

Origem na Idade Pediátrica da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica no Adulto.

Parte 1: Indicadores de Risco na Evolução

TERESA BANDEIRA, J. COSTA TRINDADE

*Unidade de Pneumologia. Clínica Universitária de Pediatria.
Hospital de Santa Maria. Faculdade de Medicina de Lisboa*

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) no adulto é uma das 5 principais causas de morte no Mundo Ocidental actual (OMS) e é a 4ª causa de morte nos EUA com a uma prevalência que continua a aumentar¹. Alguns dos factores implicados na génese da DPOC do adulto podem e devem ser identificados e prevenidos em idade pediátrica.²

Um dos grandes avanços no diagnóstico da DPOC no adulto foi a definição de obstrução aérea não reversível³ traduzida por FEV1/FVC <70%. A irreversibilidade da obstrução brônquica traduz o fenómeno de remodelação.⁴

ciosa¹¹ são reconhecidas como doenças pulmonares crónicas com obstrução brônquica não reversível.

No entanto, a criança previamente saudável com sibilância recorrente na primeira década de vida, no contexto de infecção respiratória ou de atopia, pode igualmente evoluir para DPOC.

Individualizar os indicadores de risco que caracterizam esta evolução baseada em factores que ocorrem precocemente na vida, fruto da interacção entre os genes e o ambiente numa janela particular no tempo^{2,12} tem sido objecto de estudos populacionais longitudinais, clínicos e fisiopatológicos, ou de estudos histológicos e de marcadores de inflamação.

Enumerar alguns destes factores de risco constitui o objectivo do presente trabalho.

Estudos populacionais. Factores de risco e susceptibilidade individual.

Asma e DPOC são doenças pulmonares obstrutivas crónicas distintas e prevalentes em diferentes grupos etários.^{13,14} Muito do conhecimento da evolução das doenças respiratórias obstrutivas na idade adulta resultou de estudos longitudinais sobre as suas histórias naturais.

O estudo de Melbourne¹⁵, iniciado em 1964 por McNicol e Williams é o estudo populacional longitudinal comunitário mais longo que se conhece, incidindo em doentes com doença reactiva das vias aéreas (DRA). Teve como objectivo identificar os factores que levaram algumas crianças a superar a DRA, saber se o padrão de asma infantil se mantinha no adulto asmático, conhecer os factores que conduziam ao estabelecimento de obstrução irreversível das vias aéreas e a interrelação entre alergia e asma.

Glossário

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica
DRA – doença reactiva (das vias) aéreas
EFT – exposição ao fumo do tabaco
FVC – *forced vital capacity*
FEV1 – *forced expiratory volume on first second*
FEV1/VC – Índice de Tiffeneau
HRB – hiperreactividade brônquica
IRB – infecção respiratória baixa
VA – via aérea

Em idade pediátrica, a fibrose quística,^{5,6} a displasia broncopulmonar⁷⁻¹⁰ e a bronquiolite obliterante pós-infec-

Este estudo incidiu numa população nascida em 1957, mas foi iniciado apenas em 1964 quando as crianças tinham já 7 anos de idade, o que difere do estudo de Tucson, que acompanha crianças de forma prospectiva desde o nascimento¹⁶. Foi um estudo sem intervenção, à excepção do aconselhamento antitabágico a partir dos 28 anos de idade, reflectindo essencialmente a história natural da asma desde a idade pediátrica até à idade adulta, minimamente influenciada pela intervenção terapêutica.

São conclusões fundamentais deste estudo: a estimativa de prevalência de 20% de asma na população geral aos 14 anos (infrequente: 12-14%, frequente episódica: 4-5% e persistente: 0,5%). Aos 21 anos de idade, 60% das asma infrequentes tinham desaparecido. No grupo com asma grave (compromisso funcional respiratório aos 10 anos de idade) 90% dos doentes mantinham-se sintomáticos na idade adulta.

A estabilidade evolutiva foi observada sobretudo nos grupos mais graves (asma não associada a infecções virais e asma associada a limitação física importante e compromisso funcional respiratório). Na criança com história de episódios infrequentes de sibilância, sobretudo se associados a infecções respiratórias, a probabilidade de boa evolução foi superior.

Os doentes com asma persistente e grave apresentaram atraso do desenvolvimento estatura-ponderal e amputação funcional respiratória, comparativamente aos doentes com asma não persistente ou infrequente.

A velocidade de declínio da função respiratória manteve-se sobreponível nos grupos controlo e com asma grave, apesar de nestes se verificar perda precoce de função ventilatória.

Dado que esta observação foi efectuada antes do advento da terapêutica anti-inflamatória tópica na década de 70, ficou demonstrada a ausência de relação entre o início de asma na idade pediátrica e o aumento da velocidade de declínio de função respiratória na idade adulta.

O estudo longitudinal de doença obstrutiva das vias aéreas conduzido em Tucson, por Martinez, Taussig e col, teve como objectivo a identificação precoce de factores de risco para ter infecção respiratória baixa (IRB), e evolução para DRA. Um grupo de 1246 recém-nascidos foi recrutado ao longo de um período de 4 anos (1980-1984) e acompanhado com vigilância clínica em situação de doença aguda.²

Este estudo tem vários pontos fortes, para além do grande número de casos incluídos: a existência de estudos funcionais respiratórios, imunológicos e de alergia pré-mórbidos, a população ser estudada numa base comunitária e não hospitalar, dados extensos no que respeita a diagnóstico virológico e serológico das infecções e o tempo de acompanhamento. Como pontos fracos deste estudo aponta-se o facto de ter sido efectuada num ambi-

ente de deserto, sem ácaros domésticos e sem rinovírus, característicos dos países temperados.¹⁶

Os factores de risco identificados para contrair bronquiólite a VSR foram a ausência de aleitamento materno, a partilha de quarto, a baixa educação materna, níveis maternos baixos de anti-corpos anti-VSR e a presença de 3 ou mais crianças conviventes. A evolução para DRA após infecção por VSR foi superior nos filhos de mães com idades inferiores a 30 anos.

O tabagismo materno associou-se a maior incidência de HRB e precocidade das IRB. No 3º ano de vida, o risco de DRA na presença de convivente fumador foi 3 vezes superior aos não conviventes. Não se registaram alterações significativas entre sexos no risco para IRB.

No que diz respeito à função pulmonar ao nascer, Martinez encontrou semelhança dos valores entre os grupos sem e com DRA persistente ao ano de idade. Aos 6 anos de idade, no entanto, verificou-se uma diferença significativa entre os 2 grupos de crianças, sugerindo que a perda de função pulmonar acontece depois do nascimento¹⁷ e persiste ao longo da vida.¹⁵

Este estudo veio alertar para a existência de fenótipos diferentes na evolução para DRA.

Em regra, a DRA transitória não se associa a história familiar de atopia ou sensibilização alérgica. A redução inicial da função respiratória é o factor de risco mais importante, devido às características da mecânica ventilatória e não a factores de labilidade brônquica. Os factores de risco relevantes neste grupo são a prematuridade, exposição a irmãos e a outras crianças nomeadamente em infantários, tabagismo materno e EFT pós-natal.¹⁷

Os rapazes apresentam maior risco de DRA precocemente na vida², especialmente entre os 6 e os 8 anos, que se reduz progressivamente com o aumento da idade. Nas raparigas, a prevalência de DRA é reduzida na primeira década de vida e aumenta depois. As diferenças de género atenuam-se aos 13 anos e desaparecem completamente aos 16 anos. Nas adolescentes de sexo feminino, o aumento de peso aumenta o risco de desenvolvimento de DRA e de aparecimento de asma.

Os achados do Estudo Nacional Britânico (ENB), com vigilância longitudinal de todas as pessoas nascidas em Inglaterra, Escócia e País de Gales numa semana de Março de 1958, ajuda a clarificar a evolução de asma ao longo da vida, e sobretudo na transição menos estudada dos períodos da adolescência e de adulto jovem¹⁸. Apoiando os estudos de Melbourne¹⁵ e da Tasmânia,¹⁹ o estudo Britânico demonstrou que apenas ¼ das crianças com história de asma ou sibilância continuam a ter sibilância aos 33 anos.

A história de asma em idade pediátrica é factor de risco de recorrência de asma na idade adulta. No ENB esta recorrência não demonstrou estar relacionada nem com a atopia nem com o tabagismo. A redução da função respi-

ratória predispõe, no entanto, para o desenvolvimento de sintomas, sobretudo após a exposição a agentes ambientais, particularmente o fumo do tabaco¹⁸.

A European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)²⁰ detectou a existência de um grande número de adultos jovens (entre os 20 e os 44 anos de idade) com DPOC nos estádios 0 (11,8%, mas 23,7% em Espanha) e 1+ (3,6%). Define-se DPOC estádio 0 como a existência de sintomas de tosse ou expectoração na maior parte dos dias por um período superior a 3 meses, com FEV1/FVC \geq 70% e o estádio 1+ como a existência de FEV1/FVC $<$ 70% mas com FEV1 \geq 80%.

Foram definidos como factores de risco importantes²⁰ nos doentes jovens com formas ligeiras de DPOC, a existência de infecções respiratórias em idade pediátrica, classe sócio-económica mais baixa, maior prevalência de fumadores moderados a grandes e maior exposição a vapores, gases, poeiras ou fumos no local de trabalho.

Globalmente, estes estudos epidemiológicos ajudam a definir a prevalência, a incidência e o prognóstico das DRA e a esclarecer a relação ou a associação com factores de risco, cuja importância pode ser diferente ao longo da vida e de acordo com a predisposição para evidenciar asma ou DPOC.

Alguns dos factores de risco adquirem particular consistência pela forma como se associam com a persistência de sintomas. São eles as infecções respiratórias virais, a atopia, o tabagismo, os níveis basais e a velocidade de declínio da função respiratória e os factores sócio-económicos que poderão suportar a interacção entre as restantes variáveis que emergem como factores de risco.

A. Vírus

Os vírus mais frequentemente implicados nas infecções respiratórias²¹ são rinovírus, influenza A, B e C, parainfluenza (tipos I-IV), vírus sincicial respiratório (VSR), adenovírus, sarampo e varicella-zoster.

Os rinovírus constituem 30-50% de todas as infecções respiratórias, com incidência decrescente ao longo da idade. Parece existir correlação positiva entre variação sazonal das infecções respiratórias altas e os internamentos hospitalares por exacerbação de asma, sobretudo nos grupos pediátricos^{4,21}. As infecções respiratórias altas foram encontradas em 80-85% das exacerbações por asma nas crianças em idade escolar, como referido por Kaditis.²²

Outros autores⁴ confirmam que as agudizações induzidas por infecção viral podem ser graves havendo sinergismo²³ entre alergia respiratória e infecção viral na expressão sintomática de sibilância.

Nos primeiros anos de vida, de acordo com diferentes séries publicadas, a infecção a VSR varia de 100% (cerca de 66% das crianças são infectadas durante o primeiro ano

de vida²⁴) a 75% (confirmado pela determinação de anticorpos IgG anti-VSR aos 18 meses de idade).²⁵

A infecção cursa raramente de forma sub-clínica. Na maior parte dos casos apresenta-se como uma infecção respiratória alta ou baixa. O VSR é a causa mais importante de IRB nos lactentes e crianças em idade pré-escolar.²⁶

Cinco por cento das crianças previamente saudáveis desenvolvem sintomas de bronquiolite com critérios clínicos de maior gravidade (sibilância, crepitações e ferveores na auscultação, taquipneia, prolongamento do tempo expiratório e dispneia, após um breve pródromo de infecção respiratória alta) e 1-2% das crianças necessitam de internamento hospitalar.²⁷

A frequência de hospitalização por bronquiolite aguda aumentou na última década, tanto na Europa como nos EUA, sendo a causa mais frequente de internamento no lactente.²⁸⁻³¹

Desde 1950, vários estudos retrospectivos e prospectivos evidenciaram persistência de DRA após bronquiolite por VSR, quer em crianças internadas^{32,33}, quer em crianças que não necessitam de hospitalização³⁴. A ligação entre estas duas entidades nosológicas é controversa.^{34,35}

Crianças com história de bronquiolite na infância (sobretudo causada por VSR, mas igualmente por adenovírus e de causa desconhecida), apresentam perturbações funcionais respiratórias na idade escolar^{34,36,37} e HRB revelada pela prova de broncodilatação, sobretudo quando se associam outros factores, como tabagismo materno e atopia.^{34,38-40}

No estudo de Tucson⁴¹, 888 crianças foram acompanhadas durante os primeiros 3 anos de vida³⁴ e 519 (58,5%) tiveram pelo menos uma infecção respiratória baixa. Das 472 crianças³⁴ em que foi possível a identificação viral, 207 (43,9%) tiveram VSR, 68 (14,4%) vírus para-influenza e 68 (14,4%) outros agentes (adenovírus, influenza, chlamydia, cytomegalovírus, rinovírus, bactérias e infecções mistas). Em 129 (27,3%) os resultados foram negativos.

No grupo de doentes com IRB, a sibilância infrequente (\leq 3 episódios / ano anterior) permaneceu estável dos 6 aos 13 anos (18,9 - 17,1 %) e a sibilância frequente ($>$ 3 episódios / ano anterior) também (8 - 10%). As crianças com infecção a VSR tiveram 3,2 vezes maior probabilidade de DRA infrequente e 4,3 de DRA frequente aos 6 anos de idade, comparativamente com as crianças sem infecção respiratória.

Embora aos 11 anos de idade exista obstrução brônquica reversível com a inalação de broncodilatador,²⁷ aos 13 anos, o risco de DRA associada a infecção pelo VSR foi semelhante ao da população sem VSR.

As crianças com DRA (frequente e infrequente)³⁴ pertencentes aos grupos de outros vírus e de agente não identificado, não apresentavam diferenças relacionadas com a idade.

Por outro lado, o estudo de Tucson não evidenciou relação entre atopia, DRA e bronquiolite aguda de etiologia viral.

Tanto o estudo de Tucson² como dados apresentados por Turner e col.¹² sugerem que a redução da função respiratória pré-mórbida predispõe para bronquiolite, possivelmente por disfunção congênita ou adquirida da regulação da tonicidade brônquica. Em crianças sem história pessoal ou familiar de atopia, a disfunção do tónus brônquico e a redução do calibre das VA pode ser congênita.⁴²

A infecção respiratória não influencia a evolução da função respiratória ao longo da idade pediátrica que se mantém reduzida de forma consistente e irreversível ao longo do tempo, pelo que a intervenção terapêutica não se justifica³⁴.

Estes autores não encontraram HRB prévia à bronquiolite, mas alguns estudos sugerem que ela surge depois da bronquiolite, sendo este fenómeno identificado como um factor de risco para persistência de DRA^{2,12,34}.

A evolução para DRA parece ser mais frequente nas crianças com internamento por bronquiolite do que nas que permaneceram em ambulatório²⁸. Apesar das variáveis de confusão (apresentação clínica mais grave nos rapazes, nas crianças pretermo, nas crianças de baixa idade⁴³ tabagismo materno e atopia^{34,38-40}) a existência de desfavorecimento prévio à bronquiolite, baseada em factores geométricos das vias aéreas é uma hipótese a considerar.

O adenovírus, embora menos prevalente que o VSR é igualmente causa de bronquiolite, por vezes grave⁴⁴. O adenovírus do grupo C é endémico e a exposição durante a infância pode conduzir a infecções latentes que persistem no pulmão, amígdalas e linfócitos sanguíneos. Dos 47 serotipos de adenovírus humanos, 9 são patogénicos respiratórios⁴⁵.

O gene adenovirico E1A parece ser responsável pelo aumento da resposta inflamatória no hospedeiro, pela persistência nas células epiteliais, alvéolos e glândulas sub-mucosas, sendo achado mais frequentemente nos doentes fumadores com DPOC no que nos indivíduos saudáveis. Estudos laboratoriais efectuados em cobaias vieram confirmar que a infecção latente a adenovírus potencia o efeito inflamatório pulmonar do tabaco, podendo contribuir para o fenómeno de remodelação na DPOC^{45,46}.

B. Atopia

O estudo de Melbourne¹⁵ analisou a associação entre DRA, infecções respiratórias virais e atopia. A asma manifesta-se por um espectro de doenças com hiperreactividade brônquica (HRB), exprimindo diferentes fenótipos, em que os marcadores de atopia (rinite, eczema, ou testes cutâneos positivos) aumentam o risco de persistência de asma na idade adulta, ao passo que a sibilância desen-

cadeada por infecções (denominada pelo grupo de Martinez et al como sibilantes precoces transitórios^{34,41}), raramente persiste para além dos 12 anos.

No que diz respeito à associação entre atopia e asma⁴⁷ existem dados díspares em função das regiões estudadas. Na China, a atopia é prevalente - cerca de 40%, mas a asma é pouco frequente. Nos EUA e na Austrália verifica-se uma melhor correlação entre atopia e asma. A revisão dos dados reflecte que em menos de metade dos casos existe uma relação estreita entre asma e atopia⁴⁸. Pelo contrário, está claramente demonstrada a relação entre sensibilização precoce à clara do ovo e aos ácaros domésticos e o desenvolvimento de asma. A explicação poderá estar no desvio da resposta imunológica Th1 para Th2.⁴⁷

Pearce e col. efectuaram uma meta-análise dos estudos publicados com a finalidade de esclarecer a relação entre asma e atopia.⁴⁸ Definiram asma como o diagnóstico efectuado por um clínico, asma auto-reportada ou sintomas de asma, e atopia como existência de testes cutâneos positivos ou valores aumentados de IgE sérica total. Consideraram apenas os estudos de populações de pelo menos 600 indivíduos, independentemente do número de casos encontrados.

Dez estudos efectuados em crianças e 7 em adultos preencheram os critérios. Estes estudos foram conduzidos maioritariamente nas sociedades ocidentais. 58% das crianças e 54% dos adultos com asma tinham testes de sensibilidade cutânea a alergenios positivos. 29% das crianças e 24% dos adultos sem asma, também apresentavam testes de sensibilidade cutânea positivos. Relativamente aos testes de sensibilidade cutânea, e ao aumento da IgE sérica total, a média ponderada para o risco de associação entre atopia e asma foi de 37% e de 33%, respectivamente.⁴⁸ Os autores concluem que a relação entre atopia e asma, embora factual, está possivelmente enfatizada, advertindo para o risco de subestimar os casos de asma na ausência de demonstração de atopia.

Wilson e col, num estudo conduzido em 50 crianças internadas nos primeiros 2 anos de vida por episódio agudo de DRA, avaliaram a importância evolutiva da gravidade dos sintomas. Verificaram que a gravidade da sintomatologia se relacionou com história familiar de asma e antecedentes pessoais de atopia, mas não existiu uma interacção entre ambos. Especularam, assim, tratar-se de factores independentes e justificaram os seus dados em estudos de genética molecular que demonstram a ligação entre aumento de HRB e afinidade para IgE no cromossoma 11q13 ainda que na ausência de fenotipo atópico e evidência de co-hereditariedade no cromossoma 5q31-q33 para HRB e aumento de IgE, na ausência de relação entre ambas.

Um estudo recentemente publicado sublinha a importância da interacção entre a IL-13 e IL-4 e IL4R no

determinismo de asma⁴⁹, verificando-se sobreposição, mas não coincidência, entre HRB, aumento de IgE e positividade dos testes de sensibilidade cutânea⁴⁷⁻⁴⁹ sobretudo nas sociedades ocidentais⁴⁸.

Estudos referidos por Sigurs²⁸ procuraram estabelecer um elo de ligação entre bronquiolite a VSR e desenvolvimento de atopia, mas ainda que se tenha demonstrado um aumento transitório da IgE ou da sensibilização a ácaros e pólen de bétula e de gramíneas, esta relação não foi persistente.

Estudos conduzidos em sociedades distintas⁵⁰⁻⁵⁴ sublinharam a importância de sensibilização precoce e persistência da sensibilização a alérgenos alimentares e inalatórios. Nas sociedades ocidentais verifica-se igualmente uma redução da incidência de infecções na idade pediátrica (hipótese higiênica). Estudos moleculares evidenciaram o desenvolvimento de tolerância imunológica em crianças que crescem em quintas, em que IFN- γ estava aumentado possivelmente em resposta às endotoxinas. Sabe-se que o IFN- γ reduz a resposta linfocitária Th2, favorecendo a expressão Th1. Este fenómeno não se observou na exposição a infecções respiratórias⁵¹ ou em outras, como o sarampo.

Bager e col.⁵⁵ no pressuposto de que a ausência ou o atraso de exposição às infecções poderiam determinar a persistência de uma resposta imunológica Th2 que favorecia o desenvolvimento de atopia (hipótese higiênica), estudaram a atopia e a exposição às doenças infecto-contagiosas (sarampo, papeira, varicela e rubéola) numa população de mulheres dinamarquesas antes da instituição de vacinação para papeira, rubéola e sarampo (1987). A infecção pelo vírus do sarampo antes dos 7 anos de idade relacionou-se com o aumento da atopia, sendo este risco 3,4 vezes superior se o sarampo era contraído no primeiro ano de vida. Este estudo, entre outros, veio desmistificar que o aumento de prevalência de atopia e asma, sobretudo em idade pediátrica, possa ser atribuído ao melhor controlo das doenças infecciosas³⁹.

O *Multicenter Allergy Study Group* (MAS)⁵⁴ ajuda a compreender a ponte entre co-existência de atopia e asma, na medida em que factores subjacentes à asma e a própria transmissão materna podem ser determinantes no padrão de sensibilização e no desenvolvimento de asma, que adquirem expressão quando presentes outros factores, nomeadamente o tabagismo materno.

C. Tabagismo

O tabagismo constitui o factor de risco mais importante para o aumento da velocidade de declínio da função respiratória no adulto (fenómeno conhecido como "horse racing effect")⁴², não estando a população de fumadores habitualmente nas equações de referência de função respiratória.

A identificação precoce do fumador susceptível poderá dirigir de forma mais adequada as medidas de prevenção. Mesmo nos grupos de risco, a cessação tabágica resulta na normalização da velocidade de declínio da função respiratória, igualando-a às populações de não-fumadores.⁵⁶

Na criança, a exposição ao fumo do tabaco (EFT) pré ou pós natal constitui um importante factor determinante de morbidade e de redução precoce da função respiratória^{38-40, 57-59}. Este efeito prolonga-se na idade adulta, tendo sido demonstrado no ECRHS, que os sintomas respiratórios são mais frequentes nos adultos jovens com EFT.⁶⁰ Neste estudo foi demonstrado que, quer a exposição intra-uterina, quer a exposição pós-natal ao fumo do tabaco, influenciam a frequência de sintomas respiratórios, existindo uma relação positiva entre a dose (um ou 2 pais fumadores), a sintomatologia respiratória e a função pulmonar.

A janela de vulnerabilidade à EFT é diferente no sexo feminino e no masculino. O sexo feminino parece mais susceptível à exposição ao fumo do tabaco intra-uterino, sugerindo que a nicotina induz "masculinização" das vias aéreas, com vias aéreas de menor calibre e redução da *compliance* aérea e da elasticidade pulmonar.^{60,61} Martinez refere, entretanto, que as filhas de mães fumadoras apresentavam FVC superiores.⁶²

Os rapazes, ao contrário, parecem ser mais susceptíveis à EFT dos pais, um efeito presumivelmente biológico e não cultural⁶⁰, associado à menor maturidade pulmonar e à dimensão das vias aéreas. A EFT parece relacionar-se com a intensidade de expressão da sintomatologia respiratória e com a obstrução brônquica (reflectida por menores FEV1 e FEV1/VC), mas não com a HRB.

Estima-se que o tabaco condiciona cerca de 80% do risco para DPOC, existindo uma relação positiva dose-resposta. No entanto, apenas 15-20% dos fumadores desenvolvem DPOC sugerindo a existência de susceptibilidade individual, muito provavelmente de natureza genética.^{63,64} Segundo a OMS, 700 milhões de crianças (cerca de metade de todas as crianças) estão expostas ao fumo do tabaco, sendo esta exposição importante sobretudo no domicílio.⁶⁴

O doseamento da cotinina, apesar das diferenças individuais no metabolismo da nicotina, constitui na actualidade, o melhor marcador de EFT⁵⁷. Carlsen refere uma boa correlação entre os hábitos tabágicos relatados em resposta a questionários e os níveis da cotinina urinária.⁶¹

No Estudo Nacional Britânico¹⁸, o tabagismo passivo ou activo, revelou-se como o factor de risco mais importante de sibilância não atópica, estando o tabagismo durante a gravidez associado a sibilância de aparecimento tardio na idade adulta e sua recorrência, após período livre de anos sem sintomas, entre a idade pediátrica e a idade adulta.^{18,65}

Martinez e col. no estudo prospectivo de Tucson

demonstraram que o risco de desenvolver asma antes dos 12 anos de idade foi 2,5 vezes maior nos filhos de mães fumadoras de 10 ou mais cigarros/dia e com menos de 12 anos de escolaridade.⁶² Nas mães com maior nível de escolaridade, o tabagismo foi irrelevante. As crianças filhas de mães com menos de 12 anos de escolaridade apresentaram menores valores de FVC e de FEV1, mas não de FEF 25-75%.

Sherrill e col. já anteriormente tinham sugerido o efeito da EFT na redução dos valores de FEV1/FVC. Este efeito agrava-se nas crianças com clínica de DRA, em que o declive anual dos valores de FEV1/FVC aumenta, relacionado ou não com o aumento da HRB.⁶⁶

Conclusões:

A DRA emerge como expressão de fenótipos distintos, com evolução diferente de acordo com interacções determinadas por factores genéticos e ambientais, numa janela do tempo particular. O discernimento dos factores de risco para evolução de DRA no sentido da cronicidade com amputação funcional respiratória é ainda incompleto.

Nos últimos anos, no entanto, estudos longitudinais das populações expostas a diferentes riscos, e o auxílio de marcadores biológicos e fisiopatológicos têm contribuído para um melhor esclarecimento diagnóstico.

Bibliografia:

- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 269-80
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson's Children's respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-75
- Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 2004; 23: 497-8
- Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, Sears MR. Risk factors for airway remodelling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/Vital capacity ratio. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1480-8
- Barreto C. Fibrose quística. In Marques Gomes MJ, Sotto-Mayor R (ed). *Tratado de Pneumologia. Permyer Portugal*. Lisboa. 2003: 927-44
- Ljungberg HK, Hülskamp G, Hoo A, Pillow J, Cantarella A, Gustafsson P, Stocks J. Early detection of peripheral airway involvement in infants with cystic fibrosis. Poster session abstracts. 2002. USA
- Bandeira T, Nunes T. Long-term follow-up of chronic lung disease of infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 106-7
- Statement on the Care of the Child with Chronic Lung Disease of Infancy and Childhood *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 356-396
- Chernick V. Long-term pulmonary function studies in children with bronchopulmonary dysplasia: an ever-changing saga. *J Pediatr* 1998; 133: 171-2
- Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1793-9
- Teper A, Fischer GB, Jones MH. Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment. *J Pediatr* 2002; 78: S187-S194
- Turner SW, Young S, Landau LI, Le Souëf. Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 2002; 87: 417-20
- de Almeida MM, Pinto JR. Bronchial asthma in children: clinical and epidemiologic approach in different Portuguese speaking countries. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999; 18: 49-53
- Vestbo J. COPD in the ECRHS. *Thorax* 2004; 59: 89-90
- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964 - 1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-94
- Silverman M. Asthma and wheezing in young children. *N Engl J Med* 1995; 332: 181-2
- Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-7
- Strachan D P, Butland B K, Ross Anderson H. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312: 1195-1199
- Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, G Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309: 90-93
- Marco R, Accordini S, Cerveri I, Sunyer J, Neukirch F, Künzli N, Leynaert B, Janson C, Gislason T, Vermeire P, Svanes C, Anto JM, Burney P, for the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120-5
- Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, Viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 99-104
- Kaditis AG, Gourgoulis K, Winnie G. Anti-inflammatory treatment for recurrent wheezing in the first five years of life. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 241-52
- Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price W, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*, 1993; 92: 535-540
- Moylett EH, Piedra PA. Respiratory syncytial virus infection: diagnosis, treatment, and prevention. *Hosp Med* 1999; 35: 10-17
- Harsten G, Prellner K, Lofgren B, Heldrup J, Kalm O, Kornfalt R. Serum antibodies against respiratory tract viruses: a prospective three-year follow-up from birth. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 904-908
- Centers for disease control and Prevention. Update: respiratory syncytial virus activity - United States, 1997-98 season. *MMWR* 1998; 47: 1043-5
- Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 50-79
- Sigurs N. Epidemiologic and Clinical Evidence of a Respiratory Syncytial Virus-Reactive Airway Disease Link. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: S2-S6
- Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J, Iyore E, Jensen AM, Kjaer BB, Olofsson K, Pedersen P, Poulsen S. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in east Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 996-1000
- Wickman M, Farahmand BY, Persson PG, Pershagen G. Hospitalization for lower respiratory disease during 20 yrs among under 5 yr old children in Stockholm County: a population based survey. *Eur Respir J* 1989; 11: 366-370
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440-1446
- Noble V, Murray M, Webb M S C, Alexander J, Swarbrick A S, and Milner A D. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 1997 76: 315-319
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, and Kjellman B. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *Am. J. Respir. Crit.*

Care Med. 2000; 161: 1501-1507

34. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5
35. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2000; 3
36. Strobe GL, Stewart PW, Henderson FW, Ivins SS, Stedman HC, Henry MN. Lung function in school-age children who had mild lower respiratory illness in early childhood. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 655-62
37. Voter KZ, Henry MM, Stewart PW, Henderson FW. Lower respiratory illness in early childhood and lung function and bronchial reactivity in adolescent males. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 302-07
38. Dezateux C, Stocks J, Wade A. M, Dundas I, Fletcher M E. Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing and maternal smoking. *Thorax* 2001; 56: 680-686.
39. Hoo A-F, Henschen M, Dezateux C, Costeloe K, and Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:700-705.
40. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher M.E. Impaired airway function and wheezing in infancy. The influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:403-410.
41. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8
42. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, and Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319:1112-1117.
43. Khoshoo V, Ross G, Edell D. Effect of interventions during acute respiratory syncytial virus bronchiolitis on subsequent long term respiratory morbidity. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21: 468-72
44. Farnig KT, Wu KG, Lee YS, Lin YH, Hwang BT. Comparison of clinical characteristics of adenovirus and non-adenovirus pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 37-41
45. Hayashi S. Latent adenovirus infection in COPD. *Chest* 2002; 121: 183S-187S
46. Ogawa E, Elliott WM, Hughes F, Eichholtz TJ, Hogg JC, Hayashi S. Latent adenoviral infection induces production of growth factor relevant to airway remodelling in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L189-97
47. Von Mutius E. Paediatric origins of adult lung disease. *Thorax* 2001; 56: 153 - 57
48. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-72
49. Howard TD,Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, Meyers DA, Postma DS, and Bleeker ER. Identification and Association of Polymorphisms in the Interleukin-13 Gene with Asthma and Atopy in a Dutch Population. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001;25: 377-384
50. Kramer U, Behrendt H, Dolger R, Ranft U, Ring J, Willer H, Schlipkötter HW. Airway diseases and allergies in East and West German children during the first 5 years after reunification: time trends and the impact of sulphur dioxide and total suspended particles. *Internat J Epidemiol* 1999; 28: 865-73;
51. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001; 2: 129-32
52. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Scheuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E, and the ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and the development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-33;
53. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412-7;
54. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggerman B, Sommerfeld C, Wahn U, and the Multicenter Allergy Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 709-14
55. Bager P, Westgaard T, Rostgaard K, Hjalgrim H, Melbye M. Age at childhood infections and risk of atopy. *Thorax* 2002; 57: 379-82
56. Kerstjens HAM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820-7
57. Johansson AK, Hermansson G, Ludvigsson J. How should parents protect their children from environmental tobacco-smoke exposure in the home? *Pediatrics* 2004; 113: e 291 – e 295
58. Johansson AK, Halling A, Hermansson G. Indoor and outdoors smoking. Impact on children's health. *The European Journal of Public Health.* 2003; 13: 61-6
59. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, Olinsky A. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 14-20
60. Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004; 59: 295-302
61. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkeiteig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 89-95
62. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-6
63. Bárbara C. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Patogenia e fisiopatologia. In Marques Gomes MJ, Sotto-Mayor R (ed). *Tratado de Pneumologia. Permanyer Portugal.* Lisboa. 2003: 858-64
64. OMS: An international treaty for tobacco control 12 August 2003 <http://www.who.int/features/2003/08/en/>
65. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor R, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22
66. Sherrill DL, Martinez FD; Lebowitz MD, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Stanton WR, Silva PA; Sears MR. Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand Children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1136-41