

## Os fatores de risco para a asma

## Autores

Augusto Um Litonjua, MD  
Scott T Weiss, MD, MS

## Editores de Seção

Peter J Barnes, DM, DSC,  
FRCP, FRS  
Robert A Madeira, MD

## Editor-Adjunto

Helen Hollingsworth, MD

Todos os temas são atualizados conforme novas evidências torna-se disponível e nosso [processo de revisão](#) esteja completa.

**Revisão da literatura atual através de:** maio de 2015. | **Este tópico última atualização:** 12 de fevereiro de 2015.

**INTRODUÇÃO** - A asma é uma condição que provavelmente resulta de interações complexas entre múltiplas influências ambientais e genéticas. Numerosos fatores de risco para a asma tem sido identificado. Os fatores de risco mais bem estudados, incluindo o gênero, a hiper-reatividade das vias aéreas, atopia, alérgenos, infecções, o fumo do tabaco, obesidade e fatores perinatais, são discutidos nesta revisão tópico.

A epidemiologia e história natural da asma são analisados separadamente. (Veja "[Epidemiologia da asma](#)" e "[História natural da asma](#)".)

**GÊNERO** - Há diferenças claras de corte de gênero na prevalência da asma. Asma na infância tende a ser uma doença predominantemente do sexo masculino, com a predominância de ser maximal parente do sexo masculino na puberdade [ 1 ]. Depois de 20 anos de idade, a prevalência permanece aproximadamente igual quando a doença se torna mais comum em mulheres. As razões para as diferenças de gênero não são claras e largamente inexplorado. Explicações pos

- A maior prevalência de atopia (ou seja, evidência de sensibilização aos alérgenos IgE) em meninos.
- tamanho das vias aéreas em relação reduzido nos meninos em relação às meninas [ 2 ]. Menor tamanho das vias aéreas também podem contribuir de chiado após infecções respiratórias virais nos meninos em relação às meninas. (Veja "[sibilância induzida por vírus e asma: uma visão geral](#)".)
- As diferenças de sintomas relatados em entre meninos e meninas [ 3 ].

**EARLY anormalidades na função pulmonar** - Pode haver alterações na função pulmonar que estão presentes na infância ou mesmo na vida neonatal posteriormente, desenvolver sintomas de asma.

**Função pulmonar neonatal** - Existe alguma evidência para a presença de diferenças fisiológicas logo após o nascimento, em indivíduos que desenvolvem mais tarde asma. A função pulmonar em recém-nascidos pode ser medido de forma não invasiva usando respiração loops de fluxo-volume corrente e da mecânica respiratória passiva. Usando esses métodos, uma coorte de nascimentos prospectiva de 802 crianças saudáveis foram submetidos a testes de função pulmonar em uma média de três dias de idade [ 4 ]. Dez anos depois, 77 por cento foram contactados e reavaliado quanto à presença de asma, história, teste de função pulmonar normal, broncoespasmo induzido por exercício (teste ergométrico), [methacholine](#) desafio e teste cutâneo para a sensibilização alérgica aos aeroalérgenos. Houve associação estatisticamente significativa entre os valores para teste de função pulmonar abaixo da mediana para o grupo ea presença de asma aos 10 anos com odds ratio entre 1,58 e 2,18, dependendo da medida examinada.

**Airway hiperreatividade** - responsividade das vias aéreas anormal e exagerada a estímulos nocivos é uma característica central na fisiopatologia da asma, e todos os pacientes com asma têm hiperresponsividade brônquica (AHR) por definição. (Veja "[Diagnóstico de asma em adolescentes e adultos](#)".)

No entanto, nem todos os pacientes com sintomas de AHR tem asma [ 5 ]. Estudos de base populacional de adultos e crianças têm demonstrado que a prevalência de asma é duas a três vezes menor do que a prevalência da AHR [ 1 ]. Além disso, 20 a 50 por cento dos pacientes com hiper-responsividade das vias aéreas são assintomáticas no momento do teste. (Veja "[testes de broncoprovocação](#)".)

Estas observações indicam que a asma ea hiperresponsividade das vias aéreas não são fenômenos idênticos. Hiperresponsividade das vias aéreas parece ser uma condição suficiente necessário, mas não para o desenvolvimento da doença clínica. Além disso, os pacientes com AHR estão em risco aumentado para o desenvolvimento de asma [ 6 ].

Um estudo em adolescentes demonstraram que AHR frequentemente precede e está associada a um risco elevado de aparecimento de asma e chiado recorrente, mesmo após o controle de uma variedade de fatores de risco conhecidos [ 7 ]. Este estudo investigou 281 crianças, com idades entre cinco a nove anos, no momento da entrada no estudo, e seguiu voluntariamente com os desafios das vias aéreas por até seis anos. Em um modelo de regressão logística, o odds ratio (OR) para chiado incidente entre aqueles com vias aéreas a resposta em uma visita anterior foi 3,91 (IC 95% 1,21-12,66), após ajuste para sexo, idade atual em anos, atópica parental e estado asmático, tabagismo pessoal, a exposição ao fumo passivo, qualquer infecção respiratória baixa antes dos dois anos de idade, e atopia pessoal.

Outro estudo avaliou prospectivamente 81 estudantes chineses com idade entre 11 a 17 anos que foram encontrados para ter AHR em um inquérito à população [ 8 ]. Oitenta e oito alunos da mesma idade sem AHR serviram como controle. Cinqüenta alunos com AHR eram assintomáticos, dos quais 10 (20 por cento) desenvolveram asma durante um período de dois anos em comparação com apenas dois dos 88 (2 por cento) no grupo de controle. A gravidade da AHR apareceu para prever quais os indivíduos se tornaria asmática.

**História familiar de asma** - Há claramente componentes do fenótipo da asma que aparecem fortemente hereditário, embora esses componentes herdados não seguem o padrão mendeliano simples e os genes específicos responsáveis por esses componentes herdados ainda não foram identificados. Este tópico é revisado em outro lugar em maior detalhe. (Veja "[Genética da asma](#)".)

**Atopia e ALÉRGENOS** - atopia pode ser definido como o estado de ter anticorpos IgE específicos para alérgenos, o que é um pré-requisito para o desenvolvimento de doença alérgica. A associação entre asma e outras condições atópicas é bem documentada. A "marcha atópica" é um termo usado para descrever o padrão de aparecimento de doenças alérgicas diferentes que é observada em alguns indivíduos atópicos. Este padrão começa com dermatite atópica na infância e infância, seguido pelo aparecimento de rinite alérgica e asma, em seguida, mais tarde durante a infância e a adolescência. Nem todos os pacientes atópicos desenvolver todas as três condições (por exemplo, apenas cerca de um terço das crianças com dermatite atópica subsequentemente desenvolver asma) e existem outros padrões de apresentação de doenças alérgicas; No entanto, estas condições são claramente associada.

**Atopia** - Os níveis séricos de IgE, a classe de anticorpo responsável pela forma mais comum de alergia respiratória, parecem estar intimamente ligada com hiperresponsividade das vias aéreas, com ou sem sintomas de asma estão presentes. Elevações nos níveis de IgE total indicar a presença de sensibilização alérgica, embora esta medida não fornece informações sobre os alérgenos específicos em que um indivíduo está sensibilizado.

- O Estudo Internacional de Asma e Alergia na Infância (ISAAC) encontraram uma grande variação entre os 22 países da fração de chiado atual atribuível a sensibilização atópica [ 9 ]. A associação entre sibilância e atopia aumentou nos países com maior desenvolvimento econômico.
- O Health and Nutrition Inquérito Terceiro Exame Nacional (NHANES) constatou que metade dos casos de asma eram imputáveis à atopia [ 10 ]. O teste cutâneo de 12.106 indivíduos com um painel de 10 alérgenos foi realizada; atopia foi definido como tendo, pelo menos, um teste de pele positivo.
- Num estudo de 2657 indivíduos, a prevalência da asma está intimamente relacionada com o nível de IgE total no soro, bem como o teste cutâneo [ 11 ]. Outras análises mostraram que a asma correlacionado melhor com níveis de IgE, enquanto a rinite alérgica correlacionada mais estreitamente com teste cutâneo.
- Outro relatório avaliadas 562 crianças de 11 anos de idade que tinham níveis séricos de IgE determinadas a partir de uma coorte de nascimentos de 1037 da Nova Zelândia crianças [ 12 ]. A prevalência de asma diagnosticada foi significativamente relacionado com o nível de IgE no soro. Mesmo entre as crianças sem diagnóstico de asma, a prevalência eo grau de AHR aumentou com o aumento dos níveis de IgE da seguinte forma:
  - AHR estava presente em 1 por cento, a um nível de IgE abaixo de 32 UI / mL
  - AHR esteve presente em 12 por cento com níveis de IgE de 100-315 UI / mL
  - AHR esteve presente em 30 por cento com níveis de IgE acima de 315 UI / mL

**Exposição ao alérgeno** - Um consenso emergente é de que alérgenos desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de asma e sibilos recorrentes em crianças [ 13-17 ]. No entanto, tem sido difícil para demonstrar uma relação causal, e a maior parte destes estudos foram realizados em grupos de alto risco. Pelo menos um estudo prospectivo de exposição ao alérgeno na primeira infância, levada a cabo com um grupo a partir da população geral, descobriu que apesar de um nível limiar mínimo de alérgeno foi necessário para a sensibilização ou de desenvolver asma, não houve uma relação dose-resposta acima desse nível [ 18 ].

A reunificação da Alemanha Oriental e Ocidental proporcionou uma oportunidade única de estudar os efeitos da exposição ambiental no desenvolvimento de doença pulmonar em duas populações geneticamente semelhantes [ 19 ]. A prevalência de asma, atopia (avaliada por testes cutâneos) e AHR foi maior em crianças do que em Alemanha Ocidental os seus homólogos da Alemanha Oriental. Crianças da Alemanha Ocidental tinham significativamente maiores taxas de sensibilização a ácaros, gato, e alérgenos de pólen. Em contraste, bronquite foi mais prevalente na Alemanha Oriental, onde a poluição do ar exterior foi maior. Estes pesquisadores propuseram que a diferença na prevalência de asma entre Alemanha Oriental e Ocidental foi atribuível ao aumento da prevalência de sensibilização alérgica aos aeroalérgenos comuns entre as crianças na parte ocidental do país.

Fontes de alérgenos incluem ácaros, proteínas animais (por exemplo, alérgenos rato, gato e cão), baratas e fungos. Alterações que fizeram casas mais "eficientes em termos energéticos" ao longo dos anos são pensados para aumentar a exposição a esses alérgenos, desempenhando assim um papel no aumento da prevalência de asma [ 13,20 ].

- ácaro da poeira House - Em muitas áreas, a sensibilização para os ácaros (HDM) parece ter uma importante associação com asma, potencialmente contribuindo para entre 65 por cento e 90 por cento de casos entre crianças e adultos jovens [ 6,13,21 ].
- mofo Alternaria - No meio e oeste dos Estados Unidos, onde os níveis de poeira ácaro alérgeno são baixos, a sensibilização ea exposição ao mofo Alternaria onipresente parece ser importante para o desenvolvimento posterior de asma.
- barata alérgeno - Em estudos de asma urbana, a sensibilização ao alérgeno de barata foi demonstrado ser um factor de risco significativo no desenvolvimento da asma [ 22,23 ]. Além disso, a morbidade da asma em crianças urbanas está associada com a presença de alergia barata e exposição a níveis elevados de alérgeno barata em pó quarto [ 24 ].
- alérgenos animais - exposição Início da vida de gato e de cão alérgenos domiciliares, foi encontrada a ser ambos associados e protetor contra o desenvolvimento de asma [ 17,25,26 ]. É possível que outros riscos, tais como o fumo do tabaco no ambiente ea poluição modular o impacto da exposição primeiros anos de vida de animais alérgeno, fornecendo uma explicação parcial para a variação no desenvolvimento da asma [ 26 ].
- Animais de exploração agrícola - exposição a animais de exploração no início da vida está associada negativamente com o desenvolvimento de doença alérgica. Se isto é devido a uma maior exposição a alérgenos ou um aumento da exposição a uma vasta gama de riscos microbianos tem sido objecto de vários estudos. (Veja "[aumento da prevalência de asma e rinite alérgica eo papel dos fatores ambientais](#)", secção "[Desde 1960](#)". )

**Influência da exposição bacteriana** - Os dados relativos a associações entre a exposição a alérgenos e desenvolvimento da asma são conflitantes; enquanto que a exposição a ácaros do pó e barata alérgenos estão associados com um risco aumentado de asma, a exposição ao alérgeno cão (em alguns estudos) e animais de exploração parece ser de protecção (ver acima). Uma razão potencial para os dados conflitantes sobre o papel da exposição alérgica no desenvolvimento de asma e chiado também recorrente em crianças pode estar relacionada com a influência de exposições bacterianas no início da vida.

O ambiente urbano e Infância Asma estudo examinou exposições alérgeno em uma coorte de nascimento de alto risco para a asma (560 crianças que vivem em áreas urbanas e ter um pai com doença alérgica) e avaliou o conteúdo bacteriano de poeira doméstica em um estudo de caso-controle aninhado 104 crianças [ 17 ]. A exposição a alérgenos acumulada (barata, gato e mouse) ao longo dos três primeiros anos de vida foi associado ao aumento sensibilização alérgica (com base na IgE de soro) e, por sua vez, com sibilância recorrente. Em contraste, a exposição a esses alérgenos no primeiro ano foi negativamente associado com sibilância recorrente. Além disso, a combinação de exposição de vida precoce para estes alérgenos com exposição de alto nível para bactérias em pó da casa foi associada com uma redução no risco de sibilos recorrentes por três anos de idade. Estas observações sugerem que os efeitos de exposições iniciais da vida podem diferir daqueles da exposição ao alérgeno cumulativas e que a combinação do alérgeno de alto nível e exposição bacteriana no início de vida pode ser protectora contra sensibilização alérgeno e sibilos recorrentes. O mecanismo para esse efeito protetor não é conhecida, mas as mudanças na microflora intestinal e efeitos relacionados à imunidade inata são hipoteticamente.

O efeito de exposição bacteriana após o primeiro ano de vida pode ser diferente da exposição durante o primeiro ano. Uma forma de avaliar a exposição bacteriana é por medição de endotoxinas, que são moléculas de lipopolissacáridos inflamatórias de bactérias gram-negativas. Determinantes dos níveis de endotoxinas em casas incluem ambas as fontes internas (por exemplo, animais de estimação, pragas, humidificadores, caixas de cozinha compostagem) e do ar exterior. Em um estudo nacional de 831 casas representativas, houve uma associação entre o aumento dos níveis de endotoxina bacteriana (maior exposição) e asma diagnosticada, sintomas de asma no ano passado, o uso atual de medicamentos para asma e chiado no peito [ 27 ].

**Estudos de controle ambiental** - Os estudos que examinam o impacto das medidas de controle ambiental para diversos alérgenos são prejudicadas por vários problemas recorrentes. Protocolos em que um único alérgeno é alvo de redução muitas vezes não conseguem produzir benefício clínico [ 28-30 ]. Isto não é inteiramente inesperado, porque a maioria dos indivíduos sensibilizados são alérgicas a alergénios múltiplos, e é possível que todos os alergénios relevantes têm de ser controlados simultaneamente. Um grande estudo canadense descobriu que um programa multi-facetada mitigação alérgeno fornecida proteção contra algumas condições atópicas, embora não por hiperresponsividade das vias aéreas [ 31 ]. Também pode ser necessário para adequar as intervenções para as sensibilidades específicas dos pacientes, o que é tecnicamente exigente. Além disso, as reduções nos alergénios em questão pode ser significativa em comparação com os grupos de controlo, mas não é conhecido até que ponto a maioria dos alérgenos deve ser reduzido, a fim de evitar a sensibilização. O controle ambiental para reduzir a exposição aos alérgenos é analisado separadamente em detalhes. (Ver "[evitar o alérgeno no tratamento da asma e da rinite alérgica](#)". )

**OCUPACIONAL EXPOSIÇÕES** - A Comunidade Europeia Saúde Respiratória Opiniões (ECRHS e ECRHS-II) identificou várias ocupações que estão associados com um risco aumentado de novo asma de início; enfermagem e limpeza foram responsáveis pela maioria dos casos [ 32 ]. Acidentes inalatórios (por exemplo, incêndios, agentes de limpeza de mistura, derrames industriais) também foram associados com um risco aumentado de novo asma de início.

No estudo de 25.814 mulheres adulto fazenda de Sanidade Agropecuária, crescendo em uma fazenda foi protetor contra a asma, mas o uso de certos pesticidas (por exemplo, organofosfatos) foi associado com um risco aumentado de adulto-início asma atópica [ 33 ].

## POLUIÇÃO

**Outdoor** - Há uma correlação conhecida entre os níveis de poluição do ar e doença pulmonar, mas a associação entre a poluição do ar e asma é menos clara. Como exemplo, em um estudo de seis cidades nos Estados Unidos, houve uma relação direta entre os níveis de poluição por partículas e taxas relatadas de tosse crônica e bronquite [ 34 ]. Não houve associação entre a concentração de partículas e asma, chiado persistente, ou febre do feno.

É possível que a asma está relacionado com os poluentes específicos, enquanto outras doenças respiratórias estão relacionados com a poluição do ar total.

- Estudos em Alemanha reunificada ter fornecido dados sobre duas populações expostas a diferentes níveis de poluentes [ 19,35 ]. Alemanha Oriental tiveram consistentemente altos níveis de SO<sub>2</sub> e de outras partículas, enquanto a Alemanha Ocidental tinham níveis baixos de dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>), mas os níveis ligeiramente mais elevados de dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>). As taxas de prevalência de asma e atopia foram maiores nas cidades da Alemanha Ocidental, enquanto as taxas de bronquite foram maiores nas cidades da Alemanha Oriental, o que sugere, no máximo, um efeito menor da poluição atmosférica sobre a prevalência de asma [ 19,35 ].
- Um grande estudo epidemiológico examinou a correlação entre os sintomas da asma em 990 crianças em oito cidades norte-americanas, e as concentrações no ambiente de cinco poluentes atmosféricos [ 36 ]. Houve uma pequena correlação positiva entre sintomas e monóxido de carbono e NO<sub>2</sub> níveis, uma correlação marginal com SO<sub>2</sub> níveis, e nenhuma relação com os níveis de ozono ou partículas.
- Um estudo prospectivo oito anos encontrou uma associação entre o risco de aparecimento de asma e asma incidente e tanto maior exposição ao NO<sub>2</sub> e viver na proximidade de uma estrada importante [ 37 ].
- Outros estudos examinaram um possível papel de partículas de escape diesel especificamente, que são absorvidos pelas células epiteliais das vias aéreas e pode estimular reações do tipo alérgico imunes [ 38-41 ].

**Interiores** - fogões a gás são a principal fonte de NO<sub>2</sub> interior. Estima-se que mais da metade dos domicílios nos Estados Unidos usam fogões a gás; Assim, um grande número de adultos e crianças podem ser cronicamente expostos a NO<sub>2</sub> [ 42 ].

Em um estudo de 728 crianças (idade <12 anos) com asma, os pacientes em habitação plurifamiliar com fogões a gás teve um aumento da probabilidade de sibilância (OR = 2,27, 95% CI 1,15-4,47), dificuldade em respirar (OR = 2,33, 95% CI 1,12-5,06%) e aperto no peito (OR = 4,34, 95% CI 1,76-10,69) [ 42 ]. A associação entre fogões a gás e sintomas respiratórios não existia em habitação unifamiliar, sugerindo que a relação é mais relevante para os pacientes nos grupos socioeconômicos mais baixos.

**Infecções respiratórias** - infecções respiratórias virais e bacterianas são gatilhos conhecidos que podem causar exacerbações em crianças e adultos com asma [ 43,44 ]. Se infecções respiratórias pode ser uma causa de asma, no entanto, não é conhecido [ 45,46 ]. Não existem dados epidemiológicos conclusivos ligando infecções ao nexo de causalidade da asma em adultos previamente normais. Além disso, certas infecções respiratórias pode ser protetor em lactentes, não causal. Nesta seção, infecção respiratória

refere-se a infecções virais ou não especificado; Alguns estudos analisaram o efeito de infecções bacterianas. (Veja "[sibilância induzida por vírus e asma: uma visão geral](#)".)

Estudos epidemiológicos realizados em amostras de crianças não selecionados têm sugerido que a infecção respiratória frequente durante a infância pode proteger contra o desenvolvimento de asma posteriormente, [ 47 ]. Um exemplo deste efeito vem de ilhas remotas cuja população tem tanto uma muito baixa incidência de infecções respiratórias e taxas notavelmente altas de prevalência de asma e atopia [ 48 ]. Do mesmo modo, o desenvolvimento de asma, febre dos fenos, eczema ou tenha sido mostrado para ser inversamente relacionada com o número de irmãos mais velhos ou participação no cuidado dia [ 19,49-52 ]. Tomados em conjunto, estas observações sugerem que na maioria das crianças, infecções respiratórias no início da vida de alguma forma atrasar ou prevenir a expressão de doenças alérgicas mais tarde na vida [ 49,53 ].

**Rinite** - Adultos com rinite têm maior risco do que aqueles sem rinite para o desenvolvimento adulto-início asma [ 54-56 ]. Este foi melhor demonstrado em um estudo prospectivo multicêntrico de 6.461 adultos, com idade entre 20 e 44 anos [ 57 ]. Os indivíduos foram escolhidos aleatoriamente da população em geral, e um grupo sem asma foi avaliado por meio de questionários, alérgeno testes cutâneos, soro específico e IgE total, teste de função pulmonar e teste de responsividade brônquica. Os indivíduos foram divididos em quatro grupos e seguidos por um período médio de 8,8 anos. A probabilidade de desenvolvimento de asma durante o período de observação foi de:

- Para aqueles sem evidência de atopia ou rinite - 1,1 por cento
- A atopia, mas não rinite - 1,9 por cento
- Não atopia, mas com rinite (isto é, rinite não alérgica) - 3,1 por cento
- Com a rinite alérgica - 4 por cento

A razão de risco ajustada para aqueles com rinite alérgica foi de 3,5 (95% intervalo de confiança (CI) 2,1-5,9) e para rinite não-alérgica, 2,1 (IC 1,6-4,5), após o controle de pais de origem, sexo, FEV1, o total IgE, história familiar de asma, idade inicial, índice de massa corporal, infecções respiratórias na infância, e tabagismo.

**FUMAR E EXPOSIÇÃO AO AMBIENTE TABAGÍSTICA** - Estudos de base populacional parecem mostrar uma relação entre tabagismo e hiperresponsividade das vias aéreas. [ 1 ]. Estudos também têm fornecido evidências de uma associação entre a exposição à fumaça e ao desenvolvimento de asma.

**Tabagismo ativo** - Vários estudos têm demonstrado que o tabagismo ativo aumenta o risco de desenvolver asma [ 58-61 ].

- O maior e mais longo estudo, Estudo da Saúde das Mulheres Negras, seguido 46.182 participantes por 16 anos, durante os quais 1.523 relatados asma incidente [ 61 ]. As taxas de risco (HR) para o desenvolvimento de asma em adultos de início entre os ex-fumantes e fumantes ativos foram 1,36 (IC 95% 1,11-1,67) e 1,43 (IC 95% 1,15-1,77), respectivamente, em comparação com nenhum ativo / passivo exposição de fumar.
- Um estudo longitudinal de 1996, 5.801 pessoas nascidas em 1958 que faziam parte de uma coorte britânica nacional tem implicado fumar no desenvolvimento de sibilância e asma em adultos jovens [ 58 ]. Os indivíduos foram acompanhados nas idades de 7, 11, 16, 23 e 33 anos. Tabagismo ativo foi fortemente associada com a incidência de asma e chiado doenças entre as idades de 17 e 33 (OR = 4,42, 95% CI 3,31-5,92) após o controle de uma variedade de fatores, incluindo sexo, idade materna, ordem de nascimento, gestacional idade, febre dos fenos, eczema, classe social dos pais, e tabagismo materno. Além disso, entre as 880 crianças que desenvolveram asma ou bronquite asmática por sete anos de idade, a recidiva aos 33 anos após remissão prolongada de sibilância na infância foi mais comum entre os fumantes atuais.
- Um estudo de adolescentes descobriram que aqueles que fumavam cigarros  $\geq 300$  por ano tiveram um risco relativo de 3,9 para o desenvolvimento de asma, em comparação com os seus pares não-fumadores [ 59 ].

**O fumo passivo** - Há um crescente corpo de evidências de que a exposição ao fumo passivo está associado com o desenvolvimento de asma [ 20,26,61-64 ]. Tabagismo materno é a causa mais importante de exposição ao fumo passivo, por causa da maior exposição da criança à mãe que o pai [ 20 ]. Como exemplo, uma análise transversal da relação do tabagismo materno para a incidência de asma no primeiro ano de vida descobriram que as crianças de mães fumantes eram 2,1 vezes mais propensos a desenvolver asma do que eram filhos de mães não-fumadores [ 62 ]. Achados semelhantes foram observados em outro estudo em que o efeito do tabagismo materno foi encontrado em mães de baixa escolaridade [ 63 ]. (Veja "[exposição ao fumo passivo: Efeitos nas crianças](#)".)

Em adultos, os dados sobre os efeitos da exposição ambiental do tabaco também sugerem um aumento do risco de doença pulmonar não maligno. No Estudo de Saúde das Mulheres Negras observado acima, o HR para a asma adulto-início entre os não fumantes com exposição tabagismo passivo foi de 1,21 (IC 95% 1,00-1,45) em comparação com nenhuma exposição ao fumo [ 61 ]. A associação entre a exposição passiva à fumaça do tabaco e sintomas respiratórios também foi estudada em uma amostra de 4.197 adultos não-fumadores como parte do estudo suíço sobre a poluição atmosférica e Doenças Pulmonares em Adultos (Estudo SAPALDIA) [ 64 ]. A exposição passiva à fumaça do tabaco foi associada a aumentos nos riscos de diagnóstico médico para asma (odds ratio = 1,39), respiração ofegante, bronquite, e dispnéia.

**Exposição pré-natal ao tabagismo materno** - Exposição pré-natal ao tabagismo também podem ser importantes, sendo associada a função pulmonar reduzida no lactente. Um estudo, por exemplo, avaliar o efeito do fumo do cigarro materno pré-natal sobre a função pulmonar em 80 crianças saudáveis, logo após o nascimento [ 65 ]. O tabagismo materno foi avaliado por questionário e relatórios concentração de cotinina na urina em cada consulta pré-natal. A função pulmonar (avaliada como fluxo na FRC) foi menor em crianças cujas mães fumaram em comparação com aqueles cujas mães não fumavam.

Outro relatório avaliou o efeito de níveis iniciais da função pulmonar na ocorrência subsequente de uma doença do trato respiratório inferior sibilância no primeiro ano de vida [ 66 ]. Os bebês que desenvolveram uma doença do trato respiratório inferior sibilância no primeiro ano de vida apresentaram menor função pulmonar pré-doença em comparação com crianças que não wheeze e estavam mais propensos a ter mães que fumaram durante a gravidez. Redução da função pulmonar no início da vida aumenta o risco para sibilância e, posteriormente, para a asma mais tarde na vida.

Tem sido proposto que o fumo pré-natal expõe o feto para os efeitos de retardamento de crescimento de tabaco e aumenta dysanapsis vias aéreas-parenquimatosa (desproporcionalmente pequena vias respiratórias em comparação com o tamanho do parênquima pulmonar). Estas alterações podem contribuir para a expressão pós-natal de uma maior capacidade de resposta das vias aéreas e asma [ 67 ].

Dois outros estudos examinaram os efeitos da exposição pré-natal e pós-natal ao tabagismo sobre a asma e sibilância em crianças. O primeiro estudo utilizou uma ampla definição de caso para identificar 620 escolares de sete a nove anos na Cidade do Cabo com asma ou chiado atual nos últimos 12 meses [ 68 ].

- Em análises bivariadas, tabagismo materno, seja definido como nunca fumar (OR = 1,80), tabagismo durante a gravidez (OR = 1,97), tabagismo durante o primeiro ano de vida da criança (OR = 1,70), ou tabagismo atual (OR = 1,70 ) foi significativamente associada com o atual asma / chiado entre as crianças. O número de cigarros fumados diariamente pela mãe e do número de fumantes domésticos também foram relacionados à atual asma / chiado .
- O reforço destes achados, razão cotinina-creatinina das crianças foi significativamente associada com o atual asma / chiado (OR = 1,61 para o quartil mais alto versus o mais baixo quartil).
- Em um modelo de regressão logística multivariada controlando para uma variedade de fatores de risco conhecidos, o tabagismo materno durante a gravidez (OR = 1,87, 95% CI 1,25-2,81) e do número de fumantes domésticos (OR = 1,15, 1,01, 1,30) manteve-se associado significativamente com corrente asma / chiado .

O segundo estudo examinou a relação entre a exposição atual e passado para maternal, paternal, e nonparental fumaça ambiental do tabaco em casa e várias medidas de asma e chiado em uma grande amostra de crianças em idade escolar (11.534 crianças) de 24 comunidades em os EUA e no Canadá [ 69 ]. A asma foi identificado com base em qualquer um diagnóstico de asma activa ou a utilização de medicação para a asma. Chiado resultados foram: qualquer chiado no peito, pieira com um resfriado, sibilos sem, um chiado persistente frio, falta de ar com chiado, despertar à noite por pieira, sibilos com exercício, a medicação para chiado, departamento visita de emergência para chiado, e hospitalização por chiado .

- As crianças que foram expostas atualmente tiveram um risco significativamente aumentado de chiado relatado com um frio (OR = 1,65), o departamento de visita de emergência para sibilância (OR = 1,63), chiado persistente (OR = 1,42), falta de ar com chiado (OR = 1,35), sibilos com exercício (OR = 1,24), e medicação para sibilância (OR = 1,23) no ano passado. Para a maioria dos resultados sibilos, houve um crescente risco associado com o aumento do número de fumantes na casa e número de cigarros fumados em casa por dia.
- asma ativa foi significativamente associada com a exposição à fumaça ambiental do tabaco na gravidez (OR = 2,70, 95% CI 1,13-6,45), e nenhuma associação significativa foi encontrada para as crianças atualmente expostas.

Um estudo de coorte de nascimento Europeu, de mais de 21.000 crianças examinaram os efeitos do tabagismo materno exclusivo durante a gravidez, durante a gravidez e no primeiro ano após o parto, e exclusivamente para o primeiro ano após o parto [ 70 ]. A exposição ao tabagismo materno exclusivo durante a gravidez foi associado com chiado ou asma em quatro a seis anos de idade, com odds ratio de 1,39 (IC 95%, 1,08-1,77) e (IC 95%, 1,18-2,31) 1,65, respectivamente. Em comparação, as crianças expostas ao tabagismo materno apenas durante o primeiro ano de vida, mas não durante a gravidez, não têm um risco aumentado de chiado ou asma.

Tal como resumido abaixo, evidências preliminares sugerem que a suplementação de vitamina C para fumar mulheres grávidas pode bloquear alguns dos efeitos do cigarro sobre o crescimento pulmonar [ 71 ]. (Veja '[Vitaminas e minerais](#)' abaixo.)

**OBESIDADE** - as taxas de prevalência ajustadas por idade para a asma e obesidade estão a aumentar nos Estados Unidos. Modelos experimentais, estudos prospectivos de coorte, estudos de caso-controle de base populacional, e uma meta-análise sugerem que pacientes com um IMC elevado estão em risco aumentado de desenvolver asma [ 72-79 ]. Este risco pode ser maior para a asma não alérgica que a asma alérgica [ 80 ].

- Um estudo de coorte prospectivo de quase 86.000 adultos seguido por cinco anos, mostrou uma relação linear entre o IMC eo risco de desenvolver asma [ 73 ]. O risco relativo de desenvolver asma foi de 2,7 para os pacientes no grupo com maior IMC em comparação com os seus homólogos não obesos.
- Em uma meta-análise de sete estudos prospectivos (333.102 indivíduos), que avaliaram o impacto do IMC sobre a incidência de asma em adultos, asma era mais provável em pacientes que estavam com sobrepeso ou obesos do que em pacientes que tiveram um peso corporal normal (odds proporção de 1,5, IC de 95% 1,27-1,80) [ 76 ]. A incidência de asma aumentou à medida que o IMC aumenta.

O aumento do IMC também pode estar associada com o aumento da gravidade da asma [ 81 ].

Estudos menores têm documentado melhorou espirometria, diminuição da variabilidade do fluxo de pico, redução do uso de medicamentos de resgate, menos flares asma e diminuição da dispnéia em pacientes asmáticos obesos subjetiva que perderam peso [ 75 ].

No entanto, é possível que a magnitude do risco é exagerada [ 82-87 ]. Alguns estudos foram baseados em relatos de pacientes de dispnéia ou o uso de agonistas beta inalados, ao invés de evidências objetivas de obstrução ao fluxo aéreo. Quando foram analisados os dados de 16.171 participantes do Terceiro Health and Nutrition Examination Inquérito Nacional (NHANES III), a obesidade era um fator de risco independente para a dispnéia, mas **não** para a obstrução do fluxo de ar [ 86 ]. Assim, embora a obesidade está estatisticamente associada à asma, a causalidade biológica não foi comprovada.

**Menarca precoce** - menarca mais cedo parece aumentar o risco de desenvolver asma na idade adulta jovem [ 88,89 ]. Como exemplo, sintomas de asma e hiperreatividade brônquica são mais comuns entre mulheres adultas com menarca antes da idade de 11 anos, em comparação com menarca aos 13 anos de idade ou mais tarde, com base em um grande estudo multinacional [ 88 ]. Além disso, tanto a capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) são mais baixos entre as mulheres com mais cedo ou mais tarde menarca. Ajuste para índice adulto massa corporal (IMC), idade, altura, educação e tabagismo não alterou estas conclusões.

**Uso de medicação** - Estudos epidemiológicos têm encontrado associações entre o desenvolvimento de asma e uso materno-infantil de [paracetamol](#) e [ibuprofeno](#) ea ingestão de antibióticos também infantil. No entanto, esses estudos têm inadequadamente responsável por viés de confusão. Estas associações justificam um estudo mais aprofundado.

**Paracetamol** - [Paracetamol](#) / paracetamol uso tem sido postulada como sendo um risco para a asma porque este agente induz a depleção da glutathione antioxidante no tecido pulmonar [ 90-97 ]. Como resultado, podem ocorrer danos oxidativos, a produção de prostaglandina E2 aumenta, e processos de Th2 pode ser promovido. Resultados conflitantes foram relatados em estudos de base populacional de acetaminofeno / paracetamol e asma uso, em grande parte devido à influência de fatores de confusão, tais como infecções do trato respiratório para os quais foi administrado paracetamol [ 98 ].

Vários estudos notaram uma relação dependente da dose entre a utilização regular de [acetaminofeno](#) (ou paracetamol) e o risco de desenvolvimento de doença alérgica e asma, em geral, em particular [ 99-108 ]. Na maior delas, os pais de 205.487 crianças foram convidadas a posteriori sobre o uso de paracetamol no primeiro ano de vida e sobre os sintomas da asma atuais [ 107 ]. Uso de paracetamol no primeiro ano de vida foi associada a um pequeno aumento no risco de asma na idade seis a sete; utilização de paracetamol corrente foi associado com um aumento dependente da dose em risco de sintomas de asma. O efeito também foi observado tanto em adultos e em filhos de mães que tomam acetaminofeno regular durante a gravidez [ 109 ]. No entanto, uma dose única de acetaminofeno não parece causar broncoconstrição ou inflamação das vias respiratórias em crianças saudáveis ou aqueles com asma [ 110 ].

Em outro estudo de base populacional, regulares [acetaminofeno](#) uso, mas não [a aspirina](#) ou [ibuprofeno](#) , estava ligada ao risco de relatar asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, mesmo após o controle de fumar [ 100 ].

Muitos dos estudos que descreveram uma associação entre [paracetamol](#) e asma são uso retrospectivo e, portanto, sujeitos ao viés de memória [ 111,112 ]. Um problema adicional com estudos de avaliação de over-the-counter medicamentos como o paracetamol é a possibilidade de que a indicação para o medicamento apresenta viés de confusão. Como exemplo, asmáticos e aqueles que estão em risco de desenvolver asma são mais propensos a ter co-morbidades (por exemplo, infecções respiratórias) para os quais eles podem tomar paracetamol para sua analgésico ou antipiréticos.

- Em um estudo longitudinal de 1490 pares mãe-filho, entrevistas estruturadas durante a gravidez e questionários aos 6 e 12 meses após o parto foram utilizados para caracterizar o [acetaminofeno](#) uso durante a gravidez e infância e também a exposição a potenciais fatores de confusão [ 113 ]. Modelos não ajustados mostraram aumento do risco de asma na infância, com maior uso paracetamol infantil, mas o controle de infecções do trato respiratório atenuado a estimativa de risco (OR 1,03; IC 95%, 0,88-1,22). Acetaminofeno pré-natal foi associado com o aumento da asma (OR, 1,26; IC de 95%, 1,02-1,58) com a idade de 3 a 5, mas não na idade de 7 a 10.
- Para reduzir o risco de viés de confusão, a Cohort Study Melbourne atopia obtida documentação prospectivo frequente de uso de paracetamol e sua indicação em 620 crianças com história familiar de doença alérgica [ 114 ]. Após o ajuste para a frequência de infecções respiratórias, a associação entre o uso de paracetamol e relatório parental de asma na idade seis ou sete desapareceram. Utilização do paracetamol para indicações não respiratórias não foi associada com a asma.
- Em um estudo com 1.164 crianças matriculadas em uma coorte de nascimentos, a ingestão de [acetaminofeno](#) durante o primeiro ano de vida foi associado com sibilância aos dois anos de idade; no entanto, esta associação foi atenuada significativamente quando infecção respiratória foi controlada por [ 115 ].

**Ibuprofeno** - Poucos estudos examinaram o efeito potencial da mãe ou do bebê [ibuprofeno](#) uso no desenvolvimento da asma. No estudo longitudinal de 1490 pares mãe-filho mencionados acima, um pequeno aumento do risco de asma na infância (3-5 anos) foi associada à ingestão precoce vida de ibuprofeno (OR, 1,19; 95% CI, 1,05-1,36), após o ajuste para infecções do trato respiratório [ 113 ]. Por 7 a 10 anos, a associação já não era notável.

Como se observa, estudos observacionais estão sujeitos a viés de confusão e recall. Embora vários estudos mais recentes têm tentado controlar para uma fonte potencial de confusão (ou seja, infecções respiratórias), confusão residual pode permanecer. Um ensaio clínico de [acetaminofeno](#) contra [ibuprofeno](#) em pré-escolares com asma está em andamento (Avica - Paracetamol Versus ibuprofeno em crianças com asma [ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01606319]).

**Os antibióticos durante a infância** - A exposição a antibióticos durante a infância tem sido associada com o desenvolvimento de asma mais tarde na infância, embora os dados são conflitantes [ 116-119 ]. A "hipótese microflora", ou a dependência do intestino neonatal na presença da microflora normal para o desenvolvimento de tolerância no início da vida, tem sido postulado para explicar esta associação. De acordo com esta teoria, a esterilização do intestino com antibióticos causas aumentada doença alérgica em modelos de rato [ 116 ].

Em uma meta-análise de quatro retrospectiva e quatro estudos prospectivos (12.082 lactentes), o desenvolvimento de asma na infância era mais provável entre as crianças expostas a antibióticos durante o primeiro ano de vida em comparação com unexposed relação infantes (odds 2,05, 95% CI 1,41-2,99) [ 117 ]. No entanto, quando os autores estratificada sua análise por tipo de estudos, eles descobriram que o efeito de antibióticos no início da vida era mais forte nos estudos retrospectivos (odds ratio 2,82, 95% CI 2,07-3,85) do que na razão de estudos prospectivos (odds 1,12, 95% CI 0,88-1,42). Isto sugere fortemente que as conclusões dos estudos retrospectivos foram o resultado de viés de confusão não controlada ou viés de memória. O meta-análise dos estudos prospectivos sugerem que a exposição a antibióticos na infância não era um risco importante para o desenvolvimento de asma.

**Terapia de reposição hormonal pós-menopausa** - Estudos observacionais relataram um modesto aumento na incidência de asma entre as mulheres na pós-menopausa que tomam a terapia de reposição hormonal [ 120-124 ]. Alguns estudos têm relatado um aumento do risco associado à terapêutica combinada estrogênio-progesterona e outros apenas com estrogênio. Num estudo, histórias anteriores de alergia ou não fumadores pareceram aumentar o risco [ 124 ].

**Fatores pré e perinatal** - A atenção tem sido cada vez mais focada no período pré-natal e perinatal para identificar os fatores que podem ajudar a prever o desenvolvimento de asma e chiado doenças respiratórias inferiores. Outros fatores perinatais que foram estudados incluem a redução da função pulmonar na primeira infância, idade materna e dieta durante a gravidez, prematuridade, a exposição in utero aos antibióticos, circunferência da cabeça no nascimento e tipo de parto. Exposição pré-natal ao tabagismo materno é discutido acima. (Veja '[Exposição pré-natal ao tabagismo materno](#)' acima.)

Um aumento dos níveis de IgE no sangue do cordão infante, em conjunto com uma história familiar de atopia, estão associados com o desenvolvimento de doença atópica na infância [ 125,126 ]. Aumento do sangue do cordão umbilical IgE (o que se acredita ser de origem infantil), por sua vez, foi encontrado para ser correlacionado com a sensibilização materna alérgico, idade e níveis de IgE materna, sexo masculino infantil, menor nível socioeconômico e etnia hispânica [ 127 ]. A inter-relação desses fatores requer um estudo

mais aprofundado, embora ele sugere que fatores genéticos e ambientais influenciam a diátese atópica, mesmo antes do nascimento.

**A idade materna** - a mortalidade infantil por doenças respiratórias é inversamente proporcional à idade materna. Menos estudos examinaram a relação entre morbidade respiratória infantil e idade materna.

Em um estudo, por exemplo, a incidência de doenças do trato respiratório inferior durante o primeiro ano de vida foi avaliada em 1.246 crianças inscritas no nascimento entre 1980 e 1984 em Tucson, Arizona [ 128 ]. As mães foram divididas em cinco grupos etários: menos de 21, 21 a 25, 26 a 30, 31 a 35, e superior a 35. A incidência de chiado de doenças do trato respiratório inferior foi inversamente relacionada com a idade materna; em contraste, a incidência de doenças respiratórias nonwheezing era independente da idade materna. O odds ratio para uma doença do trato respiratório inferior sibilância em lactentes foi de 2,4 para crianças cujas mães tinham menos de 21 anos de idade, em comparação com mães com mais de 30 anos de idade.

Este estudo não aborda o risco de asma, o que não é necessariamente previsto por chiado de doenças na infância. Idade materna jovem como um fator de risco para o desenvolvimento de asma foi estudada em um estudo caso-controle de 457 pacientes asmáticos recentemente diagnosticados entre os 3-4 anos de crianças em Quebec [ 129 ]. Em comparação com filhos de mães que estavam mais de 30 anos, crianças nascidas de mães menores de 20 anos tiveram o maior risco de desenvolver asma, com odds ratio ajustada de 3,48.

**Dieta materna durante a gravidez** - Como a maioria da asma tem suas origens na infância, nutrição precoce, incluindo a exposição pré-natal aos nutrientes, pode ser relevante como fator de risco para o desenvolvimento de asma e alergias [ 130 ]. Resultados conflitantes foram relatados, possivelmente devido a dificuldades inerentes com a avaliação da dieta e controle de fatores de confusão [ 130-134 ].

**Vitaminas e minerais** - ingestão materna de antioxidantes como vitaminas E e C, zinco e vitamina D podem modular o risco de sibilância e asma em crianças pequenas [ 135-141 ]:

- Na coorte SEATON, uma coorte de nascimento de mais de 1.000 crianças na Escócia, a ingestão total materna (dieta + suplementos) de vitamina E no mais alto tercil correlacionada com reduzida desenvolvimento de sintomas de sibilância em dois anos de idade as crianças, em comparação com a ingestão da menor tertile (OR ajustado = 0,49) [ 135 ]. Estes efeitos protetores da vitamina E para sibilância aos dois anos traduzido para um efeito protetor para a asma como os filhos virou cinco anos de idade [ 136 ]. Além disso, a ingestão de zinco materna também foi inversamente associado com asma ativa nas crianças (OR ajustado = 0,72). Acompanhamento da coorte SEATON mostraram que crianças nascidas de mães com maior ingestão de vitamina E tinham diminuído odds para a asma por idade de 10 anos (OR 0,89, 95% CI 0,81-0,99) [ 141 ].
- Da mesma forma, em uma análise de uma coorte de nascimento de mais de 1.000 em Massachusetts, realizado pelos autores, a ingestão materna mais altos de vitamina E e zinco foram inversamente associados com sibilância recorrente em dois anos de idade as crianças [ 137 ].
- Os dados são conflitantes sobre a relação entre o nível de vitamina D materna eo risco de asma. Status da vitamina D é de interesse como a deficiência tornou-se mais prevalentes como as pessoas passam mais tempo dentro de casa, principalmente em áreas do norte, e com o aumento do uso de protetor solar [ 142 ]. Além disso, a vitamina D tem sido implicada na imunomodulação de vários tipos de células, designadamente as células dendríticas e T reguladoras. (Veja "[A vitamina D e saúde extraesquelético](#)". [seção 'o sistema imunológico](#)".) Uma associação inversa entre a ingestão materna de vitamina D durante a gravidez eo risco de chiado recorrente em crianças jovens em climas do norte se tenha verificado em alguns estudos [ 138-139-143 ]. Em duas coortes, uma no nordeste dos Estados Unidos e outra no norte da Escócia (SEATON), baixa ingestão de vitamina D na dieta e no total materno durante a gravidez foram associados com um aumento dos sintomas de sibilância em crianças em idades três a cinco anos [ 138-139 ]. Estas associações foram independentes do estado materno de fumar, ingestão materna de vitamina E, zinco e cálcio, e também a ingestão de vitamina D pelas crianças. Em uma terceira coorte, estudou na Finlândia, maior ingestão de vitamina D materna a partir de alimentos durante a gravidez foi associado com menor risco para a asma e rinite alérgica em cinco anos de idade as crianças [ 143 ]. Follow-up através de 10 anos de idade na coorte SEATON mostrou que as crianças nascidas de mães com alta ingestão de vitamina D durante a gravidez tiveram menor chance de serem diagnosticados com asma (OR por ingestão quintil 0,86, 95% CI 0,74-0,99) [ 141 ]. Outros estudos, no entanto, que mediram ou estatuto D materna de vitamina ou níveis de vitamina D do sangue do cordão não confirmaram essas associações [ 144-146 ]. Questões de projeto de estudo em ambos os tipos de estudos (ou seja, estudos utilizando estimativa da ingestão de vitamina D e estudos que mediram os níveis de vitamina D em um ponto no tempo) impede conclusões definitivas sobre o papel da vitamina D no desenvolvimento de asma [ 147 ]. Ensaios clínicos prospectivos de suplementação de vitamina D na gravidez estão em andamento.
- Com base em observações de que a suplementação de vitamina C bloquearam os efeitos da exposição à nicotina in-utero no desenvolvimento do pulmão do primata e função pulmonar infantil, um pequeno ensaio clínico foi realizado. Um 100-79 grávidas fumantes foram aleatoriamente designados para tomar vitamina C 500 mg / dia ou placebo [ 71 ]. Os recém-nascidos de mulheres no grupo da vitamina C (n = 76) apresentaram melhor função pulmonar (10 por cento de aumento na proporção de tempo para o pico de fluxo expiratório corrente expiratório de tempo e complacência respiratória passiva por quilograma) no prazo de 72 horas após o nascimento, em comparação com o placebo grupo (n = 83). Além disso, as taxas de sibilância através de um ano de idade foram reduzidos no braço de tratamento em comparação com o grupo placebo. No entanto, a função pulmonar em um ano não foi significativamente diferente entre os grupos. A constatação de que a suplementação de vitamina C pode combater alguns dos efeitos adversos do tabagismo materno durante a gravidez precisa ser validado em um estudo maior.

**Dieta mediterrânea** - A adesão a uma dieta mediterrânea durante a gravidez tem sido associado com a redução do risco de sibilos e atopia na descendência [ 148 ]. No entanto, uma revisão sistemática e meta-análise constatou a redução chiado atual associado a uma dieta mediterrânea foi em grande parte impulsionada pelos resultados de centros do Mediterrâneo, enquanto a redução da "asma alguma vez" foi independente da localização do centro [ 133 ]. A razão para um maior benefício à dieta mediterrânea em locais do Mediterrâneo não é clara. Um estudo separado (n = 14.062 crianças) não encontrou nenhum efeito do padrão alimentar sobre o desenvolvimento de asma após o controle de fatores de confusão [ 149 ].

**Amamentação** - Este tópico é analisado separadamente em detalhes. (Veja "[O impacto do aleitamento materno sobre o desenvolvimento de doença alérgica](#)".)

**Prematuridade** - Os estudos retrospectivos e meta-análises têm sugerido que a prematuridade é outro fator de risco para a asma perinatal [ 150-154 ]. Exemplos de resultados encontrados em algumas das maiores estudos incluem o seguinte:

- Em um estudo que utilizou o Register Swedish Medical Nascimento (765.792 crianças) eo suco prescrito drogas Register, 43.387 crianças foram identificadas que preencher pelo menos cinco prescrições de medicamentos anti-asmáticos [ 155 ]. Entre estas crianças, o risco de desenvolver asma, foi associada com duração mais curta gestacional. Crianças que nasceram com 23 a 27 semanas tiveram uma razão de chances de desenvolver asma de 4,06 (95% CI 3,59-4,59), em comparação com crianças nascidas em 39-41 semanas. Se a hipótese de que o uso de ventilação mecânica no período neonatal e displasia broncopulmonar, que também são fortes fatores de risco para a asma, podem ter contribuído para o risco associado à prematuridade.
- Um relatório separado avaliou a importância da idade gestacional, peso ao nascer, a ventilação mecânica após o nascimento, e uma história familiar de asma no desenvolvimento de asma na infância em um estudo transversal de 5.030 crianças alemãs com idades entre 9 a 11 anos [ 151 ]. A prevalência de asma foi significativamente maior em meninas prematuros (OR = 2,6), em especial nos casos que necessitaram de ventilação mecânica após o nascimento (OR = 3,7). Sem essa diferença poderia ser demonstrada para os meninos.
- A prematuridade foi um fator de risco significativo para ambos bronquite asmática recorrente e asma em um estudo transversal segundo de 1.812 crianças da escola primária [ 152 ].

**Icterícia neonatal** - O papel potencial da icterícia neonatal como fator de risco para asma na infância foi examinado em um estudo de 11.321 crianças no banco de dados Seguro Nacional de Saúde de Taiwan [ 156 ]. Após o ajuste para fatores de confusão (eg, prematuridade, baixo peso ao nascer), a taxa de asma foi maior nas crianças com icterícia neonatal do que aqueles sem (CI OR 1,64, 95% 1,36-1,98).

**Tipo de parto** - o parto por cesariana pode aumentar o risco de asma na infância em comparação com o parto vaginal [ 157-162 ]. Um estudo de coorte de base populacional de 1,7 milhões de nascimentos únicas encontraram um risco aumentado de asma na infância com tanto planejada e cesariana de emergência (HR 1,52, 95% CI 1,42-1,62) [ 161 ]. Uma possível explicação é que recém-nascidos por parto vaginal adquirir a maioria de seus flora intestinal por ingestão de líquido vaginal da mãe durante o parto; exposição perinatal aos micróbios em passagem pelo canal do parto, em seguida, influencia modulação imunológica cedo. Esta é uma extensão da "higiene hipótese" que a exposição microbiana e as infecções durante a infância precoce (isto é, pós-natal) proteger contra o desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas; no entanto, os dados em apoio desta hipótese são conflitantes [ 157-160,163-172 ]. (Veja "[aumento da prevalência de asma e rinite alérgica eo papel dos fatores ambientais](#)". [seção 'higiene melhorada](#)".)

Um pequeno estudo descobriu que as crianças nascidas por cesariana tinham aumentado os níveis de IL-13 e IFN-gama em comparação com filhos nascidos de parto normal [ 171 ]. O aumento dos níveis destas citocinas têm sido associados com o desenvolvimento subsequente de asma e alergias.

## RESUMO

- A asma infantil afeta meninos mais que as meninas. A incidência em mulheres começa a aumentar na puberdade e início da idade adulta, a prevalência é de cerca de igual. Por 40 anos, mais mulheres do que homens têm asma. (Veja '[Sexo](#)' acima).
- As diferenças na função pulmonar pode estar presente logo após o nascimento, em alguns pacientes que posteriormente desenvolvem asma. Hiper-reatividade das vias aéreas, a resposta exagerada das vias aéreas asmáticas a estímulos nocivos, muitas vezes é detectável antes de desenvolver os sintomas da asma. (Veja '[anormalidades precoces na função pulmonar](#)' acima).
- A asma é mais comumente presentes em indivíduos com outras doenças atópicas, como dermatite atópica e rinite alérgica; embora apenas cerca de um terço das crianças com dermatite atópica vai continuar a desenvolver asma. Aumento dos níveis séricos de IgE total são associados com a hiperresponsividade brônquica (AHR). Sensibilização a alérgenos está fortemente associada com a asma, ainda não tenha sido demonstrado que a exposição ao alérgeno aumenta o risco de desenvolver asma. (Veja '[A atopia e alérgenos](#)' acima.)
- A exposição a bactérias e produtos bacterianos podem influenciar o desenvolvimento de sensibilização alérgeno e asma, embora os efeitos exactos parecem depender do tempo de exposição (primeiro ano de vida contra mais tarde na vida). O mecanismo exacto para estes efeitos permanece incerto. (Veja '[A atopia e alérgenos](#)' acima.)
- tabagismo ativo e exposição à fumaça ambiental do tabaco (particularmente materna) parecem aumentar o risco de desenvolver asma. No entanto, isso é difícil de provar em estudos transversais como pacientes com asma conhecidos são menos propensos a começar a fumar. (Veja '[Tabagismo e exposição à fumaça ambiental do tabaco](#)' acima.)
- Os doentes com um aumento do índice de massa corporal (IMC) têm um maior risco de desenvolver asma do que aqueles com um IMC normal, embora a magnitude do efeito não é clara. (Veja '[Tabagismo e exposição à fumaça ambiental do tabaco](#)' acima e '[obesidade](#)' acima).
- Um número de fatores pré-natais e perinatais (por exemplo, a idade materna, tabagismo, dieta e uso de medicamentos) foram implicados no desenvolvimento da asma infantil, embora os dados são conflitantes. (Veja '[pré e fatores perinatais](#)' acima e '[Exposição pré-natal ao tabagismo materno](#)' acima.)

Uso de UpToDate está sujeito ao [Acordo de Subscrição e Licença](#) .

## Referências

1. Weiss ST, Speizer FE. Epidemiologia e história natural. In: asma brônquica Mecanismos e Terapêutica, 3, Weiss EB, Stein M (Eds), Little, Brown, 1993. p.15 Boston.
2. Weiss ST, Ouro DR. As diferenças de gênero na asma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 153.
3. Sennhauser FH, Kuhni CE. Prevalência de sintomas respiratórios em crianças suíças: a asma brônquica é realmente mais prevalente em meninos? *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 161.
4. Håland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Função pulmonar reduzida no momento do nascimento e o risco de asma aos 10 anos de idade. *N Engl J Med* 2006; 355: 1682.
5. Toelle BG, Peat JK, Salomé CM, et al. Rumo a uma definição de asma para a epidemiologia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633.
6. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, et al. Fatores de risco para aparecimento de asma: um estudo prospectivo de acompanhamento de 12 anos. *Chest* 2006; 129: 309.
7. Carey VJ, Weiss ST, Tager IB, et al. Airways capacidade de resposta, o início chiado, e episódios de asma recorrentes em jovens adolescentes. O East Boston Infância Doença Respiratória Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 356.
8. Zhong NS, Chen RC, MO Yang, et ai. É hiperreactividade brônquica assintomática uma indicação do potencial da asma? A dois anos de follow-up de jovens estudantes com hiper-reatividade brônquica. *Chest* 1992; 102: 1104.
9. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorkesten B, et al. Sensibilização atópica ea variação internacional de prevalência de sintomas de asma em crianças. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 565.
10. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Casos de asma atribuível a atopia: Resultados do Terceiro National Health and Nutrition Exam Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1139.
11. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. Associação da asma com níveis séricos de IgE e pele-teste de reatividade a alérgenos. *N Engl J Med* 1989; 320: 271.
12. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relação entre a capacidade de resposta das vias aéreas e soro IgE em crianças com asma e em crianças aparentemente normais. *N Engl J Med* 1991; 325: 1067.
13. Platts-Mills TA. Como ambiente afeta pacientes com doença alérgica: alérgenos domiciliares e asma. *Ann Allergy* 1994; 72: 381.
14. Lau S, S Illi, Sommerfeld C, et ai. A exposição precoce aos ácaros casa de poeira e alérgenos do gato e do desenvolvimento de asma na infância: um estudo de coorte. Multicêntrico Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1392.
15. Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, et al. Alérgeno exposição na infância e o desenvolvimento da sensibilização, sibilos, e a asma aos 4 anos. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 946.
16. Tovey ER, Almqvist C, Q Li, et ai. Relação não linear da exposição alérgica ácaro de ácaros sensibilização e asma em uma coorte de nascimentos. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 114.
17. Lynch SV, madeira RA, Boushey H, et al. Efeitos da exposição no início da vida a alérgenos e bactérias sobre chiado recorrente e atopia em crianças urbanas. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 593.
18. Torrente H, J Sunyer, Garcia R, et al. Early-vida exposição a alérgenos e atopia, asma e chiado até 6 anos de idade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 446.
19. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalência de asma e atopia em duas áreas da Alemanha Oriental e Ocidental. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358.
20. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Respirar melhor ou pior? A epidemiologia mudar de morbidade e mortalidade por asma. *Annu Rev Saúde Pública* 1993; 14: 491.
21. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Casa exposição dos ácaros do pó, como uma causa da asma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 897.
22. Chame RS, Smith TF, Morris E, et al. Fatores de risco para asma em crianças da cidade interna. *J Pediatr* 1992; 121: 862.
23. Kang BC, J Johnson, perfil Veres-Thomer C. atópica da asma do centro da cidade com uma análise comparativa sobre os subgrupos sensíveis ao baratas e sensível ao ambrósia. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 802.
24. Rosenstreich DL, Eggleston P, M Kattan et ai. O papel da alergia a baratas e exposição ao alérgeno de barata em causar morbidade entre as crianças do centro da cidade com asma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1356.
25. Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Efeitos de animais de estimação no desenvolvimento da asma até 8 anos de idade: o estudo PIAMA. *Allergy* 2009; 64: 1202.
26. Carlsten C, Brauer M, Dimich-Ward H, et al. Exposição combinada entre cão e poluição interna: asma incidente em uma coorte de nascimento de alto risco. *Eur J Respir* 2011; 37: 324.
27. Thome PS, Kulhánková K, Yin M, et al. Endotoxina exposição é um fator de risco para a asma: a pesquisa nacional de endotoxina em habitação dos Estados Unidos. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1371.
28. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. Início da vida controle ambiental: efeito sobre os sintomas, sensibilização e função pulmonar na idade de 3 anos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 433.
29. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, et al. Controlado por placebo de poeira doméstica ácaro colchão impermeável abrange: efeito sobre os sintomas no início da infância. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 307.
30. Marca GB, Mihreshahi S, Kemp AS, et ai. Prevenção de asma durante os primeiros 5 anos de vida: um estudo controlado randomizado. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 53.
31. Chan-Yeung H, Ferguson A, W Watson, et al. O Asthma Estudo de Prevenção Primária canadense infância: resultados aos 7 anos de idade. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 49.
32. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. A exposição a substâncias no local de trabalho e asma de início recente: estudo de base populacional prospectivo internacional (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336.
33. Hoppin JA, Umbach DM, Londres SJ, et al. Pesticidas e atópica e asma não atópica entre as mulheres rurais no Estudo de Saúde Agrícola. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 11.
34. Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, et ai. Efeitos de partículas inaláveis na saúde respiratória das crianças. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 587.
35. Magnussen H, R Jörres, Nowak D. Efeito da poluição do ar sobre a prevalência de asma e alergia: lições a partir da reunificação alemã. *Thorax* 1993; 48: 879.

36. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, et al. Poluição do ar e exacerbações de asma em crianças ambiente: uma análise de oito cidade. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 505.
37. Modig G, K Torén, Janson C, et ai. Escape dos veículos fora de casa e aparecimento de asma entre adultos. *Eur J Respir* 2009; 33: 1261.
38. Bleck B, Tse DB, Jaspers I, et al. Diesel escape de partículas expostas células epiteliais brônquicas humanas induzir a maturação de células dendríticas. *J Immunol* 2006; 176: 7431.
39. Ohtoshi t, Takizawa H, Okazaki H, et al. Partículas de exaustão do diesel estimular as células epiteliais das vias aéreas humanas para produzir citocinas relevantes para a inflamação das vias aéreas in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 778.
40. Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, et al. Partículas de escape de diesel são absorvidos pelas células do epitélio das vias aéreas humanas, in vitro e alterar a produção de citocinas. *Am J Physiol* 1999; 276: L604.
41. Jin C, Shelburne CP, Li G, et al. Alérgenos particulados potencial asma alérgica em ratinhos, através da activação de mastócitos mediada por IgE sustentada. *J Clin Invest* 2011; 121: 941.
42. Belanger K, Gent JF, Triche EW, et ai. Associação de exposição ao dióxido de azoto interior com sintomas respiratórios em crianças com asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 297.
43. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Estudo da comunidade de papel das infecções virais em exacerbações de asma em 9-11 anos de idade as crianças. *BMJ* 1995; 310: 1225.
44. Nicholson KG, J Kent, Irlanda DC. Vírus respiratórios e exacerbações da asma em adultos. *BMJ* 1993; 307: 982.
45. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Explorando a associação entre a infecção pelo vírus sincicial respiratório grave e asma: um estudo com gêmeos com base no Registro. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1091.
46. Kuehni CE, Spycher BD, Silverman M. Causal ligações entre a infecção por RSV e asma: não há respostas claras para uma velha questão. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1079.
47. Illi S, von Mutius E, S Lau, et ai. A primeira infância doenças infecciosas eo desenvolvimento de asma até a idade escolar: um estudo de coorte de nascimento. *BMJ* 2001; 322: 390.
48. Martinez FD. Papel das infecções virais no início da asma e alergias durante a infância: eles poderiam ser protetora? *Thorax* 1994; 49: 1189.
49. Strachan DP. A febre do feno, higiene e tamanho do agregado familiar. *BMJ* 1989; 299: 1259.
50. Bola TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Irmãos, na creche, eo risco de asma e sibilância durante a infância. *N Engl J Med* 2000; 343: 538.
51. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Atendimento de creche no início da vida, história materna de asma e asma na idade de 6 anos. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1239.
52. Rothers J, Stern DA, Spangenberg A, et al. Influência da exposição do dia-atendimento precoce nos níveis de IgE total com a idade de 3 anos. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1201.
53. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, et al. Creche precoce está associada com um aumento dos sintomas de vias aéreas no início da infância, mas há proteção contra a asma ou atopia aos 8 anos. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 491.
54. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rinite como um fator de risco independente para a asma adulto-início. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419.
55. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. Rinite alérgica infância prevê incidência de asma e persistência para a meia-idade: um estudo longitudinal. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 863.
56. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidência e prevalência de asma entre homens e mulheres adultos finlandeses do Finnish gêmeo Cohort 1975-1990, e sua relação com a febre dos fenos e bronquite crônica. *Chest* 1999; 115: 928.
57. Shaaban R, Zureik H, Soussan D, et al. Rinite e aparecimento de asma: um estudo longitudinal de base populacional. *Lancet* 2008; 372: 1049.
58. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidência e prognóstico da asma e chiado doença desde a infância até a idade de 33 em uma coorte britânica nacional. *BMJ* 1996; 312: 1195.
59. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, et al. Fumo regular e incidência de asma em adolescentes. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1094.
60. Polosa R, Knoke JD, Russo C, et al. O tabagismo está associado a um maior risco de asma incidente na rinite alérgica. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1428.
61. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, et al. Tabagismo ativo e passivo ea incidência de asma no Estudo de Saúde das Mulheres Negras. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 168.
62. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Materna tabagismo e asma na infância. *Pediatrics* 1990; 85: 505.
63. Martinez FD, Cline M, Burrows B. O aumento da incidência de asma em crianças de mães fumantes. *Pediatrics* 1992; 89:21.
64. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann Liebrich-L, et al. Exposição tabagismo passivo em adultos e sintomas respiratórios crônicos (Estudo SAPALDIA). Estudo Suíça sobre Poluição do Ar e Doenças Pulmonares em adultos, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222.
65. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, et al. O efeito do tabagismo materno durante a gravidez sobre a função pulmonar infantil precoce. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129.
66. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, et ai. A função pulmonar, a exposição à fumaça de pré e pós-natal, e sibilância no primeiro ano de vida. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 811.
67. Tager IB. O tabagismo passivo - responsividade brônquica e atopia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 507.
68. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, et al. Fatores de risco para asma na infância e chiado no peito. Importância do tabagismo materno e uso doméstico. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681.
69. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Fumaça ambiental do tabaco, sibilância e asma em crianças em 24 comunidades. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 218.
70. Neuman Á, Hohmann C, Orsini N, et al. Tabagismo materno durante a gravidez e asma em crianças pré-escolares: uma análise combinada de oito coortes de nascimento. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1037.
71. McEvoy CT, Schilling D, argila, N. et al. A suplementação de vitamina C para as mulheres fumantes grávidas e função pulmonar em seus recém-nascidos: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2014; 311: 2074.
72. Shore SA, Fredberg JJ. A obesidade, músculo liso, e hiper-responsividade das vias respiratórias. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 925.
73. Camargo Jr CA, Weiss ST, Zhang S, et al. Estudo prospectivo de índice de massa corporal, alteração de peso e risco de asma adulto-início nas mulheres. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582.
74. Jovem SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, índice de massa McTiernan A. Corpo e asma na população militar do noroeste dos Estados Unidos. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1605.
75. Stenius-Aamiala B, Poussa t, Kvarnström J, et al. Os efeitos imediatos e de longo prazo de redução de peso em pessoas obesas com asma: estudo randomizado controlado. *BMJ* 2000; 320: 827.
76. Beuther DA, Sutherland ER. Excesso de peso, obesidade e asma incidente: uma meta-análise de estudos epidemiológicos prospectivos. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661.
77. Coogan PF, Palmer JR, O'Connor GT, a incidência de asma e índice de massa corporal em Rosenberg L. Estudo da Saúde das Mulheres Negras. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 89.
78. Castro-Giner F, Kogevinas M, Imboden M, et al. Efeito conjunto da obesidade e TNFA variabilidade sobre a asma: dois estudos de coorte internacionais. *Eur J Respir* 2009; 33: 1003.
79. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Infância índice de massa corporal e posterior diagnóstico médico de asma: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos prospectivos de coorte. *BMC Pediatr* 2013; 13: 121.
80. Chen Y, R Dales, Jiang Y. A associação entre obesidade e asma é mais forte do que os adultos em nonallergic alérgicas. *Chest* 2006; 130: 890.
81. Taylor B, D Mannino, Brown C, et al. Índice de massa corporal ea gravidade da asma na Pesquisa Nacional de Asma. *Thorax* 2008; 63:14.
82. Sood A. A obesidade pesam sobre a saúde das vias respiratórias humanas? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 921.
83. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, et al. Índice de massa corporal e incidência de asma entre adultos dos EUA. *Eur Respir J* 2004; 24: 740.
84. Schachter LM, Peat JK, Salomé CM. Asma e atopia em crianças com excesso de peso. *Thorax* 2003; 58: 1031.
85. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Associação de massa corporal com a função pulmonar no Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036.
86. Sin DD, Jones RL, Homem SF. A obesidade é um fator de risco para a dispnéia, mas não para a obstrução do fluxo de ar. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1477.
87. Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, et al. O índice de massa corporal mais elevado contribuir para pior controle da asma em uma população urbana? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 207.

88. Macsali F, Real FG, Plana E, et al. Idade precoce da menarca, a função pulmonar e asma em adultos. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 8.
89. Al-Sahab B, Hamadeh MJ, Arden CI, Tamim H. No início da menarca prevê incidência de asma na idade adulta. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 64.
90. Micheli L, Cerretani D, Fiaschi AI, et al. Efeito do acetaminofeno sobre os níveis de glutatona no testículo de ratos e de pulmão. *Environ Saude Perspect* 1994; 102 Suppl 9:63.
91. Dröge W, Breitreutz R. glutatona e função imunológica. *Proc Soc Nutr* 2000; 59: 595.
92. Balzer B. O paracetamol e asma. *Thorax* 2000; 55: 882; autor responder 883.
93. Etmnan H, Sadatsafavi H, Jafari S, et al. Utilização acetaminofeno e o risco de asma em crianças e adultos: uma revisão sistemática e meta-análise. *Chest* 2009; 136: 1316.
94. Shaheen SO, Newson RB, Anel SM, et al. Pré-natal e infantil acetaminofeno exposição, polimorfismos do gene antioxidantes e asma na infância. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1141.
95. Um Amberbir, Medhin L, Alem A, et al. O papel de acetaminofeno e infecção geohelminto sobre a incidência de sibilos e eczema: um estudo nascimento-coorte longitudinal. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 165.
96. Beasley RW, Clayton TO, Guindaste J, et al. Utilização acetaminofeno e risco de asma, rinoconjuntivite e eczema em adolescentes: Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância Fase Três. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 171.
97. McBride JT. A associação de paracetamol e prevalência e gravidade da asma. *Pediatrics* 2011; 128: 1181.
98. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposição na gravidez e primeira infância eo desenvolvimento de asma na infância: uma revisão sistemática e meta-análise. *Arch Dis Child* 2015; 100: 81.
99. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG. Uso freqüente de paracetamol e asma em adultos. *Thorax* 2000; 55: 266.
100. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, et al. A associação de acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno e com doença respiratória e função do pulmão. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 966.
101. Eneli I, Sadri K, C Camargo Jr, Barr RG. Acetaminofeno eo risco de asma: a evidência epidemiológica e fisiopatológica. *Chest* 2005; 127: 604.
102. Barr RG, Wentowski CC, Curhan GC, et ai. Estudo prospectivo de utilização acetaminofeno e asma recém-diagnosticado entre as mulheres. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 836.
103. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Exposição pré-natal paracetamol eo risco de asma e elevados de imunoglobulina E na infância. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:18.
104. Davey G, Berhane Y, P Duncan, et ai. O uso de paracetamol eo risco de sintomas alérgicos auto-relatados e sensibilização da pele em Butajira, Etiópia. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 863.
105. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Vendas de paracetamol e doença atópica em crianças e adultos: uma análise ecológica. *Eur J Respir* 2000; 16: 817.
106. Shaheen SO, Newson RB, Sheriff A, et al. Paracetamol uso na gravidez e chiado no início da infância. *Thorax* 2002; 57: 958.
107. Beasley R, Clayton T, Guindaste J, et al. Associação entre o uso de paracetamol na infância, eo risco de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças de 6-7 anos: análise da Fase III do programa ISAAC. *Lancet* 2008; 372: 1039.
108. Shaheen S, J Potts, Gnatiuc L, et ai. A relação entre o uso de paracetamol e asma: um estudo de caso-controle GA2LEN Europeia. *Eur J Respir* 2008; 32: 1231.
109. Allmers H. utilização acetaminofeno freqüente e doenças alérgicas: é a associação clara? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 859.
110. Soferman R, Tsvion A, Farber H, sivá Y. O efeito de uma única dose de paracetamol em resposta das vias respiratórias em crianças com asma. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52:42.
111. Barr RG. O paracetamol causar asma em crianças? Tempo para remover as conjecturas. *Lancet* 2008; 372: 1011.
112. Farquhar H, J Guindaste, Mitchell EA, et al. O paracetamol e asma hipótese de 10 anos em: um caso para responder. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 649.
113. Sordillo JE, Scirica CV, rifas-Shiman SL, et al. Pré-natal e exposição do lactente ao paracetamol e ibuprofeno eo risco de sibilos e asma em crianças. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 441.
114. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Uso de paracetamol na infância e asma: estudo de coorte prospectivo. *BMJ* 2010; 341: c4616.
115. Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, et ai. Confundimento por indicação em estudos epidemiológicos dos analgésicos mais utilizados. *Am J Ther* 2002; 9: 199.
116. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, et al. Desenvolvimento de doença alérgica das vias aéreas em ratos após a terapia antibiótica e aumento microbiota fúngica: papel da genética do hospedeiro, o antígeno, e interleucina-13. *Infect Immun* 2005; 73:30.
117. Marra, F, G Lynd, Coombes, M, et al. Será que a exposição aos antibióticos durante chumbo infância para o desenvolvimento de asma?: uma revisão e meta-análise sistemática. *Chest* 2006; 129: 610.
118. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, AJ Henderson. A exposição a antibióticos nos dois primeiros anos de vida e desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas por 7,5 anos: uma relação dependente da dose. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 762.
119. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, et al. Antibióticos na vida fetal e no início e asma subsequente infância: estudo de base populacional em todo o país com a análise irmão. *BMJ* 2014; 349: g6979.
120. Jarvis D, Leynaert B. A associação de asma, atopia e função pulmonar com a terapia de reposição hormonal e cirúrgico cessação da menstruação em uma amostra de base populacional de mulheres inglesas. *Allergy* 2008; 63:95.
121. Lange P, J Pamer, Prescott E, et al. Exógenos feminino hormônios esteróides sexuais e risco de asma e sintomas de asma: um estudo transversal da população em geral. *Thorax* 2001; 56: 613.
122. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al. Menopausa, estrogênio na pós-menopausa preparações, eo risco de asma adulto-início. Um estudo de coorte prospectivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1183.
123. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein, F. et al. Estudo prospectivo de uso hormonal pós-menopausa e asma recém-diagnosticada e doença pulmonar obstrutiva crônica. *Arch Intern Med* 2004; 164: 379.
124. Romieu I, Fabre A, Fournier, A. et al. Terapia hormonal pós-menopausa e aparecimento de asma na coorte E3N. *Thorax* 2010; 65: 292.
125. Hansen LG, Halcken S, o Host A, et al. Previsão de alergia em relação aos níveis de história da família e cabo de IgE no sangue. Um follow-up com a idade de 5 anos. *Cord sangue IgE. EU V. Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4:34.
126. Halcken S. sensibilização precoce eo desenvolvimento de doença alérgica das vias aéreas - fatores de risco e preditores. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 128.
127. Scirica CV, Ouro DR, Ryan L, et al. Preditores de níveis de IgE do sangue do cordão em crianças em situação de risco para a asma e atopia. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 81.
128. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, et al. A idade materna como fator de risco para sibilância doenças respiratórias baixas no primeiro ano de vida. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258.
129. Infante-Rivard C. Young idade materna: um fator de risco para asma na infância? *Epidemiology* 1995; 6: 178.
130. Devereux G, Seaton A. dieta como um fator de risco para atopia e asma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1109.
131. McKeever TM, Britton J. Dieta e asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 725.
132. Lange NE, rifas-Shiman SL, CA Camargo Jr, et al. Padrão alimentar materna durante a gravidez não está associado com sibilância recorrente em crianças. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 250.
133. Marcos Garcia-L, Castro-Rodríguez JA, Weinmayr G, et al. Influência da dieta mediterrânea sobre a asma em crianças: uma revisão sistemática e meta-análise. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 330.
134. Goksör E, Alm B, Pettersson, R, et ai. Introdução de peixe cedo e antibióticos neonatais afetar o risco de asma em idade escolar. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 339.
135. Martindale S, McNeill G, Devereux G, et al. Ingestão de antioxidantes na gestação em relação ao sibilos e eczema nos dois primeiros anos de vida. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 121.
136. Devereux G, Turner SW, Craig LC, et al. Materna baixa ingestão de vitamina E durante a gravidez está associada à asma em crianças de 5 anos de idade. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 499.
137. Litonjua AA, rifas-Shiman SL, Ly NP, et al. Materna ingestão de antioxidantes na gravidez e doenças de sibilância em crianças de 2 y de idade. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 903.
138. CA Camargo Jr, rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Ingestão materna de vitamina D durante a gravidez eo risco de chiado recorrente em crianças em 3 y de idade. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788.
139. Devereux L, Litonjua AA, Turner SW, et al. Ingestão de vitamina D materna durante a gravidez e chiado da primeira infância. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853.
140. Larkin EK, Gao YT, Gebretsadik T, et al. Novos fatores de risco para asma incidente adulto-início. Um estudo de caso-controle aninhado de defesa antioxidante host. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 45.
141. Allan KM, Prabhu N, Craig LC, et al. Maternas D e E a ingestão de vitaminas durante a gravidez estão associados à asma em crianças. *Eur J Respir* 2015; 45: 1027.



142. Litonjua AA, Weiss ST. Deficiência de vitamina D a culpa pela epidemia de asma é? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1031.
143. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Ingestão materna de vitamina D durante a gravidez está inversamente associada com asma e rinite alérgica em crianças de 5 anos de idade. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875.
144. Morales E, Romieu I, Guerra S, et al. Status materna de vitamina D na gravidez e risco de infecções do tracto respiratório inferior, chiado e asma na prole. *Epidemiology* 2012; 23:64.
145. Camargo Jr CA, Ingham T, K Wickens, et ai. Cordão de sangue os níveis de 25-hidroxivitamina D e risco de infecção respiratória, sibilância e asma. *Pediatrics* 2011; 127: E180.
146. Rothers J, Wright AL, Stern DA, et al. Sangue do cordão níveis de 25-hidroxivitamina D estão associados com a sensibilização aeroalérgico em crianças a partir de Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1093.
147. Litonjua AA. O papel da vitamina D no desenvolvimento, exacerbação e a gravidade da asma e das doenças alérgicas. In: *A vitamina D eo pulmão: Mecanismos e associações de doenças*, Litonjua AA. (Ed), Humana Press, New York de 2012.
148. Chatzi L, M Torrent, Romieu I, et al. Dieta mediterrânea durante a gravidez é de proteção para sibilância e atopia na infância. *Thorax* 2008; 63: 507.
149. Shaheen SO, Northstone K, Newson RB, et al. Os padrões alimentares na gravidez e desfechos respiratórios e atópicas na infância. *Thorax* 2009; 64: 411.
150. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Parto pré-termo e asma: uma revisão sistemática e meta-análise. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 823.
151. von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematuridade como fator de risco para asma em crianças pré-adolescentes. *J Pediatr* 1993; 123: 223.
152. Frisch t, J Kühn, Meinert R, et al. Fatores de risco para asma na infância e bronquite asmática recorrente. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 771.
153. Já esteve JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Parto prematuro e doenças comuns na infância chiado: uma revisão sistemática e meta-análise. *PLoS Med* 2014; 11: e1001596.
154. Harju H, Keski-Nisula G, Georgiadis et al. O ônus da asma infantil e tardia prematuros e nascimentos precoces prazo. *J Pediatr* 2014; 164: 295.
155. Kallen B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Associação entre o nascimento prematuro e retardo de crescimento intrauterino e asma infantil. *Eur J Respir* 2013; 41: 671.
156. Ku MS, Sun HL, Sheu JN, et al. A icterícia neonatal é um fator de risco para asma na infância: um estudo de coorte retrospectivo. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 623.
157. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelin MR. Cesariana eo risco de asma e alergia na idade adulta. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 732.
158. Kero J, Gissler H, Grönlund MM, et al. Tipo de parto e asma - existe uma conexão? *Pediatr Res* 2002; 52: 6.
159. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Modo de entrega e risco de desenvolvimento de doença alérgica. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 800.
160. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Modo de entrega no nascimento e desenvolvimento de asma: um estudo de coorte de base populacional. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 510.
161. Tollånes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesária e risco de asma infantil grave: um estudo de coorte de base populacional. *J Pediatr* 2008; 153: 112.
162. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, et ai. A asma aos 8 anos de idade em crianças nascidas por cesariana. *Thorax* 2009; 64: 107.
163. Ramsey CD, Celedón JC. A hipótese da higiene e asma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:14.
164. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora em lactentes saudáveis nascidos por diferentes métodos de entrega: mudanças permanentes na flora intestinal após o parto cesariana. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:19.
165. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. Os microflora intestinal em estoniano alérgica e sueco crianças de 2 anos de idade. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342.
166. Kalliomäki H, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Padrões distintos de neonatal microflora intestinal em crianças nas quais foi atopia e não estava se desenvolvendo. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129.
167. Eggesbø H, botten L, Stigum H, et al. É o parto por cesariana um fator de risco para a alergia alimentar? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 420.
168. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. A exposição precoce a infecções e antibióticos ea incidência de doença alérgica: um estudo de coorte de nascimento com o Banco de Dados West Midlands General Practice Research. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 43.
169. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. No útero e complicações perinatais anteriores asma. *Allergy* 2001; 56: 491.
170. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risco de asma infantil e rinite alérgica em relação a complicações na gravidez. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 867.
171. Um Werner, Ramlau-Hansen CH, Jeppesen SK, et al. Parto por cesariana eo risco de desenvolver asma na prole. *Acta Paediatr* 2007; 96: 595.
172. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. A asma infantil após a colonização bacteriana das vias respiratórias em recém-nascidos. *N Engl J Med* 2007; 357: 1487.

Tópico 572 Versão 25.0

## Divulgações

**Divulgação:** Augusto Um Litonjua, MD nada a revelar. Scott T Weiss, MD, MS Nada a divulgar. Peter J Barnes, DM, DSc, FRCP, FRS Grant / Pesquisa / Suporte Ensaio Clínico: AstraZeneca [Asma, DPOC (budesonida e formoterol)]; GSK [Asma, DPOC (fluticasona e salmeterol, fluticasona, furoato, Vilanterol)]; Pfizer [DPOC (tiotropio)]; Novartis [DPOC (indacaterol)]; Boehringer [DPOC (tiotropio)]; Chiesi [Asma, DPOC (beclometasona e formoterol)]; Takeda [DPOC (Roflumilaste)]; Sun Pharma [Asma]. Mesa do alto-falante: AstraZeneca [Asma (budesonida e formoterol)]; Pfizer [DPOC (Tiotropium)]; Novartis [DPOC (indacaterol)]; Boehringer [DPOC (tiotropio)]; Chiesi [asma (beclometasona e formoterol)]; Takeda [DPOC (Roflumilaste)]. Consultor / Conselhos Consultivos: AstraZeneca [Asma]; GSK [Asma]; Novartis [DPOC]; Boehringer [DPOC]; Chiesi [DPOC]; Teva [DPOC]; Glenmark [DPOC]; Sun Pharma [DPOC]; Prosonix [DPOC]; Daiichi Sankyo-[DPOC] Robert A Wood, MD Grant / Investigação / Clínica Apoio Julgamento: DBV [Alergia alimentar]. Consultor / Advisory Boards: Sanofi [Alergia alimentar (epinefrina)]; Stallergenes [A rinite alérgica (Sweet vernal / pomar / centeio perene / timothy / Kentucky Blue Grass pólen misturado extrato de alérgico - via sublingual)]. Helen Hollingsworth, MD nada a divulgar.

Colaborador divulgações são revisadas para conflitos de interesse por parte do grupo editorial. Quando encontrado, estes são abordados por habilitação por meio de um processo de revisão multi-nível, e através de requisitos para referências a serem fornecidas para suportar o conteúdo. Apropriadamente conteúdo referenciado é exigido de todos os autores e devem estar em conformidade com as normas UpToDate de prova.

Conflito de política de juros