normal do recém-nascido que poderá durar até 6 meses.⁴⁶

Foi também proposto que o atraso do início, ou mesmo a ausência, da amamentação do recém-nascido, que ocorre com maior probabilidade após uma cesariana do que após um parto por via vaginal, poderá condicionar um aumento da probabilidade da criança vir a desenvolver asma. Também a existência de disfunção respiratória neonatal (mais frequente nos partos por cesariana do que nos realizados por

via vaginal) ou o tratamento desta, poderão estar relacionados com a relação proposta.⁴⁵

3.3.2.2 – Amamentação

As recomendações mais recentes da Academia Americana de Pediatria defendem que nos primeiros seis meses de vida de um lactente este deverá ser alimentado exclusivamente com leite materno. Os seus benefícios são variados, tais como a diminuição da taxa de infeções no primeiro ano de vida e da incidência de enterocolite necrotizante, Síndrome de Morte Súbita Infantil, doença celíaca, obesidade e doença inflamatória intestinal.⁴⁷

A relação entre a amamentação e a prevalência de asma nas crianças não é tão clara como a relação entre essa prática e as patologias acima discriminadas, sendo os resultados dos estudos relativos à influência da amamentação num posterior desenvolvimento de asma alérgica bastante discrepantes. Alguns investigadores defendem que existe um efeito protetor numa infância precoce,⁴⁸ existindo uma diminuição da referida atividade protetora da amamentação com o crescimento da criança.⁴⁹ Tal efeito protetor foi relacionado com o efeito do leite materno no estabelecimento de uma microflora intestinal rica em lactobacilos e bifidobactérias, previamente relacionada com uma diminuição do desenvolvimento do risco de patologia alérgica. Também a diminuição das infeções virusais promovida pelo aleitamento materno foi identificada como um possível mecanismo protetor. Tal pressuposto é defendido por autores que consideram que tais patologias podem aumentar o risco do desenvolvimento de asma alérgica.⁴⁸

Contudo, existem estudos que não encontraram qualquer relação entre a amamentação, independentemente da duração desta, e um posterior desenvolvimento de

asma, defendendo, por isso, a necessidade de encorajar as futuras mães a exercerem esta prática.⁵⁰

Algumas investigações demonstraram uma relação positiva entre a amamentação e um subsequente desenvolvimento de asma na criança. De forma a explicar tal relação causal foi proposto que poderá haver acumulação de químicos lipossolúveis no leite materno, responsáveis pela indução de asma alérgica na criança. Também a possibilidade da sensibilização a partículas antigénicas transmitidas através do leite materno foi proposta como explicação do aumento do risco de desenvolver asma relacionado com a amamentação.⁵¹ Outro dos mecanismos sugeridos relaciona-se com o efeito protetor da amamentação sobre infeções virusais. Tal explicação tem por base a hipótese da higiene, que defende que uma menor incidência de infeções virusais estimula o sistema imunitário num sentido Th-2, favorável ao desenvolvimento de asma alérgica.⁵⁰

Com o objetivo de determinar qual a duração ideal da amamentação de forma a minimizar ao máximo o risco de asma, Fredriksson e colaboradores desenvolveram um estudo prospetivo que incidiu sobre crianças desde o seu nascimento até aos 7-14 anos. Foi sugerido que a relação entre a duração da amamentação e o risco de desenvolver asma não apresenta uma relação linear, mas sim uma forma em “U”, estando a menor taxa de prevalência de asma relacionada com uma amamentação de quatro a seis meses de duração, enquanto que o aleitamento materno de maior ou menor duração poderá predispor a um aumento do risco de asma na infância. Esta constatação permite explicar a razão da obtenção de resultados tão contraditórios em vários estudos previamente realizados.⁵²

3.3.3 – Fatores Ambientais

3.3.3.1 – Dieta e Nutrição

3.3.3.1.1 – Dieta

Nas últimas décadas tem-se assistido a uma mudança da dieta mediterrânica para uma dieta moderna, na qual abundam alimentos processados, ricos em gordura saturada, com diminuição do consumo de peixe, vegetais e fruta. Tem sido defendida a existência de uma relação protetora entre a dieta Mediterrânica e a asma na infância.²⁴

Dados do estudo “ISAAC” (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância) indicam que a prevalência de asma nos países mediterrânicos é mais baixa do que nos restantes; tal poderá ser explicado pelo tipo de alimentação – baseada na tradicional dieta Mediterrânica.⁵³

Uma das hipóteses explicativas propostas, a hipótese dos antioxidantes,⁵⁴ defende que a alimentação dos países ocidentais, com diminuição progressiva do teor de antioxidantes, potencia a suscetibilidade da população aos alérgenos e também o desenvolvimento de asma. O estudo da relação entre a asma e os antioxidantes tem recaído, maioritariamente, sobre as vitaminas A, C e E, carotenóides, flavonóides, Selénio e Zinco. Foi identificada uma diminuição da prevalência da asma associada a um elevado consumo de vitamina C, β - caroteno, Magnésio e Selénio. Foi também referida a relação entre estas substâncias e a prevenção e/ou limitação da resposta inflamatória nas vias aéreas, através da diminuição da produção de espécies reativas de oxigénio.²⁷

A hipótese lipídica foi apresentada em 1997 como alternativa à teoria antioxidante. Defende que o elevado número de casos de asma está relacionado com o

aumento do consumo de PUFA, em detrimento de ácidos gordos saturados.⁵⁵ Um dos principais implicados, com características pro-inflamatórias, é designado por PUFA n-6 e é o constituinte maioritário do ácido linoleico, uma das substâncias cuja ingestão tem vindo a aumentar na alimentação dos países industrializados, encontrando-se em alimentos tais como margarinas e óleos vegetais. O ácido linoleico é também um precursor da PGE2, promotora de um ambiente inflamatório, com favorecimento da produção de linfócitos Th-2 em detrimento dos Th-1, sendo, por isso, propício ao desenvolvimento de asma. Adicionalmente tem-se registado uma diminuição da ingestão dos alimentos ricos em PUFA n-3, que apresenta propriedades anti-inflamatórias. Assim, as alterações dos padrões alimentares registadas nos últimos anos promovem um aumento da ingestão do PUFA n-6 e uma diminuição do PUFA n-3 levando a um incremento da suscetibilidade ao desenvolvimento de asma. Tal conceção é atualmente considerada excessivamente simplista, tal como foi abordado no capítulo da alimentação materna na fase pré-natal²⁵

Alguns estudos relacionaram o consumo de substâncias antioxidantes com um aumento, e não uma diminuição, do risco de desenvolver sintomas atópicos e asma, relacionado com a diminuição de INF- γ e aumento das citocinas Th-2.⁵⁶

Os resultados da implementação de suplementação nutricional numa infância precoce não têm sido tão bons como seria de esperar, constituindo um fraco alicerce para a sua instauração como prevenção primária da asma alérgica da infância.²⁵

3.3.3.1.2 – Vitamina D

A vitamina D é considerada tanto um nutriente como uma hormona. Não ocorre naturalmente na maioria dos alimentos, com exceção do óleo de fígado de peixe, gema

de ovo e certos órgãos animais como o fígado. Assim, a maioria da vitamina D disponível para ingestão encontra-se apenas nos produtos fortificados, tais como alguns tipos de leite e seus derivados, e nos suplementos vitamínicos. Tal não acarreta uma total deficiência de vitamina D devido a um mecanismo fotossintético existente na pele dos seres humanos.⁵⁷

Vários estudos têm tentado estabelecer uma relação entre a vitamina D e um subsequente aparecimento de asma. A interação da vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) com o seu recetor (VDR) permite a interferência em atividades de variados sistemas, como o endócrino e o sistema nervoso central.⁵⁸ O sistema imunológico é também um alvo da ação da vitamina D, tendo sido identificados VDR e enzimas da via metabólica desta vitamina em várias células deste sistema, tais como linfócitos B ativados e células dendríticas. Foi proposto que esta vitamina poderá influenciar o equilíbrio Th-1 – Th-2 no sentido de um domínio Th-2, levando ao aumento dos níveis de IL-4 e diminuição de citocinas anti-inflamatórias como a IL-2 e o INF- γ .⁵⁷ No entanto, alguns estudos realizados em células humanas de cordão umbilical revelaram que a vitamina D é capaz de inibir quer a resposta Th-1 quer a Th-2.⁵⁹

Investigações realizadas em animais demonstraram que ratinhos *knock-out* para o gene VDR não desenvolvem asma, sugerindo que os recetores da vitamina D são necessários para a instauração da inflamação a nível pulmonar. Com base neste pressuposto, vários autores defendem que a vitamina D desempenha uma ação promotora de um ambiente pro-inflamatório, aumentando a probabilidade do desenvolvimento de asma alérgica.⁶⁰

Contudo, verificou-se que algumas das taxas mais elevadas de incidência de asma correspondem a países afastados do equador, como a Austrália e a Nova Zelândia,

locais onde a deficiência de vitamina D atinge valores bastante elevados, sendo considerada um problema de saúde pública.⁶¹ Alguns autores defendem que também a deficiência de Vitamina D poderá relacionar-se positivamente com o desenvolvimento de asma. Foi sugerido que a esta vitamina poderá estimular a diferenciação de linfócitos T reguladores, suprimindo respostas Th-1 e Th-2 exacerbadas e promovendo o aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias, tal como a IL-10. O aumento desta interleucina foi relacionado com uma maior taxa de resposta aos corticóides na asma cortico-resistente.⁶² Foi também sugerido que a vitamina D poderá potenciar os efeitos da imunoterapia alérgica e diminuir a hiperreatividade das vias aéreas.⁶³ Adicionalmente, foi proposto que a vitamina D induz a formação de um polipeptídeo antimicrobiano, a Catelicidina, que desempenha uma ação tanto antibacteriana como antiviral, pelo que a vitamina D poderá auxiliar na evicção de infeções virusais. Considerando que é defendido por alguns autores que as infeções virusais podem constituir um fator de risco para o desenvolvimento de asma, a diminuição da frequência destas através da vitamina D permitirá diminuir a probabilidade de desenvolver asma.⁶² Assim, também a deficiência de Vitamina D poderá condicionar o desenvolvimento de asma alérgica da criança, quer através dos seus efeitos em linfócitos T reguladores, quer pela ação da catelicidina.

3.3.3.1.3 – Nutrição

A obesidade infantil é um problema real e com incidência crescente, não só em Portugal como a nível mundial. Esta temática tem-se tornado uma verdadeira questão de saúde pública, tanto pela tendência para afetar cada vez mais crianças como pelas nefastas consequências que condiciona a longo prazo.

Também a asma alérgica da criança tem sofrido um aumento semelhante na prevalência, tendo sido registado um número relevante de casos em que as duas patologias coexistem, razão pela qual têm sido relacionadas em variados trabalhos.

De facto, a taxa de incidência da asma alérgica aumenta quase para o dobro em indivíduos obesos, relativamente a indivíduos sem excesso de peso. Foi descrita, inclusivamente, uma relação dose-resposta entre o índice de massa corporal e a prevalência de asma.⁶⁴ Apesar de ainda não ter sido encontrado um consenso sobre qual a patologia que precede o aparecimento da outra, estudos prospetivos sugeriram que a obesidade surge previamente nos doentes obesos e asmáticos.⁶⁵

Alguns trabalhos verificaram que a perda de peso, quer seja obtida com recurso a cirurgia ou através de modificações da dieta, leva a uma acentuada melhoria nos sintomas de asma, o que reforça a existência de uma relação entre a obesidade e a asma.⁶⁶

Vários fatores têm sido apontados como responsáveis pela suposta relação causal entre a obesidade e o desenvolvimento de asma. Um destes corresponde às alterações mecânicas derivadas do excesso de peso, que culminam num aumento da hiperreatividade das vias aéreas. A *compliance* do sistema respiratório sofre uma diminuição devido a, pelo menos, três causas: o excesso de tecidos moles que exercem compressão da caixa torácica, a infiltração adiposa da parede torácica que interfere com a sua mobilidade e o aumento no volume sanguíneo pulmonar.⁶⁷

Nos indivíduos obesos ocorre uma diminuição da capacidade vital devido à diminuição da elasticidade da parede torácica, o que acarreta sérias consequências, como o aumento do trabalho respiratório necessário para a obtenção de oxigénio, levando necessariamente a um aumento do grau de dispneia.⁶⁸ Foi também demonstrado que existe uma diminuição dos volumes pulmonares, como o Volume Expiratório

Forçado no primeiro segundo (FEV₁) e a Capacidade Vital Forçada (FVC), estando associada com a redução do diâmetro das vias aéreas periféricas, fenómeno que vai influenciar, a longo prazo, a função e a estrutura das fibras musculares lisas das vias aéreas, levando, numa última instância, ao estabelecimento da hiperreatividade brônquica.⁶⁹

Outro dos fatores apontados como responsáveis pela relação em causa relaciona-se com o estado inflamatório subjacente à obesidade. O excesso de massa gorda característico da obesidade é acompanhado por uma acentuada inflamação sistémica, com aumento dos níveis circulantes de citocinas pro-inflamatórias, quimoquinas e proteínas de fase aguda. A maioria destas substâncias tem origem em células do sistema adiposo, adquirindo o nome genérico de adipoquinas. Este grupo inclui IL-6, eotaxina, TNF- α , proteína-C reactiva, leptina e adiponectina. A sua produção é da responsabilidade dos macrófagos que infiltram o tecido adiposo.⁷⁰ Tal ambiente inflamatório poderá estender-se às vias respiratórias (uma vez que as adipoquinas pro-inflamatórias circulam por todo o organismo, alcançando também os pulmões) favorecendo o desenvolvimento de asma. A perda de peso tem vindo a ser associada com uma diminuição da infiltração macrofágica do tecido adiposo, implicando uma marcada melhoria do perfil inflamatório desses indivíduos.⁶⁸

Os níveis de leptina, uma hormona da saciedade produzida no tecido adiposo, encontram-se aumentados na obesidade. Apresenta uma ação pro-inflamatória, estimulando a produção de citocinas inflamatórias a partir de monócitos e macrófagos, sendo defendido que desempenha um papel fundamental na criação e manutenção do ambiente inflamatório sistémico característico da obesidade. Foi também proposto que esta hormona não causa, por si própria, hiperreatividade brônquica, auxiliando, no entanto, no desenvolvimento desta quando existe um outro fator promotor de

inflamação.⁷¹ Outra das ações associadas à leptina relaciona-se com a sua influência sobre o sistema nervoso simpático, um dos grandes responsáveis pelo controlo do tónus e diâmetro das vias aéreas. Esta hormona poderá, assim, propiciar condições favoráveis ao desenvolvimento de asma, ao promover constrição brônquica.⁶⁵

Contrariamente à leptina, a adiponectina apresenta uma diminuição dos seus níveis na obesidade, aumentando com a perda de peso. Relaciona-se, assim, indiretamente com o índice de massa corporal. Níveis diminuídos desta hormona foram também identificados em indivíduos asmáticos. Apesar de apresentar como função principal a intervenção na regulação da glicémia e do metabolismo dos ácidos gordos, mostrou também possuir propriedades anti-inflamatórias. Vários estudos têm sido realizados de forma a estabelecer a influência desta hormona na relação obesidade – asma.⁶⁸

Tem sido denotada, no entanto, uma discrepância de resultados relativamente à influência da obesidade no desenvolvimento de asma nos sexos masculino e feminino. Um estudo prospetivo concluiu que os rapazes obesos apresentam um aumento da probabilidade de virem a desenvolver asma relativamente aos rapazes não obesos, não tendo sido determinada a mesma relação para as raparigas.⁷²

Outros autores defendem que apenas as mulheres obesas, e não os homens obesos, apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem asma. Tais resultados poderão ser explicados através da interação entre as hormonas femininas e a obesidade. Esta hipótese defende que a obesidade diminui os níveis de progesterona, diminuindo também a função dos recetores adrenérgicos β_2 , já que uma das funções da progesterona é a ativação destes recetores. Assim, a obesidade vai culminar numa diminuição do relaxamento do músculo liso constituinte da árvore pulmonar.⁶⁸

Contudo, alguns trabalhos não encontraram qualquer diferença relativamente à influência dos sexos feminino e masculino no desenvolvimento da asma, constituindo ambos, de forma semelhante, fatores de risco para a esta patologia.⁶⁴

Por outro lado, há autores que defendem que a obesidade é apenas um epifenómeno, ocorrendo paralelamente ao desenvolvimento da asma, sem existir qualquer tipo de influência mútua. Esta hipótese responsabiliza as mudanças nos hábitos de atividade física (o aumento do sedentarismo e a diminuição do exercício físico) e na dieta (com alto teor de hidratos de carbono simples e gordura) pelo aumento do número de indivíduos obesos e/ou asmáticos.⁷³

3.3.3.2 – Habitação Rural / Urbana

Nas zonas rurais têm sido registadas taxas de prevalência de asma alérgica na criança consideravelmente mais baixas do que nas zonas urbanas, sendo defendido que a exposição à prática agrícola tem um efeito protetor relativamente ao desenvolvimento de asma e atopia. Um dos fatores apontados como protetor relaciona-se com o consumo de leite de vaca não pasteurizado, proporcionando a diminuição do nível total de IgE e aumento nos níveis de INF- γ . Este tipo de leite apresenta uma grande variedade de bactérias gram-negativas e de lipopolissacarídeos que, de acordo com vários autores, poderá interferir no sistema imunológico da criança.⁷⁴

Foi registada uma relação inversa entre o contacto diário com pecuária e a existência de asma, tendo sido sugerido que seria mesmo necessário o contacto regular com pecuária, e não apenas o facto de habitar em meio rural para que se verificasse uma diminuição da prevalência de atopia e de asma alérgica.⁷⁵

Estas observações apoiam a hipótese da higiene, que defende que exposições a constituintes microbianos numa idade precoce influenciam o sistema imunológico da criança, polarizando-o para uma resposta Th-1, o que diminui a probabilidade do desenvolvimento de atopia e asma alérgica. As crianças com contacto regular com pecuária e leite não pasteurizado ficam expostas a uma maior quantidade e variedade de bactérias do que as crianças que não tenham essas experiências. Este contacto irá aumentar também a exposição a determinadas substâncias, como a endotoxina, constituinte da membrana exterior das bactérias Gram-negativas. Tais exposições podem levar a um aumento dos linfócitos Th-1 e diminuição dos Th-2, através de uma maior produção de IL-12 e INF- γ por células dendríticas e células *Natural Killer*. Estas células do sistema imunológico são estimuladas pela exposição a produtos microbianos, através da via dos *Toll like receptors* (TLR).⁷⁶

Foi demonstrado que nas populações rurais há um aumento da expressão de genes codificantes de uma família de recetores de compostos microbianos altamente conservada ao longo da evolução, como os TLR e CD14, relativamente às populações não rurais, sendo proposto que esta alteração da expressão é devida a uma maior exposição a vírus e bactérias no ambiente rural. Polimorfismos nos TLR-2, TLR-4 e CD14 foram relacionados com mecanismos capazes de uma diminuir o risco para desenvolver asma alérgica. Assim, a exposição a agentes microbianos num ambiente rural poderá constituir um fator protetor do desenvolvimento de asma, ao promover a ocorrência de determinados polimorfismos genéticos nos TLR e CD14.⁷⁵

Também a hipótese da microflora suporta as diferenças encontradas na prevalência de asma entre uma habitação rural ou urbana: a flora gastrointestinal das crianças que habitam em zonas rurais apresenta maior nível de bactérias anaeróbias, tal

como lactobacilos e bifidobacterias, e menor nível de *Clostridium difficile*, sendo este o padrão de colonização mais comum nas crianças não atópicas.⁷⁷

Um ponto fulcral nesta temática relaciona-se com a altura da exposição. Assim, contactos numa idade precoce poderão ser protetores, enquanto que as exposições numa fase mais tardia podem levar ao agravamento dos sintomas de crianças que já apresentam asma ou outros sintomas atópicos.⁷⁵

3.3.3.3 – Exposição Indoor

3.3.3.3.1 – Exposição a Ácaros, Fungos e Baratas

Os alergénios relacionados com os ácaros são dos fatores mais estudados relativamente ao seu papel no desenvolvimento de asma. É possível agrupar as cerca de 50.000 espécies existentes em dois grandes grupos: ácaros do pó doméstico (como o *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*) e ácaros de armazenamento (que incluem o *Lepidoglyphus destructor* e *Tyrophagus putrescentiae*). Este último grupo adquiriu esta designação devido à relação inicialmente proposta entre a sua existência em armazéns de farinha e cereais e o desenvolvimento de asma ocupacional nos trabalhadores desses locais. No entanto, também este grupo foi identificado, mais tarde, como constituinte do pó doméstico. As espécies *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, pertencentes à família *Pyroglyphidae* são as tradicionalmente mais implicadas no desenvolvimento de sensibilização e de asma. Estes seres vivos necessitam de um ambiente relativamente húmido (superior a 60%) para o seu desenvolvimento e alimentam-se de detritos cutâneos de seres humanos e de outros animais. Locais como colchões, alcatifas e brinquedos de peluche constituem micro ambientes ideais para o seu desenvolvimento.

Os alérgenos de ácaros têm origem, maioritariamente, nas suas fezes e fragmentos corporais.⁷⁸

Desde há várias décadas que é defendida a existência de uma relação causal entre a exposição a ácaros e o posterior desenvolvimento de asma.⁷⁹ Recentemente foi proposto que a relação entre a exposição a ácaros e a sensibilização poderá não ser linear, mas sim em “forma de sino”: neste modelo, as menores e as maiores dosagens de exposição a ácaros estariam relacionadas com um menor grau de sensibilização e menor prevalência de asma, estando as dosagens intermédias associadas com as maiores taxas quer de sensibilização quer de asma.⁸⁰

Foi proposto que os alérgenos de ácaros apresentam atividade de protease, pelo que aactuam também numa família de recetores acoplados a uma proteína G, os recetores ativados pelas proteases-2 (PAR-2), expressos em várias células pulmonares, tais como as células epiteliais das vias aéreas, macrófagos, neutrófilos e mastócitos. A ativação destes recetores culmina na produção de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-6 e IL-8, pelas células epiteliais pulmonares. Adicionalmente, os alérgenos de ácaros parecem aumentar a produção do Ligando 20 de Quimoquina C-C (CCL20), levando ao aumento do recrutamento das células dendríticas e de Fator Estimulador de Colónias Granulocíticas – Macrofágicas (GM-CSF), que induz a formação de células dendríticas pro-asmáticas mielóides e a diminuição de células dendríticas plasmacitóides, promotoras de tolerância imunogénica.⁸¹

A referida relação entre ácaros e asma tem sido posta em causa face aos resultados de vários estudos desenvolvidos nos últimos anos. Foram realizados vários trabalhos de intervenção, de forma a determinar quais as melhores estratégias para diminuir a sensibilização e o desenvolvimento de asma alérgica na criança. Seria de esperar que caso existisse uma relação causal entre a exposição a ácaros e o

desenvolvimento de sensibilização e asma alérgica, as estratégias que promovem a evicção de tais exposições obteriam ótimos resultados, com reduções significativas na taxa de prevalência de asma. No entanto, tal não foi verificado em estudos que investigaram estratégias com esse propósito.⁸²

Também os resultados dos trabalhos relativos às populações rurais diminuem a força da suposta relação entre ácaros e a asma: as quintas são dos locais onde existe maior quantidade de ácaros, mas também é nas quintas que se verificam menores taxas de incidência de asma alérgica entre as crianças.⁸³

Apesar de todas as discrepâncias observadas, as *guidelines* de 2007 do *Expert Panel Report 3* aconselham a evicção dos alergénios do ambiente interior, entre os quais se encontram os alergénios dos ácaros do pó doméstico.⁸⁴

A *Alternaria alternata* é um fungo ubiqüitário existente tanto no ambiente *indoor* como no *outdoor*, constituindo uma importante fonte de esporos e antigénios. Vários estudos têm demonstrado que é comum a existência de níveis *indoor* de *Alternaria* bastante elevados.⁸⁵

A exposição a este fungo tem sido associada com várias doenças alérgicas, tal como a asma, estando particularmente implicada na asma severa.¹³

Foi proposto que os alergénios da *Alternaria* facilitam a polarização Th-2 e o desenvolvimento de respostas imunológicas a antigénios potencialmente inertes. Atuam sobre as células dendríticas, as quais alteram o seu padrão de citoquinas típico (altos níveis de IL-12, promotora do perfil Th-1) produzindo uma maior quantidade de citoquinas pro-inflamatórias (tal como a IL-6), originando, assim, a existência de um ambiente Th-2, promotor de patologias alérgicas.⁸⁶

Foi também sugerido que a exposição a *Alternaria* promove a ativação e desgranulação de eosinófilos, um dos tipos celulares envolvidos na patogénese das crises asmáticas. Tal ativação é mediada por proteases produzidas pelo fungo que vão clivar o recetor PAR-2, promovendo a inflamação pulmonar.⁸⁷

Outro dos mecanismos propostos relaciona-se com a lesão direta com fenómenos de necrose das células epiteliais das vias aéreas subsequente ao contacto com a *Alternaria*, levando à libertação de IL-18 pelo epitélio lesado, que vai promover a diferenciação de linfócitos T-naive em linfócitos Th-2. A inibição da via NF-κB poderá bloquear esta ação da IL-18.⁸⁸

Os alergénios da barata encontram-se entre os alergénios mais comuns do ambiente *indoor*, principalmente em habitações urbanas. Foi demonstrada a existência de uma relação positiva entre a concentração de antigénios de barata no quarto e a sensibilização a este antigénio em crianças asmáticas, encontrando-se 60 a 80% destas sensibilizadas para tal antigénio.⁸⁹ Assim, alguns autores defendem que a exposição a estes antigénios poderá estar relacionada, de forma causal, com o desenvolvimento de asma alérgica na criança.⁹⁰

Tal como foi proposto para os alergénios de ácaros e do fungo *Alternaria*, também os alergénios da barata parecem activar os receptores PAR-2, graças à atividade *protease-like* das proteínas derivadas das fezes, saliva e ovos da barata. Esta ativação levará ao aumento do ligando CCL20 e do fator estimulador GM-CSF, contribuindo para o início da resposta alérgica das vias aéreas.⁸¹

3.3.3.3.2 – Contacto com animais

Foi proposto que a exposição a animais de estimação como cães e gatos leva ao agravamento dos sintomas alérgicos, em indivíduos sensibilizados. No entanto, existe uma grande controvérsia relativamente ao efeito da exposição a estes animais de estimação no período pré-patológico, não sendo claro se constitui um fator de risco ou, pelo contrário, um fator protetor no desenvolvimento da asma.

Vários estudos sugerem que existe uma relação causal entre a exposição a antigénios de cães e gatos e o desenvolvimento de asma.⁹¹

Outras investigações propuseram uma noção contrária: a exposição, numa infância precoce, a gatos e cães poderá ter um papel protetor relativamente ao desenvolvimento de atopia e asma. Esta hipótese foi defendida num estudo de 2001 que revelou que num grupo de crianças submetido a um alto nível de antigénios felinos durante a sua infância, os níveis de sensibilização eram tão baixos quanto os registados noutro grupo de crianças que experienciaram uma reduzida exposição aos mesmos antigénios. Para além disso, registou-se uma relação proporcional entre o nível de exposição e a presença de IgG específica. Platts - Mills e a sua equipa defenderam que uma forte exposição a alérgenos de gato poderia levar à produção de anticorpos IgG, sem aumentar o risco de sensibilização ou de desenvolvimento de asma, uma vez que corresponde a uma resposta Th-2 modificada, capaz de conferir tolerância a um determinado antigénio. Tal acontecimento poderia explicar os vários estudos que registaram uma diminuição do risco de asma com a exposição a animais domésticos.⁹²

Alternativamente, a convivência com um cão ou gato poderá aumentar a exposição a componentes bacterianos como endotoxinas, contribuindo para uma polarização Th-1 do sistema imunológico da criança, constituindo, por isso, outro

possível mecanismo explicativo do efeito protetor sugerido. No entanto, estudos que tentaram comprovar esta hipótese demonstraram que o efeito da exposição das toxinas não é ponto-chave desta questão.⁹³

Foi também proposto por alguns estudos que a exposição por longos períodos de tempo a alergénios de gato poderá aumentar o risco de uma criança vir a apresentar asma, enquanto que a exposição a alergénios de cão poderá contribuir para a diminuição desse risco.⁹⁴

3.3.3.3.3 – Exposição a Tabaco

O fumo de tabaco é constituído por mais de quatro mil substâncias nefastas para o organismo humano, com ações carcinogénicas, mutagénicas, irritantes e tóxicas.

Para além dos riscos já referidos, foi relatada a existência de uma relação entre a exposição pós-natal a fumo de tabaco e o posterior desenvolvimento de asma alérgica na criança em vários trabalhos.⁹⁵

Alguns estudos demonstraram uma diminuição da influência da exposição ao fumo de tabaco com a idade. Tal poderá ser devido à diminuição do tempo passado em sua casa quando a criança inicia a escolaridade, diminuindo a exposição às fontes de fumo de tabaco. No entanto, outras hipóteses foram propostas, tal como a que defende que a referida alteração de incidência com a idade poderá estar relacionada com a uma diferente interação entre o fumo de tabaco e os diferentes tipos/fenótipos de sibilância, existindo uma relação mais forte em formas de pieira associadas com doenças virusais, mais comuns na infância mais precoce, e uma influência mais fraca em tipos de pieira com fundo atópico, sendo estas mais comuns em idades pediátricas mais avançadas.⁹⁶

Mais recentemente foi abordada uma outra causa de exposição a fumo de tabaco que não a via passiva: a existência de hábitos tabágicos numa idade ainda considerada pediátrica – 12 a 14 anos. Os dados desta publicação tiveram como base o estudo *NSAAC (North Carolina School Asthma Survey)*, realizado nos anos de 1999 e 2000 em várias escolas públicas da Carolina do Norte. Foi concluído que quer a exposição passiva a fumo de tabaco quer o tabagismo ativo se associavam positivamente com a existência de um diagnóstico de asma. No entanto, a relação foi mais forte na exposição passiva do que no tabagismo ativo; os autores sugeriram que tal observação poderia estar relacionada com uma maior duração temporal da exposição passiva, na sua habitação, relativamente à duração dos hábitos tabágicos da criança. Foi também registada a existência de uma relação dose-resposta entre a exposição ao fumo de tabaco (quer de forma ativa, quer passiva) e a existência de sintomas asmáticos, estando presente mesmo na exposição a baixas doses. Tal implica que não existe um limite mínimo seguro de exposição ao fumo de tabaco nas crianças. Os autores estimaram que num quadro de inexistência de exposição a fumo de tabaco, quer ativa quer passivamente, o número de crianças asmáticas entre os 12 e os 14 anos de idade diminuiria aproximadamente 15%.⁹⁷

Em 2011 foi publicado um interessante estudo que conseguiu comparar a taxa de incidência de asma alérgica na criança entre uma população onde os atos tabágicos foram (praticamente) abolidos, com a mesma taxa da população em geral dos Estados Unidos da América, onde a prevalência de tabagismo é bastante significativa. A população em questão não apresentava hábitos tabágicos nem alcoólicos por imposição da sua religião, propiciando, assim, a rara oportunidade de estudar uma comunidade na qual as patologias tradicionalmente relacionadas com a exposição a tabaco apresentam taxas de incidência mínimas, tais como as neoplasias bronco-pulmonares. Este estudo,

que incidiu sobre cerca de 62 000 indivíduos dos 0 aos 17 anos de idade, concluiu que as taxas de incidência de asma eram consideravelmente inferiores nesta população relativamente às taxas da população em geral dos Estados Unidos da América, com taxa de internamento por crise asmática cinco vezes inferior e taxa de visita a um médico por crise de asma quatro vezes inferior às da população Americana em geral.⁹⁸

Apesar de a grande maioria de estudos revelar uma relação positiva entre a exposição a fumo de tabaco (quer ativa quer passivamente) e a existência de asma em idade pediátrica, existem alguns estudos que, pelo contrário, não encontraram tal relação. Num estudo realizado na região de Lisboa foram analisados os dados referentes a 313 crianças do ensino básico. Foi concluído que a exposição passiva a fumo de tabaco (presente em 34% das crianças) estava relacionada com um aumento de sintomas respiratórios na criança (tosse e pieira) mas não com um aumento do diagnóstico de asma (que ocorreu em apenas 4% das crianças). No entanto, os dados foram obtidos com base no preenchimento de questionários, estando altamente dependente da memória dos progenitores, o que constitui uma limitação significativa deste estudo.⁹⁹

Considerando a forte ligação demonstrada entre a exposição ao fumo de tabaco e a existência de asma em crianças, foi proposto que a evicção a este poluente ambiental deverá constituir um objetivo máximo como forma de diminuir a probabilidade de desenvolvimento de asma, devendo ser explicado aos pais das crianças a razão da necessidade de tal comportamento. Foi demonstrado que é fundamental uma correta perceção, por parte dos pais, sobre os efeitos prejudiciais do tabaco na saúde das crianças para que estes experienciem um nível motivacional suficientemente elevado que possibilite o abandono dos hábitos tabágicos.¹⁰⁰

3.3.3.3.4 – Exposição a Formaldeído

O formaldeído constitui um dos poluentes mais comuns do ambiente interior, sendo também considerado dos mais perigosos. Tem inúmeras fontes tais como processos de combustão, materiais de construção (espumas isoladoras, pavimentos, tintas), têxteis e também produtos diariamente utilizados na maioria das habitações, assim como artigos de limpeza e cosméticos. Muitas das pesquisas realizadas sobre o formaldeído foram dirigidas à sua influência no aparecimento de neoplasias. Estudos recentes sugeriram também a existência de uma relação causal entre a exposição a formaldeído e o subsequente desenvolvimento de asma alérgica.¹⁰¹

De forma a identificar a etiopatogenia do aumento de risco de desenvolver asma subsequente à exposição a formaldeído, foram analisadas 224 crianças saudáveis com idades compreendidas entre os 6 e os 13 anos de idade. Foi determinada a fração exalada de óxido nítrico (FeNO), um reconhecido marcador de inflamação das vias aéreas inferiores. Os resultados revelaram que as crianças que viviam numa habitação onde a concentração de formaldeído ultrapassava os 50 ppb apresentaram níveis de óxido nítrico exalado significativamente superiores, sugerindo que a exposição crónica a doses baixas de formaldeído nas habitações pode promover uma resposta inflamatória subclínica nas vias aéreas. Tendo em conta que a exposição a formaldeído foi proposta como modeladora das respostas imunitárias a alergénios e que a sensibilização a formaldeído é bastante rara, os autores sugeriram que tais alterações do sistema imunológico podem ser devidas a lesões do epitélio respiratório, que permitem, por sua vez, um aumento da permeabilidade das vias aéreas a aeroalergénios, facilitando o contacto destes com células do sistema imunológico.¹⁰²

Foram apresentadas outras hipóteses explicativas da relação causal em questão. O formaldeído constitui uma pequena partícula antigénica que se pode associar com elementos proteicos de maior peso molecular (como a albumina), criando novas moléculas antigénicas. Tal associação pode levar à formação de anticorpos IgE específicos que estabelecem ligações a mastócitos. Numa exposição subsequente, irá ocorrer desgranulação destas células do sistema imunitário havendo libertação de substâncias tradicionalmente relacionadas com a resposta alérgica. Um outro mecanismo possível relaciona-se com o efeito irritativo deste agente químico, podendo causar inflamação das vias aéreas. Se a resposta inflamatória resultante for Th-2 dominante, existirá uma produção de citocinas tipicamente relacionadas com a asma, tais como a IL- 4, IL- 5, IL – 9 e IL-13.¹⁰¹ Foi também demonstrado que o formaldeído altera o metabolismo dos tióis, resultando na diminuição da concentração de um broncodilatador endógeno, a S-nitrosoglutathione, sustentando a existência de uma relação causal entre a exposição ao formaldeído e o subsequente desenvolvimento de asma.¹⁰³

3.3.4 – Outros Fatores

3.3.4.1 – Infecções Virais

As infecções virais constituem as afeções mais frequentes da infância; existem, contudo, outras fontes patológicas, como por exemplo as bacterianas, como já foi abordado no capítulo da “Habitação Rural/Urba”.

A relação entre as infecções virais respiratórias e o desenvolvimento de sensibilização alérgica e asma há muito que tem vindo a ser estudada. Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado uma estreita relação entre a existência de história de

infecção respiratória viral numa infância precoce e o desenvolvimento posterior de asma em idade pediátrica.¹⁰⁴

Em idade pediátrica, o *Rinovírus* e o *Vírus Sincicial Respiratório* (VSR) constituem as duas entidades com maior responsabilidade nas comuns bronquiolites. Estas entidades patológicas atuam através da ligação a recetores específicos na superfície das células epiteliais das vias aéreas, desencadeando uma cadeia de reações que contempla a libertação de diferentes citocinas e recrutamento localizado de neutrófilos e células mononucleares. Constitui-se, assim, a resposta anti-viral. Foi proposto que tais alterações poderiam levar à remodelação das vias aéreas originando um estado de hiperreatividade brônquica. Adicionalmente, foi sugerido que a remodelação poderá intensificar-se por ação dos mediadores inflamatórios libertados durante a resposta à infeção, tais como TGF- β , elastase neutrofílica e várias citocinas, permitindo, assim, que a infeção viral tenha efeitos a longo prazo a nível da arquitetura pulmonar. Tais alterações podem facilitar a diminuição do calibre das vias aéreas e também o desenvolvimento de asma.¹⁰⁵

No entanto, foi também previsto um outro cenário, em que as crianças apresentam alterações inerentes da arquitetura pulmonar ou da resposta imunitária, sendo, por isso, mais suscetíveis a um maior número de infeções respiratórias virais, sendo estas também de maior gravidade. Assim, as infeções respiratórias seriam uma consequência e não a causa das alterações respiratórias, funcionando apenas como um marcador de crianças de alto risco para o desenvolvimento de patologia alérgica, quer por alterações pulmonares quer por modificações da resposta imunológica.¹⁰⁶

Foi também proposto que as infeções virais poderão exercer um efeito protetor sobre o desenvolvimento de asma alérgica. A exposição repetida a infeções virais durante os primeiros anos de vida poderá reduzir o risco de sensibilização alérgica,

devido à capacidade destas infeções orientarem a resposta imunitária para uma polarização predominantemente Th-1, situação benéfica para a evicção de um estado de atopia. Tal suposição encontra-se em uníssono com a hipótese da higiene. Alguns estudos epidemiológicos demonstraram mesmo uma relação inversa entre determinadas infeções e o risco de desenvolver asma, tal como as hepatites A e B e a gastroenterite viral.¹⁰⁷

A idade em que ocorre a infeção respiratória parece ser também um fator determinante, uma vez que nos primeiros três meses de vida as infeções virais desencadeiam preferencialmente uma resposta Th-2, com infiltração e ativação de eosinófilos.¹⁰⁸ Esta resposta paradoxal pode ser explicada pela reduzida produção de IL-12 e INF- γ neste grupo etário, resultando numa resposta Th-1 limitada.¹⁰⁹

Também a altura do ano em que ocorre o nascimento da criança, tendo em conta a maior ou menor proximidade do pico de inverno das infeções virais, poderá constituir um fator de risco para o desenvolvimento de asma, estando em maior risco as que nasceram cerca de 122 dias (aproximadamente 4 meses) antes desse pico. É nessa altura do desenvolvimento da criança que se dá a perda dos anticorpos maternos, estando os níveis de IgG no seu mínimo, fatores que propiciam o aparecimento de uma infeção respiratória viral. Assim, para os autores que consideram estas patologias como promotoras de asma alérgica, a altura do ano em que ocorre o nascimento da criança influencia a probabilidade do desenvolvimento desta patologia alérgica.¹¹⁰

3.3.4.2 – Uso de Antibióticos

Foi proposto que o uso de antibióticos, ao alterar as respostas imunológicas, quer pela alteração da exposição natural a microorganismos ou pelas modificações causadas na flora gastrointestinal, poderá aumentar o risco de desenvolver atopia e asma.¹¹¹

Um dos mecanismos explicativos propostos relaciona-se com a diminuição da duração e da intensidade das infecções bacterianas, encontrando-se, por isso, de acordo com a hipótese da higiene – uma menor exposição a microorganismos irá aumentar a polarização do sistema imunológico num sentido Th-2 e, por isso, aumentar também o risco do subsequente desenvolvimento de asma. Algumas famílias de antibióticos, tais como os macrólidos, diminuem as citocinas pro-inflamatórias e promovem a apoptose de células inflamatórias. Alguns autores propuseram que tal diminuição da inflamação durante a terapêutica antibiótica poderia ser seguida por uma reativação da inflamação e do perfil Th-2, atingindo níveis superiores aos registados anteriormente.¹¹² Também a grande interferência dos antibióticos, principalmente dos de grande espectro, com a flora gastrointestinal das crianças poderá estar envolvida na relação proposta, uma vez que proporciona a existência de respostas Th-1 alteradas.¹¹³

No entanto, nem todos os trabalhos demonstraram conclusões semelhantes. No trabalho de Celedón e colaboradores, baseado no estudo de 448 crianças de Boston com 5 anos de idade, não foi encontrada qualquer relação entre o uso de antibióticos no primeiro ano de vida e o desenvolvimento de atopia ou asma.¹¹⁴

3.3.4.3 – Exposição a Paracetamol

O paracetamol é um dos analgésicos mais usados durante a infância e vida adulta, devido à sua difundida segurança e eficácia, sendo o seu único (e sério) efeito adverso comprovado a lesão hepática, potencialmente fatal, quando tomado em dose excessiva. Nos adultos a principal via metabólica do paracetamol é a glucoronidação, enquanto que na fase fetal esta via envolve primariamente a sulfatação.³⁰

Em 1998 foi proposto por Varner e colaboradores, que a mudança ocorrida nos anos oitenta nos Estados Unidos da América, relativamente ao uso de analgésicos nas crianças (passando a ser preferido o paracetamol em detrimento do ácido acetilsalicílico) poderá ter contribuído para o aumento da prevalência da asma verificado nesse fim de século (Fig. 2).¹¹⁵

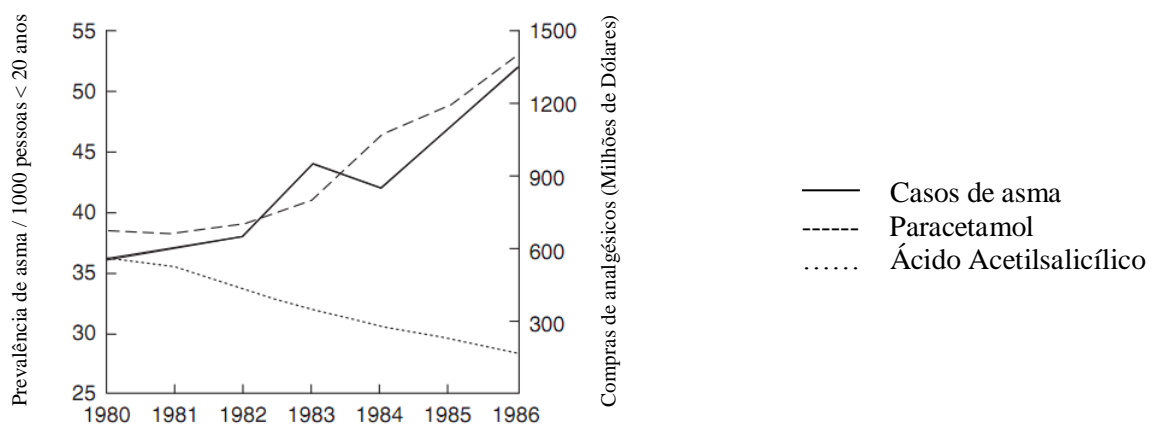


Figura 2 - Prevalência de asma em indivíduos com idade inferior a 20 anos e valor monetário gasto na compra de aspirina pediátrica e de paracetamol nos Estados Unidos da América entre 1980 e 1986.¹¹⁵

O estudo *ISAAC*, que compilou informação referente a 200 000 crianças de trinta e um países, reportou que o uso de paracetamol no primeiro ano de idade, em situações

febris, estaria associado com a existência de sintomas asmáticos no grupo etário dos 6 a 7 anos de idade.¹¹⁶

Foram propostos alguns mecanismos explicativos desta relação causal. O principal defende que o consumo de paracetamol resulta no enfraquecimento das defesas antioxidantes, através da diminuição da percentagem disponível da enzima GST na forma reduzida, permitindo uma maior atuação de entidades agressoras. Os radicais de oxigénio, com reconhecidas propriedades oxidantes, podem produzir lesões tecidulares, contração do músculo liso, hiperreatividade brônquica, aumento da permeabilidade vascular, libertação de mediadores pro-inflamatórios e disfunção dos recetores β -agonistas, sendo todos estes efeitos relevantes na patogénese da asma.¹¹⁷

Outro dos mecanismos explicativos relaciona-se com o efeito dos níveis da GST nos padrões de resposta das citocinas Th-1 e Th-2. A diminuição dos níveis desta enzima em células apresentadoras de antígeno provoca um desvio da produção de citocinas Th-1 para as Th-2, podendo estas predispor para doenças atópicas, incluindo a asma.¹¹⁸

Um outro mecanismo de actuação possível envolve a enzima ciclooxigenase. Esta não é inibida pelo paracetamol, ao contrário do que se verifica com o ácido acetilsalicílico e com outros anti-inflamatórios não esteróides. Assim, com a toma de paracetamol não ocorre diminuição da produção de PGE2 (um dos produtos resultantes da atividade desta enzima), o que vai potenciar as citocinas Th-2 em detrimento das Th-1. Isto poderá levar a uma maior tendência alérgica na resposta imunitária a vários estímulos antigénicos, aumentando a probabilidade de desenvolver asma.¹¹⁵

Contudo, foram também apresentadas algumas hipóteses alternativas para tais observações, invalidando a relação de causalidade entre a toma frequente de paracetamol e a ocorrência de asma na criança. Foi proposto que o consumo de

paracetamol estaria associado a episódios de infecções respiratórias das vias aéreas inferiores causadas por agentes como o *Vírus Sincicial Respiratório* e o *Rinovírus*, frequentemente associadas na literatura a um aumento do risco de asma na infância tardia, não havendo relação direta entre o consumo de paracetamol e um posterior desenvolvimento de asma.¹¹⁹

4 – Discussão e Conclusão

Considerando a atual tendência das taxas de prevalência da asma alérgica, com alteração clara dos padrões previamente estabelecidos, é necessária a realização de novos estudos epidemiológicos, de forma a perceber qual a direção futura destas e qual a razão explicativa da mudança constatada.

Nos últimos anos foram feitos enormes progressos relativamente à identificação de fatores de risco do desenvolvimento de asma alérgica na criança suscetíveis de prevenção.

Contudo, é fundamental o desenvolvimento de novos estudos de forma a clarificar o verdadeiro papel dos fatores propostos no período gestacional, uma vez que alguns destes agentes são amplamente utilizados e difundidos quer pela cultura popular quer na comunidade médica, tal como o ácido fólico ou o paracetamol. Os resultados dos estudos relativos à ação de ambos no desenvolvimento de asma apresentam-se contraditórios, não sendo claro se detém um papel protetor ou, por outro lado, promotor da asma alérgica na infância.

A alimentação durante a gravidez constitui um ponto importante, uma vez que caso se confirme um papel protetor ou danoso de certos alimentos, será possível instituir

medidas de forma a alertar as grávidas sobre qual a melhor alimentação a ter nesse período, de forma a diminuir o risco do seu filho vir a desenvolver asma.

A questão da amamentação adquire contornos bastante complexos, uma vez que detém vantagens inegáveis para os recém-nascidos, sendo necessária a demonstração inequívoca da existência de uma relação entre a sua prática e um subsequente desenvolvimento de asma para que seja posta em causa. De forma a elucidar tal associação será importante a realização de trabalhos futuros que minimizem o risco de enviesamento e determinem vários pontos-chave, tais como: a duração ótima do período de amamentação, o período ideal de seguimento da criança e a exposição a outros fatores de risco para o desenvolvimento de asma, tais como a dieta materna, capaz de alterar os constituintes do leite materno.

A exposição a tabaco durante a gestação é um reconhecido fator de risco para outras patologias, pelo que a sua evicção já é, atualmente, aconselhada. Vários estudos demonstram que promove, através de variados mecanismos, a existência de um ambiente pro-inflamatório. Contudo, a sua associação com um desenvolvimento de asma na criança deverá ser investigada em trabalhos futuros de forma a sustentar a elaboração de medidas de evicção a esta substância.

Também os fatores ambientais deverão ser alvo de estudos mais pormenorizados. A dieta mediterrânica constitui um dos padrões nutricionais mais completos e saudáveis de todo o mundo, com reconhecidos benefícios noutros campos da saúde. A sua ação protetora do desenvolvimento de asma deverá ser elucidada e, caso se confirme, constituirá mais um dado a favor para a implementação deste tipo de alimentação não só nos países de onde é originária, mas também em muitos outros cujos padrões alimentares demonstram ser pouco saudáveis. Tais recomendações deverão

focar a necessidade para a instituição deste tipo de alimentação desde uma idade precoce, de forma a maximizar os seus efeitos protetores (caso estes se confirmem).

A ação reguladora da vitamina D, capaz de diminuir a hiperreatividade brônquica, constitui uma hipótese promissora, digna de investigações futuras. Contudo, resultados de diversos estudos sugerem a existência de uma relação causal entre a vitamina D e o desenvolvimento de asma na infância, pelo que é fundamental revelar a sua verdadeira interferência na fisiopatologia desta doença crónica. O campo da genética poderá fornecer informações importantes que permitam determinar tal relação.

A obesidade constitui um sério problema de saúde pública, tendo sido associada a inúmeras patologias. Promove a existência de um ambiente inflamatório a nível sistémico, existindo também variadas alterações hormonais capazes de explicar uma relação positiva com o desenvolvimento de asma. A confirmação da relação proposta constituirá (mais) um fator a favor da necessidade da manutenção de um índice de massa corporal considerado saudável e da importância da consciencialização das crianças e jovens para tal problemática.

A exposição, durante a infância, a práticas agrícolas e pecuária poderá constituir uma medida preventiva, caso se comprove o seu efeito protetor sobre o desenvolvimento de asma. É importante determinar qual a frequência de exposição necessária para que se atinja tal efeito, assim como qual a idade ideal para a sua realização, fatores que deverão ser considerados em estudos futuros.

A existência de uma relação causal entre a exposição a ácaros e o subsequente desenvolvimento de asma tem sido posta em causa por vários estudos recentes. Alguns trabalhos de intervenção não têm verificado uma diminuição significativa das taxas de prevalência de asma, o que diminui a força de uma suposta relação positiva. No entanto, as *guidelines* mais recentes ainda defendem a evicção destes antigénios. Assim, é

fundamental esclarecer este paradigma, de forma a atuar da forma mais correta junto das crianças, possibilitando a diminuição do risco de virem a desenvolver asma alérgica. Os resultados dos trabalhos sobre o impacto da exposição a animais como cães e gatos são contraditórios, impossibilitando a elaboração de medidas preventivas relativamente a esta temática. Assim, justifica-se a realização de estudos futuros com o objetivo de clarificar a relação existente entre o contacto com estes animais de estimação e o desenvolvimento de sensibilização e asma alérgica.

O fumo de tabaco é considerado, desde há vários anos, como promotor de inúmeras patologias, sendo aconselhada a sua evicção e o abandono do seu uso. A sua relação com o desenvolvimento de asma, quer por exposição passiva quer por desenvolvimento de hábitos tabágicos numa população ainda pediátrica (situação cada vez mais comum) ainda não está completamente esclarecida, apesar de a grande maioria dos estudos defender a existência de uma relação positiva entre ambos. Estudos subsequentes poderão confirmar esta suposição. É também importante elucidar os pais das crianças para os verdadeiros perigos a que estas são submetidas ao serem expostas ao fumo de tabaco, de forma a abandonarem os hábitos tabágicos ou, se tal não for possível, a diminuírem ao máximo a exposição da criança ao fumo deste poluente.

O formaldeído constitui um dos alérgenos *indoor* mais perigosos para a saúde humana. Contudo, a sua relação com o desenvolvimento de asma alérgica ainda não foi totalmente determinada, apesar dos vários mecanismos explicativos propostos. É fundamental apostar na inspeção e regularização das estruturas dos edifícios e da qualidade do ar do seu interior de forma a impedir que os níveis de formaldeído e de outros poluentes do ambiente interior ultrapassem determinados valores considerados seguros.

A relação entre o consumo de paracetamol e o desenvolvimento de asma apresenta várias hipóteses justificativas de uma associação causal. Contudo, foram também apresentadas explicações alternativas que desmentem tal ligação. Considerando o elevado consumo de paracetamol, uma vez que é tido como um dos analgésicos mais seguros, é fulcral elucidar qual a relação existente. No caso de se verificar uma relação positiva, a sua vasta prescrição pediátrica poderá ter de ser repensada.

Os estudos relativos ao efeito da exposição a infeções virusais na infância apresentam resultados contraditórios: se, por um lado, a hipótese da higiene defende que detêm um papel protetor, variados estudos demonstram a existência de uma forte relação positiva com o desenvolvimento de asma. Justifica-se, por isso, a realização de novos trabalhos, no sentido de esclarecer a fisiopatologia do processo subjacente e permitir, assim, o delinear de medidas preventivas do desenvolvimento de asma.

De forma semelhante, também os trabalhos relativos ao consumo de antibióticos na infância apresentam resultados contraditórios. Considerando a elevada prescrição de antibióticos em pediatria, a necessidade de esclarecer a relação proposta torna-se ainda mais relevante. Caso se confirme a existência de uma associação causal, será fulcral elucidar todos os clínicos para (mais) um risco real do uso de antibióticos em crianças, de forma a evitar um uso abusivo dos mesmos.

Apesar das grandes descobertas efectuadas nos últimos anos relativamente aos fatores de risco do desenvolvimento da asma alérgica na criança suscetíveis de prevenção, é facilmente concluído que a realização de um vasto leque de estudos reveste-se de uma inegável importância.

Considerando os resultados obtidos até à atualidade é possível afirmar que as medidas preventivas a desenvolver terão de integrar, necessariamente, variadas vertentes, não podendo ser dirigidas apenas à evicção de um alergénio em particular.

Tais intervenções são, sem dúvida, difíceis de implementar, pelo que é imperativa uma completa mudança da mentalidade da população, de forma a estar alerta e vocacionada para a elaboração de um ambiente de melhor qualidade, proporcionando, assim, um futuro melhor às suas crianças, com menores taxas de prevalência de asma alérgica.

5 – Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Todo-Bom, pela sua disponibilidade e interesse demonstrados e pelas sugestões fundamentais para a elaboração deste trabalho.

Aos meus Pais, Irmã e Avós por todo o incentivo, ânimo e confiança incessantes, transmitidos ao longo destes anos.

Ao meu namorado, pela paciência, dedicação e apoio incondicionais.

Um Sincero Obrigado.

6 – Bibliografia

- 1 – Claus Kroegel. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2009; 5(3):239-249.
- 2 – Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH, The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2005; 6(1):2-7.
- 3 – Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;15:17-21.
- 4 – Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35:18–25.
- 5 – Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga M V, Puig C, et al. Early-Life Allergen Exposure and Atopy, Asthma, and Wheeze up to 6 Years of Age *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007;176(5): 446-453.
- 6 – Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallo J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62:758-766.
- 7 – Dennis RJ, Caraballo, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012; 12: 17.
- 8 – Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D, et al. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles. 1995-2002: questionnaire survey. *BMJ*. 2004;328:1052.
- 9 – Navqi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(1):137-143.
- 10 – Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1211-1221.
- 11 – Eldeirawi KM, Persky VW. Associations of acculturation and country of birth with asthma and wheezing in Mexican American youths. *J Asthma*. 2006;43(4):279-86.
- 12 – Krug N, Frew AJ. The Th2 cell in asthma: initial expectations yet to be realized. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 142-150.
- 13 – Todo-Bom A, Pinto AM. Physiopathology of severe asthma. *Rev. bras. alerg. Immunopatol*. 2006; 29(3):113-116.
- 14 – Marsh DG, Goodfriend L, Piao King T, Lowenstein H, Platts-Mills TAE. Allergen nomenclature. *Int Arch Allergy Appl Immun*. 1988; 85: 194-200.
- 15 – Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Elsevier*. 2004; 16(6):702–708.
- 16 – Eisenbarth SC, Piggott DA, JW Huleatt, Visintin I, Herrick CA, Kim Bottomly. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like Receptor 4-dependent T Helper Cell Type 2 Responses to Inhaled Antigen. 2002; 196(12): 1645-1651.
- 17 – Presta L, Shields R, O’Connell L, Lahr S, Porter j, Gorman C, Jardieu P. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *J Biol Chem*. 1994;269:26368-26373.

- 18 – Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A. Early Detection of Airway Wall Remodeling and Eosinophilic Inflammation in Preschool Wheezers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(9):858-864.
- 19 – Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 450 – 463.
- 20 – Roncarolo MG, Gregori G, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunological Reviews.* 2006; 212:28–50.
- 21 – Song C, Luo L, Lei Z, Li B, Liang Z, Liu G, et al. IL-17-Producing Alveolar Macrophages Mediate Allergic Lung Inflammation Related to Asthma. *The Journal of Immunology.* 2008; 181(9):6117-6124.
- 22 – Hellings, PW, Kasran A, Liu Z, Vandekerckhove P, Wuyts A, Overbergh L, et al. Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen challenge inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 28: 42–50.
- 23 – Chung EK, Miller RL, Wilson MT, McGeady SJ, Culhane JF. Antenatal risk factors, cytokines and the development of atopic disease in early childhood. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* 2003; 92:68-73.
- 24 – Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax.* 2008; 63:507-513.
- 25 – Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2005; 115(6):1109-1117.
- 26 – Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(1):43-50.
- 27 – Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, LY NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illness in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4):903-911.
- 28 – Miller RL, HO S.: Environmental epigenetics and asthma: Current concepts and call for studies. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177:567-573.
- 29 – Rebordosa C, Kogevinas M, Horvarthe-Puho E, Norgard B, Morales M, Czeizel AE et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(2): 178.e1 - 178.e7.
- 30 – Wilkes JM, Clark LE, Herrera JL. Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med Assoc.* 2005; 98:1118-1122.
- 31– Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PGJ. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax.* 2002; 57:958-963.
- 32 – Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth-cohort study. *Int J Epidemiol.* 2008; 37:583-590.
- 33 – Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, Valverde-Molina J. Is the Effect of Prenatal Paracetamol Exposure on Wheezing in Preschool Children Modified by Asthma in the Mother? *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149:33-37.
- 34 – Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Asthma in Children. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(6): 1295–1306.
- 35 – Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural –tube defects. *N. Engl j. Med.* 2004; 350(2):101-103.

- 36 – Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child*. 2009; 94(3):180-184.
- 37 – Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:3462-3469.
- 38 – Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of Supplemental Folic Acid in Pregnancy on Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *Am. J. Epidemiol*. 2009; 170 (12): 1486-1493.
- 39 – Magdelijns FJ, Mommers M, Penders J, Smits L, Thijs C. Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics*. 2011; 128(1):135-44.
- 40 – Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatrica*. 2007; 96: 1030–1035.
- 41 – Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy*. 2003; 58: 1053–1058.
- 42 – Martino D, Prescott S. Epigenetics and Prenatal Influences on Asthma and Allergic Airways Disease. *CHEST*. 2011; 139(3):640-647.
- 43 – FD Gilliland, YF Li, L Dubeau, K Berhane, E Avol, R McConnell, et al. Effects of Glutathione S-Transferase M1, Maternal Smoking during Pregnancy, and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166(4): 457-463.
- 44 – Haley KJ, Lasky-Su J, Manoli SE, Smith LA, Shahsafaei A, Weiss ST. RUNX transcription factors: association with pediatric asthma and modulated by maternal smoking. *AJP - Lung Physiol*. 2011; 301(5) 693-701.
- 45 – O’Shea TM, Klebanoff MA, Signore C. Delivery after Previous Cesarean: Long-Term Outcomes in the Child. *Seminars in perinatology*. 2010; 34(4):281-292.
- 46 – Ly NP, Ruiz-Pérez B, Onderdonk AB, Tzianabos AO, Litonjua AA, Liang C et al. Mode of delivery and cord blood cytokines: a birth cohort study. *Clinical and Molecular Allergy*. 2006; 4:13.
- 47 – American Academy of Pediatrics. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3):827-841.
- 48 – Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114(4):755-760.
- 49 – Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattermore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. Breastfeeding Protects against Current Asthma up to 6 Years of Age. *The Journal of Pediatrics*. 2012; 160(6):991-996.
- 50 – Burgess SW, Dakin CJ, O’Callaghan MJ. Breastfeeding Does Not Increase the Risk of Asthma at 14 Years. *Pediatrics*. 2006; 117(4):787 -792.
- 51 – Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, et al. Relation between Breastfeeding and the Prevalence of Asthma. The Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study. *Am. J. Epidemiol*. 2001; 154(2): 115-119.
- 52 – Fredriksson P, Jaakkola N, Jaakkola JJK. Breastfeeding and childhood asthma: a six-year population-based cohort study. *BMC Pediatrics*. 2007; 7:39.
- 53 – Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood:

- ISAAC Phases One and Three repeat Multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368(9537): 733-743.
- 54 – Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population. *Thorax*. 1994; 49: 171-74.
- 55 – Black PN, Sharpe S. Dietary factors and asthma: is there a connection? *Eur Respir J*. 1997; 10(1):6-12.
- 56 – Murr C, Schroecksnadel K, Winkler C, Ledochowski M, Fuchs D. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Medical Hypotheses*. 2005;64(5):973-977.
- 57 – Litonjua AA, Weiss Sr. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120(5):1031–1035.
- 58 – Poon AH, Laprise C, Lemire M, Montpetit A, Sinnott D, Schurr E. Association of Vitamin D Receptor Genetic Variants with Susceptibility to Asthma and Atopy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170(9):967-973.
- 59 – Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Inhibits Not Only Th1 But Also Th2 Differentiation in Human Cord Blood T Cells. *Pediatric Research*. 2002; 52: 12–18.
- 60 – Wittke A, Chang A, Froicu M, Harandi OF, Weaver V, August A. Vitamin D receptor expression by the lung micro-environment is required for maximal induction of lung inflammation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2007; 460(2):306-313.
- 61 – Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59(5):469–478.
- 62 – Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9(3): 202–207.
- 63 – Taher YA, van Esch BCAM, Hofman GA, Henricks PAJ, van Oosterhout AJM. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 Potentiates the Beneficial Effects of Allergen Immunotherapy in a Mouse Model of Allergic Asthma: Role for IL-10 and TGF- β . *The Journal of Immunology*. 2008; 180(8): 5211-5221.
- 64 – Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity, and Incident Asthma A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175(7):661-666.
- 65 – Castro-Rodríguez JA. Relationship Between Obesity and Asthma. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(3):171-5.
- 66 – Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respiratory Medicine*. 2008; 102(1):102–108.
- 67 – Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *CHEST*. 1993; 103(5):1470-1476 .
- 68 – Kryštofová J, Jeseňák M, Bánovčín P. Bronchial asthma and obesity in childhood *ACTA MEDICA (Hradec Králové)*. 2011; 54(3): 102- 106.
- 69 – Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174(2):112-119.
- 70 – Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 121(5):1087-1093.
- 71 – Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006;110(1): 83–102.

- 72 – Menezes AMB, Hallal PC, Muiño A, Chatkin M, Araújo CLP, Barros FC. Risk factors for wheezing in early adolescence: a prospective birth cohort study in Brazil. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007; 98(5):427–431.
- 73 – Lucas SR, Platts-Mills TAE. Paediatric asthma and obesity. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006; 7(4):233–238.
- 74 – Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(6):1374-81.
- 75 – Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 123(1):3-11.
- 76 – Wong GWK, Mutius E, Douwes J, Pearce N. Environmental determinants associated with the development of asthma in childhood. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(3):242-251.
- 77 – Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(4):516-520
- 78 – Hage-Hamsten M, Johansson E. Clinical and immunologic aspects of storage mite allergy. *Allergy* 1998; 53 (48): 49-53.
- 79 – Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007;120:144–149.
- 80 – Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(1):114-8.
- 81 – Day SB, Ledford JR, Zhou P, Lewkowich IP, Page K. German Cockroach Proteases and Protease-Activated Receptor-2 Regulate Chemokine Production and Dendritic Cell Recruitment. *J Innate Immun*. 2011;4(1): 100–110.
- 82 – Gøtzsche PC, Johansen HK. Housedust mite control measures for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; 2.
- 83 – Herten L, Haahtela T. Con: House Dust Mites in Atopic Diseases Accused for 45 Years but Not Guilty? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 180(2):113-119.
- 84 – Expert panel report 3 (EPR-3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:94–138.
- 85 – Sharma R, Deval R, Priyadarshi V, Gaur SN, Singh VP, Singh AB. Indoor fungal concentration in the homes of allergic/asthmatic children in Delhi, India *Allergy Rhinol (Providence)*. 2011; 2(1): 21–32.
- 86 – Kobayashi T, Iijima K, Radhakrishnan S, Mehta V, Vassallo R, Lawrence CB, et al. Asthma-Related Environmental Fungus, *Alternaria*, Activates Dendritic Cells and Produces Potent Th2 Adjuvant Activity. *The Journal of Immunology*. 2009; 182(4):2502-2510
- 87 – Matsuwaki Y, Wada K, White TA, Benson LM, Charlesworth MC, Checkel JL, et al. Recognition of Fungal Protease Activities Induces Cellular Activation and Eosinophil-Derived Neurotoxin Release in Human Eosinophils. *The Journal of Immunology*. 2009; 183(10):6708-6716.
- 88 – *Alternaria*-Induced Release of IL-18 from Damaged Airway Epithelial Cells: An NF-κB Dependent Mechanism of Th2 Differentiation? Murai H, Qi H, Choudhury B, Wild J, Dharajiya N, Vaidya S, et al. *PLoS One*. 2012; 7(2):e30280.

- 89 – Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:128–135.
- 90 – Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102:563–570.
- 91 – Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, et al. Early-Life Allergen Exposure and Atopy, Asthma, and Wheeze up to 6 Years of Age. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(5):446-453.
- 92 – Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.* 2001; 357:752–56.
- 93 – Bufford JD, Reardon CL, Li Z, Roberg KA, DaSilva D, Eggleston PA, et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases *Clinical & Experimental Allergy.* 2008; 38(10):1635–1643.
- 94 – Hugg TT, Jaakkola MS, Ruotsalainen R, Pushkarev, V Jaakkola JJK. Exposure to animals and the risk of allergic asthma: a population-based cross-sectional study in Finnish and Russian children. *Environ Health.* 2008; 7: 28.
- 95 – Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir Res.* 2010; 11(1):11.
- 96 – Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma-longitudinal and case control studies. *Thorax.* 1998; 53:204-212.
- 97 – Sturm JJ, Yeatts K, Loomis D. Effects of Tobacco Smoke Exposure on Asthma Prevalence and Medical Care Use in North Carolina Middle School Children. *Am J Public Health.* 2004; 94(2): 308–313.
- 98 – Gren LH, Taylor B, Lyon JL. Childhood Asthma Utilization Rates in a Nonsmoking Population of Utah Compared to State and National Rates. *ISRN Pediatr.* 2011; 2011:750213.
- 99 – Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva AM, Salgueiro M, et al. Exposição ao fumo do tabaco (EFT) e morbidade respiratória em crianças em idade escolar. *Rev Port Pneumol.* 2011; 17:20-6.
- 100 – Halterman JS, Borrelli B, Conn KM, Tremblay P, Blaakman S. Motivation to Quit Smoking among Parents of Urban Children with Asthma. *Patient Educ Couns.* 2010; 79(2):152–155.
- 101 – McGwin GJ, Lienert J, Kennedy JI Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Ciênc. saúde colectiva.* 2011; 16(9).
- 102 – Franklin P, Dingle P, Stick S. Raised Exhaled Nitric Oxide in Healthy Children Is Associated with Domestic Formaldehyde Levels. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:1757–1759.
- 103 – Thompson CM, Subramaniam RP, Grafström RC. Mechanistic and dose considerations for supporting adverse pulmonary physiology in response to formaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2008;233(3):355–359.
- 104 – Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(9):731-745.
- 105 – Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2005; 115(4):668–674.

- 106 – Kusel MMH, Klerk NH, Kebabze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:1105-1110.
- 107 – Xepapadaki P, Papadopoulos NG. Viral infections and allergies. *Immunobiology.* 2007; 212:453-459.
- 108 – Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2005; 116(4):805-811.
- 109 – Benteen IJ, Drunen CM, Koopman LP, Middelkoop BC, Hop WCJ, Osterhaus ADME, et al. Age- and infection-related maturation of the nasal immune response in 0–2-year-old children. *Allergy.* 2005; 60: 226–232.
- 110 – Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(11):1123-1129.
- 111 – Custovic TM, Woodcock A, Morris A. Atopic wheezing and early life antibiotics exposure: a nested case-control study. *Pediatr Allergy Pulmonol* 2006; 17: 184-188.
- 112 – Jedrychowski W, Perera F, Maugeri F, Mroz E, Flak E, Perzanowski M, et al. Wheezing and asthma may be enhanced by broad spectrum antibiotics used in early childhood – Concept and results of a Pharmacoepidemiology study. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2011; 62(2):189-195.
- 113 – Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest.* 2007; 131:1753-1759.
- 114 – Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of Association between Antibiotic Use in the First Year of Life and Asthma, Allergic Rhinitis, or Eczema at Age 5 Years *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(1):72-75.
- 115 – Varner AE, Busse WW, Lemanske RF. Hypothesis: Decreased Use of Pediatric Aspirin Has Contributed to the Increasing Prevalence of Childhood Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 1998; 81(4):347–351.
- 116 – Beasley R, Clayton T, Crane J, Mutius E, Lai CKW, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *The Lancet.* 2008; 372(9643):1039-1048.
- 117 – Dimova S, Hoet PHM, Dinsdale D, Nemery B. Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;37:1727–37.
- 118 – Peterson JD, Herzenberg LA, Vasquez K, Waltenbaugh C. Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:3071–3076.
- 119 – Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ.* 2010; 341:4616.