

Reflexão sobre riscos, asma e tabagismo

Reflection on risk factors, ashtma and tobacco smoke exposure

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (3): 219-236

Mário Morais de Almeida, Susana Marinho, Ângela Gaspar, Susana Piedade, Ana Romeira, José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

*Definição de **factor de risco** (segundo Fletcher e colaboradores. Clinical Epidemiology. 3rd. Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996): atributo individual, ou uma determinada **exposição**, que está **positiva** ou negativamente associada com a ocorrência de uma **doença**, servindo para... prever a doença, ... determinar a etiologia da doença, ... diagnosticar a doença ou para ... **prevenir** a doença.*

RESUMO

O impacto da asma brônquica nas últimas décadas, nomeadamente em idade pediátrica, associando prevalências significativas a uma tendência, gravidade e custos crescentes, tem levado a que se efectuem múltiplos estudos para esclarecer causas, avaliando riscos, permitindo a elaboração de programas de prevenção. Estudos epidemiológicos bem desenhados, aplicados a amostras populacionais significativas, permitem identificar determinantes independentes da asma, viabilizando a actuação. Se muito se tem avançado no conhecimento das bases fisiopatológicas da doença alérgica, é com alguma preocupação que sentimos que a comunidade médica, mesmo a especializada, não sente as evidências epidemiológicas como aplicáveis à sua população de asmáticos. "Precisamos de mais estudos", é declaração comum. Com este trabalho, centrado em três rastreios efectuados com a coordenação dos autores, pretendemos demonstrar que existem factores preveníveis, moduláveis, que podem permitir reduzir a morbilidade da doença asmática. Entre estes, o tabagismo passivo assume uma relevância ímpar, por ser o principal factor de risco para a gravidade da asma pediátrica em Portugal.

Palavras-chave: Asma, exposição, factores de risco, prevenção, tabagismo.

ABSTRACT

The impact of asthma over the last decades, especially in children, associating significant prevalences to a growing tendency, severity and health cost, has led to multiple studies designed to investigate causes and to evaluate risks, allowing the design of prevention programs. Well designed epidemiologic studies, applied to significant population-based samples, allow us to identify independent risk factors for asthma, leading to the implementation of preventive measures. Although a wealth of knowledge on the physiopathological bases of allergic diseases has been collected over the recent years, it is with some concern that we feel that the medical community, even the specialists, doesn't consider the epidemiological evidences applicable to their population of asthmatic patients. "We need more studies", is a common statement. With this study, centred in three screening studies performed under the coordination of the authors, we aim to demonstrate that there are preventable, changeable factors, which may allow us to reduce the morbidity of asthma. Among these, tobacco smoke exposure has a major relevance, since it is the main risk factor for severity of paediatric asthma in Portugal.

Key-words: Asthma, exposure, risk factors, prevention, tobacco smoke.

INTRODUÇÃO

O impacto da asma brônquica em idade pediátrica, associando prevalências significativas a uma tendência crescente verificada nas últimas décadas, tem levado a que se formulem várias teorias explicativas para esclarecer causas e elaborar programas de prevenção, até porque os custos, directos e indirectos, são muito significativos.¹

Na actualidade, estima-se uma prevalência da asma brônquica infantil superior a 10%, dependendo de variáveis como a população estudada, o critério de diagnóstico e o local de realização do rastreio epidemiológico.^{2,3} Evidências do estudo de âmbito mundial ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) demonstram que a prevalência da asma brônquica em idade escolar varia de menos de 2% até 33%; as prevalências mais elevadas são encontradas no Reino Unido, Nova Zelândia e Austrália, e as mais baixas na Europa Oriental, China e Indonésia.² Em estudo epidemiológico realizado pelo Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia – Estudo PAC (*Portu-*

guese Study of Allergic Diseases in Childhood) – em regiões de língua portuguesa encontraram-se prevalências de asma activa (sintomas no último ano) em idade escolar de 14,6%, 8% e 1,3%, respectivamente na Ilha da Madeira (Portugal, Europa), Cabo Verde (África) e Macau (China, Ásia).³

A asma é uma doença multifactorial, dependendo de uma interacção entre complexos factores genéticos e ambientais.¹ O aumento na prevalência e morbilidade da asma na criança não poderá ser explicado apenas por factores genéticos, realçando o papel dos factores ambientais e do estilo de vida da sociedade Ocidental,⁴ entre os quais se salienta um factor potencialmente prevenível, com frequência não valorizado: a exposição tabágica ambiental.^{1,4}

Na procura de factores de risco da doença asmática, atitude fulcral na prática clínica, é importante ter em conta que será diferente avaliar factores de risco para aparecimento da doença, factores de risco para persistência dos sintomas ou de prognóstico ou factores de risco para gravidade da doença, sendo particularmente importantes estes últimos, em especial quando são preveníveis.

OBJECTIVOS

Baseado nos pressupostos anteriores, para melhor conhecimento da população nacional, direccionado para o esclarecimento da gravidade da doença asmática, coordenámos na região de Lisboa, durante os últimos doze anos, três estudos: o primeiro incluiu uma amostra randomizada da população geral pediátrica, para estudar condicionantes da doença, incluindo a sua gravidade (A); o segundo visou avaliar factores de prognóstico e de gravidade para asma activa em idade escolar (B) e, um terceiro, visando avaliar factores de gravidade da asma brônquica infantil, estudando crianças sujeitas a internamento e um grupo-controlo de asmáticos seguido em ambulatório (C).

METODOLOGIA

Os estudos que permitiram recolher as amostras populacionais ou de casuística que foram incluídas na presente análise, detalhando as metodologias normalizadas a que se recorreu, incluindo os modelos estatísticos aplicados, foram alvo de publicações anteriores,⁵⁻⁷ pelo que serão apenas sumariamente referidos no capítulo seguinte a propósito de cada um dos protocolos de investigação, analisando-se pela primeira vez, de um modo integrado e sistemático, os factores de risco para a gravidade da asma em idade pediátrica.

Análise estatística

Foi efectuada uma análise descritiva incluindo todas as variáveis através da utilização de tabelas de frequência e de medianas conforme aplicável. Comparações sobre a distribuição das variáveis de acordo com os sintomas referidos, foram efectuadas através da utilização do teste de Mann-Whitney. Valores considerados significativos foram aceites quando p foi inferior a 0,05. Posteriormente, modelos de regressão logística univariada foram ajustados, permitindo identificar as variáveis a incluir nos modelos de regressão múltipla; estas decisões basearam-se nos re-

sultados dos testes de probabilidade. Os modelos de regressão múltipla foram construídos através de uma abordagem passo-a-passo, com selecção progressiva, considerando um valor de p para inclusão de 0,05. Finalmente, os modelos permitiram determinar *Odds ratios* (OR) ajustados para cada variável, o respectivo intervalo de confiança a 95% e o valor de p do teste Wald (que avalia individualmente se o OR de cada variável difere significativamente de 1). O ajustamento de qualidade dos modelos foi feito através do teste de qui-quadrado de Pearson e do teste de Hosmer e Lemeshow. A análise foi efectuada usando a aplicação estatística Stata versão 7.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

RESULTADOS

A – Factores de risco em estudo epidemiológico populacional – ISAAC fase II

As extrapolações de taxas de outros países e populações, se importantes e enriquecedoras, não nos devem dispensar de conhecer detalhadamente a nossa realidade. Ao usar instrumentos e metodologias validadas de amplo uso internacional, conseguimos comparar resultados e, assim, compreender diferenças e identificar riscos. É esta a principal riqueza da colaboração em estudos de âmbito mundial, como no ISAAC, de que Lisboa foi o centro seleccionado para a aplicação da sua fase II, visando o estudo de factores de risco para o diagnóstico e gravidade da doença asmática. A colaboração da equipa do Programa de Educação para a Saúde, do Ministério da Educação, dos conselhos directivos e dos professores envolvidos, revelaram-se factores essenciais para o êxito do projecto.

Durante o ano lectivo 2000/2001, foram aplicados inquéritos normalizados de auto-preenchimento (mais de 100 questões) aos pais de uma amostra randomizada de 1045 crianças com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos, média de 9,8 anos (*ratio* M/F = 1), de 40 escolas, residentes na área da Grande Lisboa, tendo a análise das respostas permitido encontrar as prevalências de doença

alérgica discriminadas no Quadro 1 (diagnóstico cumulativo = durante a vida; diagnóstico actual ou asma activa = = sintomas no último ano).

Quadro 1. ISAAC fase II: Lisboa. Prevalência de doença alérgica (%)

	Asma	Rinite	Eczema
Diagnóstico cumulativo	37,6	36,5	22,9
Diagnóstico actual	15,7	30,7	17,4

Em 12,4% das crianças, o diagnóstico de asma tinha sido colocado por um clínico e 7,0% dos casos de asma referia pelo menos um internamento no último ano; 41,9% das crianças referiam clínica de pelo menos uma doença alérgica (asma e/ou rinite e/ou eczema). As crianças do sexo masculino apresentaram com maior frequência o diagnóstico de asma e de rinite e de pelo menos uma doença alérgica (cumulativo e no último ano – $p < 0,03$), não se encontrando diferenças quanto ao sexo no diagnóstico de eczema, ou das queixas de asma induzida pelo esforço. Assim, é de salientar que nas crianças deste grupo etário, residentes na região de Lisboa, uma percentagem muito expressiva encontra-se afectada por doenças alérgicas em actividade, certamente interferindo com as suas actividades quotidianas.

Amostras de asmáticos incluídos em consultas de referência identificam uma gravidade superior à encontrada na população geral, o que poderá condicionar os resultados na avaliação de factores de risco. Como referido, nesta fase do estudo ISAAC identificou-se uma prevalência de asma activa (“sintomas no último ano”) de 15,7%; a maioria destas crianças (cerca de 70%) tinha asma ligeira, referindo cerca de 20% asma moderada e menos de 10% asma grave. A avaliação de factores de risco relacionados com a expressão de asma activa, através das respostas dos inquéritos, foi abordada por uma exaustiva lista de factores identificados e descritos na literatura. A análise inicial dos resultados (modelo de regressão simples) permitiu excluir como factores de risco para o diagnóstico de asma

($p > 0,05$): a prematuridade, o peso ao nascer, o aleitamento materno, a posição na fratria, a frequência de berçário ou infantário, as vacinações anti-infecciosas e doenças infecciosas anteriores, o combustível utilizado na climatização da habitação, sinais directos de humidade na habitação, bem como a localização da mesma (rural, suburbana ou urbana).

Apenas foram identificados como factores de risco independentes para a expressão de asma (modelo estatístico de regressão logística múltipla) os atributos discriminados nos Quadros 2 (diagnóstico cumulativo de asma) e 3 (asma activa).

No entanto, também através da aplicação do modelo de regressão múltipla, quando se correlacionaram os dados referentes aos asmáticos com queixas mais graves (mais de 4 crises graves no último ano), o tabagismo passivo, relacionado com os hábitos maternos no último ano, assumiu-se como um factor de risco significativo (Quadro 4), isto é, permitindo então que sejam reconhecidos factores de risco para o diagnóstico de asma (cumulativo ou actual) e outros para a sua gravidade. Medidas de controlo de

Quadro 2. Factores de risco para asma (diagnóstico cumulativo) em idade escolar (modelo de regressão logística múltipla) – dados não publicados

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
História pessoal de rinite alérgica	4,3 (3,2-5,8)	<0,001
Contacto regular com gato (semanal) no 1.º ano vida	2,3 (1,4-3,8)	0,004
Asma materna	1,9 (1,1-3,3)	0,017
Rinite materna	1,7 (1,1-2,5)	0,011
História pessoal de eczema atópico	1,6 (1,2-2,3)	0,006
Sexo masculino	1,6 (1,2-2,1)	0,002
Mãe fumadora no 1.º ano vida	1,4 (1,0-2,0)	0,042
Frequência de infantário antes dos 12 meses idade	1,4 (1,0-1,9)	0,043

Quadro 3. Factores de risco para asma activa em idade escolar (modelo de regressão logística múltipla) – dados não publicados

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
História pessoal de rinite alérgica	7,5 (5,1-11,0)	<0,001
História pessoal de eczema atópico	1,9 (1,2-2,8)	0,004

Quadro 4. Factores de risco para a gravidade da asma activa (modelo de regressão logística múltipla) – dados não publicados

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
Mãe fuma actualmente	2,0 (1,0-3,9)	0,04

algumas exposições particulares (ex.: tabagismo) podem ter impacto não só sobre esta doença (gravidade) como em várias outras situações, como será posteriormente ainda mais evidenciado e discutido (infecções respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crónica, doenças cardiovasculares, neoplasias,...).

B – Factores de prognóstico e de gravidade da asma pré-escolar

A sibilância recorrente é uma entidade clínica prevalente nos primeiros anos de vida,⁸ complexa e heterogénea do ponto de vista da história natural e do prognóstico. Estudos prospectivos internacionais têm identificado factores de risco com valor prognóstico para a persistência dos sintomas respiratórios após os primeiros anos de vida, como: história familiar de doenças alérgicas e, mais concretamente, asma,⁹⁻¹² história pessoal de rinite alérgica e/ou eczema atópico,^{8,11,13,14} IgE total sérica elevada,^{8,15} sensibilização alérgica a aeroalergénios^{12-14,16,17} e a proteínas de ovo,^{12,16,18} sexo masculino,^{8,9,12,14} início dos sintomas na segunda infância^{16,19} e exposição ambiental a fumo de tabaco.^{8,9,12} O conhecimento de significativas variações, conforme a população estudada,

obriga à execução de estudos prospectivos nacionais, fundamentais para identificar factores de risco, permitindo desenhar protocolos de actuação.

Assim, foi iniciado em 1993 um estudo prospectivo incluindo uma *coorte* de 308 crianças com idade inferior a 6 anos, com diagnóstico clínico de sibilância recorrente. Foi aplicado um questionário clínico normalizado, realizados testes cutâneos por *prick* para aeroalergénios comuns e alergénios alimentares, e efectuado o doseamento sérico de IgE total. Em 1996 procedeu-se a uma primeira reavaliação sistemática destas crianças.⁶ Oito anos após o início do estudo, foi efectuada nova reavaliação, possível em 81% das crianças (n=249), com uma média etária de 11,1 anos e *ratio* M/F de 1,7, com repetição dos testes cutâneos e realização de avaliação funcional respiratória.⁶ Mantinham-se sintomáticas 61% das crianças reavaliadas. Pela realização de análise de regressão logística múltipla foram identificados como factores de risco significativos e independentes para persistência de sintomas, ou seja, para asma activa em idade escolar (Quadro 5): história pessoal de outra doença alérgica, rinite alérgica e/ou eczema atópico, história familiar de asma parental (paterna e materna), evidência de sensibilização alérgica, particularmente a áca-

Quadro 5. Factores de risco para asma activa em idade escolar (modelo de regressão logística múltipla)

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
História pessoal de rinite alérgica	15,8 (6,1-40,8)	<0,001
Asma paterna	7,2 (1,7-29,7)	0,007
História pessoal de eczema atópico	5,9 (2,2-15,7)	<0,001
Asma materna	5,4 (1,7-17,1)	0,004
Sensibilização alérgica	3,4 (1,2-10,4)	0,03
Início de sintomas \geq 2 anos de idade	2,1 (1,1-4,8)	0,04
Frequência de infantário antes dos 12 meses de idade	0,4 (0,2-0,9)	0,04

ros do pó, e início mais tardio dos sintomas, na segunda infância. A frequência precoce de infantário, antes dos 12 meses de idade, foi identificada como factor protector. Salienta-se que num número significativo de crianças os sintomas clínicos precederam em muitos anos a sensibilização alérgica, realçando a importância da instituição precoce de medidas de controlo ambiental rigorosas.

Os resultados deste trabalho permitiram uma melhor caracterização desta população, possibilitando a identificação de dois grupos de crianças sibilantes, com uma mesma apresentação clínica mas com evolução distinta (sibilância transitória limitada aos primeiros anos de vida e sibilância persistente), relacionada com a existência e influência de diferentes factores de risco, com implicações na prática clínica. A instituição de medidas terapêuticas adequadas prevenirá assim, por um lado, o aparecimento de sequelas pulmonares e a própria morbilidade da asma não controlada e, por outro lado, a instituição de medidas terapêuticas desnecessárias no grupo de melhor prognóstico.

O estudo dos factores de risco para a gravidade de asma no último ano permitiu identificar os hábitos tabágicos actuais da mãe como o único factor de risco independente para a ocorrência de asma mais grave, quantificada por mais de 4 exacerbações graves no último ano (Quadro 6).

Quadro 6. Factores de risco para a gravidade da asma activa (modelo de regressão logística múltipla) – dados não publicados

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
Mãe fuma actualmente	2,4 (1,2-4,7)	0,016

C – Factores de gravidade da asma na infância – internamento hospitalar

A asma brônquica associa-se a apreciáveis taxas de morbilidade, traduzindo-se por um número crescente de recursos ao serviço de urgência e internamentos hospitalares, representando a principal causa de internamento em crianças com doença crónica. São poucos os estudos que

analisam factores de risco para internamento hospitalar por asma. A maioria dos trabalhos reporta-se apenas a dados demográficos, tais como idade, sexo e raça, sendo raros, nomeadamente em idade pediátrica, os estudos que avaliem o peso de outros factores genéticos e ambientais como condicionantes do risco de internamento. Os factores de risco para hospitalização da criança asmática que têm sido identificados são: idade inferior a 4 anos,^{21,22} sexo masculino,^{22,23} raça negra,^{21,24} meio sócio económico-cultural desfavorecido,²⁴ ausência de cuidados médicos diferenciados,²⁵ início precoce dos sintomas,²³ ocorrência de hospitalizações anteriores por asma,^{22,26} tabagismo passivo^{27,28} e sensibilização a alérgenos do interior dos edifícios.^{23,29,30}

Durante um período de dois anos (1995/96) foram estudadas todas as crianças internadas por asma brônquica agudizada no Hospital de Dona Estefânia, por má resposta à terapêutica instituída no serviço de urgência segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma*.¹ Foram incluídas 124 crianças, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 10 anos, com uma média de idade de 4,1 ($\pm 3,2$) anos e uma relação sexo masculino/feminino de 1,3/1. Os dados obtidos foram correlacionados com os de uma amostra, de igual dimensão, de crianças asmáticas observadas em consulta no mesmo período, emparelhadas por idade, sexo e meio socioeconómico-cultural. A todas as crianças foi aplicado um questionário normalizado, avaliando entre outros os hábitos tabágicos das famílias das crianças, e testes cutâneos por *prick*. A importância relativa das várias características estudadas como factores de risco para internamento foi avaliada por um modelo de regressão logística múltipla (Quadro 7).

O tabagismo passivo foi identificado como factor de gravidade da asma na criança (Quadro 7), ocorrendo em 80% das famílias das crianças internadas, comparativamente a 46% das famílias das crianças observadas na consulta. O pai foi o principal responsável pela exposição tabágica, salientando-se no entanto o número elevado (35%) de mães fumadoras no grupo das crianças hospitalizadas. Comparando estes resultados com os dados disponíveis sobre a prevalência de tabagismo em Portugal (Inquérito Nacional

de Saúde 1995/96, DEPS),³¹ constatámos que os pais das crianças asmáticas internadas e as mães das crianças asmáticas estudadas em ambas as populações (internamento e consulta) tinham hábitos tabágicos superiores aos da população geral do mesmo grupo etário. A aplicação do modelo de regressão logística permitiu demonstrar a influência independente da exposição tabágica como factor de risco para o internamento na criança asmática (Quadro 7). A existência de tabagismo passivo parental foi associada a um risco relativo ajustado de 6,6 para internamento hospitalar por asma em idade pediátrica.⁷

Quadro 7. Factores de risco para internamento na criança asmática (modelo de regressão logística múltipla)

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
História de internamento anterior	7,6 (1,5-39,6)	0,01
Tabagismo passivo	6,6 (2,5-17,8)	0,002
Sensibilização alérgica	3,9 (1,4 10,7)	0,009
Asma materna	3,6 (1,3-9,6)	0,01
História de internamento no último ano	3,2 (1,1-8,9)	0,02
Início dos sintomas antes do ano de idade	2,8 (1,0-7,9)	0,06
Frequência de infantário	0,4 (0,2-0,9)	0,04
Agregado familiar numeroso (≥ 5 habitantes)	0,3 (0,1-0,8)	0,01

DISCUSSÃO

A asma brônquica manifesta os primeiros sintomas habitualmente durante a infância, expressando o peso da hereditariedade, bem evidenciada nos modelos de regressão apresentados, bem como dos factores ambientais. A história natural mostra que o início em idade pediátrica da doença se relaciona com uma forte probabilidade de

manutenção da sintomatologia durante a idade adulta, apesar de serem de prever períodos assintomáticos de duração variável.¹ A coexistência e a relevância da identificação de antecedentes pessoais de outras doenças alérgicas – rinite e eczema atópico – condicionam uma muito maior probabilidade da ocorrência do diagnóstico de asma, tal como foi igualmente demonstrado nestes estudos, não sendo no entanto identificados como factores independentes para a gravidade da doença.

A influência dos factores ambientais exteriores – variáveis meteorológicas e de poluição –, apesar de abordagem difícil, quando se pretende estabelecer relações de causalidade com patologia alérgica, tem levado ao relato de estudos que não permitem responsabilizar estes agentes pelo início de queixas respiratórias, sendo indiscutível o seu papel no aparecimento ou agravamento de sintomas em indivíduos asmáticos.¹

Tal como foi demonstrado nos estudos em discussão, tem sido muito considerada a importância das condições ambientais interiores, quer relacionadas com exposição alérgica (particularmente ácaros, baratas e faneras de animais domésticos), quer com factores de poluição, de que o tabagismo activo e passivo será paradigma, no aumento da prevalência e gravidade da asma brônquica, com consequentes implicações a nível da morbidade e mortalidade da doença.¹

De entre as variáveis ambientais relacionadas com o aumento de prevalência da asma na criança, a sensibilização alérgica é habitualmente o factor de risco mais valorizado.^{1,32} No entanto, convém realçar que a concordância não é completa, isto é, se por um lado a maioria, não a totalidade, dos asmáticos se encontra sensibilizada a aeroalergénios comuns, por outro, uma grande percentagem de indivíduos sensibilizados não desenvolve asma.

Numa revisão de vários estudos prospectivos, randomizados, Platts-Mills³² concluiu que a sensibilização alérgica, nomeadamente a aeroalergénios comuns, se associa a um risco relativo acrescido da ordem de 3 a 18 para asma, em crianças e adultos jovens. De um modo geral, os autores parecem concordar que a exposição precoce a

alergénios de ácaros do pó é um importante factor de risco para desenvolvimento de sensibilização e asma, tal como na nossa população.

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento de prevalência e gravidade das doenças alérgicas das vias respiratórias, especialmente em países com estilo de vida Ocidental, sugerindo uma relação causa-efeito entre exposição a alergénios do interior dos edifícios, particularmente ácaros, sensibilização e asma. Pouco se sabe sobre o motivo que terá levado ao aumento de casos de alergia a ácaros; a habitação em casas pequenas, mal ventiladas, muito aquecidas e húmidas, parece estar relacionada com uma maior concentração e sensibilização a estes alergénios. Este pressuposto não tem sido confirmado por alguns autores,³³ pelo que, provavelmente, novos desafios ao sistema imunitário, aliviado da exposição a agentes infecciosos, poderão ter contribuído para esta situação, gerando a base da hipótese higiénica.

Tal como foi por nós identificado, em que a sensibilização alérgica, maioritariamente aos ácaros do pó, se revelou como factor de risco para internamento por asma (as crianças atópicas apresentavam um risco 3,9 vezes superior para hospitalização), a atopia é frequentemente sugerida como factor de risco para agudização da asma, sendo no entanto poucas as referências bibliográficas que o comprovam, particularmente em crianças.^{29,30}

Para além dos ácaros do pó, outros alergénios encontrados no interior dos edifícios têm sido responsabilizados por um aumento de prevalência e da própria gravidade da doença asmática, como se verifica com os alergénios da barata nos Estados Unidos da América ou com os alergénios dos animais de companhia na Suécia. Em estudo efectuado na Ilha da Madeira,³⁴ identificámos em crianças com asma moderada a grave, sensibilizadas a ácaros da família *Pyroglyphidae*, uma elevada prevalência de sensibilizações a ácaros da família não *Pyroglyphidae* (96%), classicamente denominados ácaros de armazenamento, bem como a alergénios de baratas (34%) e de animais de companhia (40%), com repercussão na gravidade da doença encontrada nesta região.

Os estudos que têm procurado relacionar a exposição a alergénios dos animais de companhia, gato e cão, e risco para doença alérgica, nomeadamente asma, têm revelado resultados algo controversos.³⁵ Para as crianças mais velhas, a exposição no domicílio a animais de companhia parece aumentar o risco de sensibilização e de expressão de asma. Para as crianças asmáticas sensibilizadas, a exposição a elevadas concentrações destes alergénios aumenta a morbidade da asma. Os resultados são contraditórios quanto aos riscos inerentes à exposição precoce, nos primeiros anos de vida.³⁵ Vários autores têm preconizado que a exposição no domicílio a estes animais nos primeiros dois anos de vida aumenta o risco de atopia e asma, recomendando a sua evicção nas medidas de prevenção primária.^{36,37} No entanto, alguns estudos prospectivos têm demonstrado que esta exposição precoce teria pelo contrário um efeito protector.^{38,39} Ownby *et al*³⁹ estudando uma *coorte* de 835 recém-nascidos, residentes em Detroit, concluíram que a exposição precoce no primeiro ano de vida a elevadas concentrações destes alergénios, o correspondente a ter em casa 2 ou mais animais de companhia, gatos ou cães, diminuiu significativamente o risco de atopia aos 6-7 anos de idade, com um risco relativo ajustado de 0,2. Remes *et al*,³⁸ no âmbito do estudo prospectivo de Tucson (*Tucson Children's Respiratory Study*), concluíram que a exposição a um animal de companhia, neste caso o cão, desde o nascimento, era um factor protector para a expressão de asma, na avaliação efectuada aos 13 anos de idade, com um risco relativo ajustado de 0,5, mas apenas para as crianças sem história parental de asma.

Nos estudos apresentados, não identificámos a exposição a animais de companhia como factor de gravidade para asma, embora também não tenham sido identificados como factor de protecção para o diagnóstico desta doença, sendo a exposição ao gato no primeiro ano de vida um factor de risco significativo para o diagnóstico cumulativo de asma (ISAAC fase II).

De um modo consensual, a atopia é associada a um pior prognóstico da asma brônquica infantil, ou seja, à

persistência de sintomatologia após os primeiros anos de vida. Em países de temperatura moderada e humidade relativa elevada, como o nosso, os ácaros do pó são os alérgenos *major* implicados. No estudo prospectivo efectuado,⁶ englobando crianças com sibilância recorrente em idade pré-escolar, a existência de sensibilização alérgica, maioritariamente aos ácaros do pó, revelou-se um factor de risco significativo e independente para asma activa em idade escolar, com um risco relativo ajustado de 3,4.

Assim, a sensibilização a aeroalérgenos é um factor que favorece a manutenção da sintomatologia, embora muitas agudizações possam ser desencadeadas por infecções virais, tal como é defendido por Wilson *et al.*¹⁷ A sibilância recorrente nos primeiros anos de vida teria um melhor prognóstico se não associada a sensibilização alérgica. O contrário, no entanto, também já foi demonstrado, ou seja, a clínica preceder em anos a sensibilização. Este pressuposto foi confirmado no nosso estudo prospectivo.

O papel das infecções respiratórias virais, muito frequentes nos primeiros anos de vida como factor de risco para asma na criança, é complexo. É um dado adquirido que as infecções víricas são um dos principais factores de exacerbação da asma brônquica na criança; o vírus sincicial respiratório (VSR) é o mais frequentemente implicado abaixo dos dois anos de idade; acima dos três anos é comum a sibilância desencadeada pelo rinovírus.⁴⁰ Pelo contrário, em relação a um eventual papel dos vírus, particularmente nos primeiros anos de vida, como factor de risco para a expressão da doença, as opiniões são contraditórias. Alguns autores têm sugerido que estas infecções, particularmente o VSR,⁴¹ predispoem para um subsequente aparecimento de asma. Outros, pelo contrário, defendem um efeito protector relativamente ao desenvolvimento de atopia e asma.⁴² No estudo em crianças internadas, bem como no estudo de factores de prognóstico, a entrada precoce para o infantário, favorecedora de infecções mais frequentes, foi identificado como factor de protecção (0,4), embo-

ra tivesse sido identificado com favorecedor de sibilância precoce no estudo ISAAC fase II (1,4).

A prevenção da infecção, pretendida nas sociedades “evoluídas”, teria como reverso um atraso de maturação pós-natal do sistema imunitário, prolongando o período de maior risco para a sensibilização atópica primária. A estimulação microbiana a nível do tubo digestivo teria um papel fundamental na maturação imunitária. Mais uma vez, na selecção de clones Th1/Th2 estaria alguma da explicação imunopatológica. Mais dados serão necessários para esclarecer os factores que determinarão quais as crianças que continuarão com queixas após infecções respiratórias precoces, parecendo no entanto que, só por si, o seu papel será pouco importante.

A relação entre poluentes inalados e doença respiratória tem sido alvo de várias investigações. A poluição atmosférica tem sido identificada como factor de risco para a expressão das doenças alérgicas, nomeadamente relacionando-se com a sua gravidade e, por vezes, inclusive, com surtos epidémicos de sintomas.⁴³ Se até à data permanece duvidoso se este factor de risco poderá estar subjacente ao aparecimento de asma, é indiscutível a associação estabelecida com o desencadear de sintomas em doentes asmáticos, com a importância acrescida de ser um fenómeno prevenível.

As crianças são também consideradas um grupo de maior susceptibilidade, nomeadamente pelas diferenças no calibre das vias aéreas e na maturidade do sistema de defesa respiratório, com diminuição da capacidade de *clearance* das partículas inaladas e consequente risco acrescido de desencadear a resposta inflamatória.⁴⁴ É ainda de referir a introdução de conceitos ligados à influência da genética (cromossomas 3 e 5) na resposta individual à exposição a poluentes, nomeadamente ao fumo de tabaco.^{45,46}

O controlo da poluição passa pela instituição de medidas de prevenção primária, fundamentalmente regulamentadas pelos órgãos decisores centrais e locais, embora a nível individual algo também possa ser efectuado. Campanhas de educação podem contribuir para que cada cida-

dão possa intervir na inversão desta problemática; informação aos doentes pode limitar a morbidade das doenças. Numa situação particular em termos de risco, as crianças devem ser suficientemente activas e a prática de exercício físico deve ser promovida; é nossa obrigação que estas actividades sejam efectuadas em locais com boa qualidade de ar. A regulamentação do tráfego, o local de implantação das escolas, são alguns aspectos em que só uma Sociedade informada pode participar.

Se bem que deva ser considerado um poluente, representando nomeadamente o principal poluente do interior dos edifícios, o tabagismo, activo e passivo, pela sua importância bem documentada nos estudos agora em discussão, merece um tratamento individualizado. Quando pensamos em asma em idade pediátrica, interessa particularmente o tabagismo passivo.⁴⁷

Efeitos do tabagismo passivo na criança

A exposição ao fumo do tabaco representa o principal poluente do interior dos edifícios. Entende-se por exposição tabágica ambiental ou tabagismo passivo a exposição involuntária dos não-fumadores aos produtos de combustão do tabaco de outros. São produzidos pelo fumo do tabaco mais de 4000 compostos diferentes distribuídos pela fase gasosa e pela fase de partículas. A fase gasosa é constituída sobretudo por monóxido de carbono e a fase de partículas contém nicotina e alcatrão, entre outras substâncias irritantes e carcinogéneas. O tabagismo passivo compreende a exposição ao fumo proveniente da corrente lateral ou secundária, ou seja, o fumo que sai da extremidade do cigarro aceso, e da corrente principal ou primária, ou seja, o fumo inalado pelo fumador e depois exalado para o ar ambiente. O fumo da corrente lateral é o mais agressivo, pois contém concentrações mais altas dos constituintes da fase gasosa, irritantes e carcinogéneos, e constitui a principal causa da exposição tabágica ambiental.⁴⁸

O nível de exposição tabágica ambiental pode ser avaliado de várias formas, nomeadamente através de questionários, pela medição de cotinina, metabolito da nicotina,

no plasma, urina e saliva, e pela medição do monóxido de carbono no ar expirado.^{49,50} A salientar que a correlação entre a exposição avaliada por questionários e os níveis de cotinina, marcador mais usado, encontrada em alguns estudos, sobretudo de adultos, foi fraca; no entanto, estudos de exposição na infância mostraram uma boa correlação.⁴⁹

As consequências nocivas para a saúde da exposição passiva ao fumo do tabaco têm sido largamente objecto de investigação, principalmente na última década. As crianças são particularmente susceptíveis a esta exposição, responsável por elevada morbidade sobretudo a nível do aparelho respiratório. O menor calibre das vias aéreas e a imaturidade do sistema imune, menos protector, na infância, associados a factores inerentes à condição de criança, tais como a impossibilidade de a criança pequena expressar as suas queixas, as queixas da criança quando mais crescida serem frequentemente ignoradas pelos pais e a dependência da criança com consequente incapacidade de se poder ausentar por meios próprios do ambiente com fumo, são sem dúvida factores com implicações nesta maior susceptibilidade.

A maior exposição ao fumo passivo ocorre durante a gestação, no recém-nascido e durante a primeira infância, altura em que nomeadamente tem efeitos mais prejudiciais no aparelho respiratório. Os principais responsáveis pela exposição tabágica na criança são os pais. As crianças estão expostas ao fumo do tabaco se a mãe é fumadora activa ou passiva durante a gravidez, ou se a criança vive com fumadores e está exposta a fumo passivo. Um vasto estudo populacional efectuado nos Estados Unidos da América, o NHANES III (*Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey*), efectuado de 1988 a 1994 e incluindo 11 728 crianças com menos de 12 anos, mostrou que 38% viviam com pelo menos um fumador e 23% tinham sido expostas a tabagismo durante a gestação, tendo 19% a associação de ambos os factores, exposição gestacional e actual.⁵¹

São inúmeros os efeitos da exposição tabágica na criança, alguns dos quais estão actualmente bem documenta-

dos (Quadro 8). Foi demonstrado que as crianças sujeitas a exposição tabágica no domicílio têm um risco acrescido de: doença neonatal, sendo factor de risco para a síndrome da morte súbita infantil; doença do ouvido médio, incluindo otite média aguda e efusão persistente do ouvido médio; doença respiratória aguda e crónica, incluindo aumento de sintomas respiratórios, como tosse, sibilância e infecções respiratórias, aumento da hiperreactividade brônquica e redução da função pulmonar, sendo factor de risco para novos casos de asma e exacerbação dos sintomas de asma quando esta já existe.⁵¹⁻⁵⁵

O tabagismo materno tem um papel preponderante, sendo de importância crucial particularmente durante a gestação e no período pós-natal, devido ao maior tempo de permanência da mãe em casa e com a criança nos seus primeiros meses de vida. Vários estudos demonstraram que a exposição do feto ao fumo do tabaco durante a gestação pode provocar atraso de crescimento uterino e baixo peso à nascença, maior frequência de abortos espontâneos, atraso no desenvolvimento pulmonar, prematuridade, alterações da função imune do feto e decréscimo da função respiratória do lactente.⁵⁶⁻⁵⁹

Alguns autores têm também avaliado o efeito do fumo do tabaco na resposta alérgica, concluindo de um possível efeito imunomodulador, com aumento do risco para sensibilização alérgica. O fumo do tabaco tem sido associado a um aumento na produção de IgE, condicionando aumento da IgE no cordão umbilical⁶⁰ e aumento da IgE total sérica em filhos de mães fumadoras, bem como eosinofilia e maior prevalência de atopia documentada pela realização de testes cutâneos por *prick*.⁶¹⁻⁶⁴ Recentemente, Noakes *et al* incluindo em estudo 57 grávidas, 17 fumadoras e 40 não-fumadoras, demonstraram que a exposição ao fumo do tabaco *in utero* tem um efeito modulador da função imune fetal, aumentando a resposta neonatal de citocinas de perfil Th2 a antígenos.⁵⁸ Este grupo australiano avaliou a resposta em termos de produção de citocinas a dois estímulos alérgicos, ácaros do pó e ovalbumina, demonstrando pela colheita de células do cordão umbilical que nos fetos de mães fumadoras ocorre um

aumento estatisticamente significativo na produção de citocinas de perfil Th2, particularmente IL-13. Este estudo veio documentar que o tabagismo durante a gravidez tem não só um efeito nocivo iniciado *in utero* em termos do desenvolvimento pulmonar, mas é também capaz de induzir alterações na função imune do feto.⁵⁸

Quadro 8. Efeitos nocivos do tabagismo passivo na criança

Prematuridade
Baixo peso à nascença
Síndrome da morte súbita infantil
Aumento de infecções respiratórias / otorrinolaringológicas:
Otite média aguda
Sinusopatia
Bronquite / pneumonia
Aumento da sibilância na primeira infância
Diminuição da função respiratória do lactente e da criança
Aumento da hiperreactividade das vias aéreas
Aumento do risco para sensibilização alérgica
Aumento do risco para asma

Tabagismo passivo e risco para asma na criança

Uma meta-análise de vários estudos em que foi avaliado o risco de desenvolver asma em crianças em idade escolar expostas a exposição tabágica constatou a existência de relação entre tabagismo dos pais e prevalência aumentada de asma. O tabagismo materno revelou uma maior influência, e o risco foi superior quando ambos os progenitores fumavam.⁵³

No âmbito do referido estudo PAC, visando comparar prevalências de asma em diferentes territórios de expressão portuguesa, foram estudadas amostras randomizadas de crianças em idade escolar, estudadas com a mesma metodologia na Ilha da Madeira e em Macau; encontrou-se relação entre a prevalência de asma e a exposição tabágica a que as crianças se encontravam sujeitas, nomeadamente por parte das mães. A prevalência de asma activa, 11 vezes superior na Ilha da Madeira, 14,6% para 1,3%, relacionou-se directamente com a prevalência de tabagismo materno, 20 vezes superior na Ilha da Madeira, 10% para 0,5%, com significado estatístico, sendo esta relação independente da atopia.³

Vários estudos têm demonstrado o papel preponderante do tabagismo materno face ao paterno na expressão da asma na criança.^{3,8,53,59,63,65,66} Para alguns autores, o tabagismo materno durante a gestação tem uma importância crucial. Gilliland *et al*, no âmbito do estudo CHS (*Southern California Children's Health Study*) efectuado na Califórnia, incluindo um total de 5762 crianças em idade escolar, das quais 39,5% com exposição cumulativa a fumo de tabaco, 22,4% com exposição actual e 18,8% com exposição intra-uterina, concluíram que a exposição *in utero* ao tabagismo, sem subsequente exposição pós-natal, estava associada a um risco de 2,3 para desenvolver asma.⁶⁶

Nestes estudos demonstrámos que o tabagismo parental afecta desfavoravelmente o curso da doença asmática, sendo elevada a prevalência de fumadores nos pais dos asmáticos quando comparado com as taxas da população em geral, e estes são frequentemente também asmáticos...

Os mecanismos pelos quais o tabagismo passivo está associado com um aumento do risco para asma na criança não estão ainda totalmente esclarecidos (Quadro 9). Um possível mecanismo será o efeito directo, irritativo, sobre a mucosa das vias aéreas, desencadeando alterações inflamatórias. Por outro lado, poderá aumentar o risco de sensibilização alérgica, pela acção sobre a mucosa, facilitando a penetração dos aeroalergénios e sobre estes, tornando-os mais alérgicos. O efeito imunomodulador da resposta imune, promovendo aumento de citocinas inflamatórias, nomeadamente por activação do factor de transcrição NF-κB,

Quadro 9. Tabagismo passivo e risco para asma: possíveis mecanismos.

Efeito directo:

- irritativo da mucosa brônquica
- citotóxico, com disfunção/morte de células epiteliais

Imunomodulação:

- aumento da permeabilidade ao antígeno
- aumento da alergenidade do antígeno (efeito sinérgico)
- activação de factores de transcrição (NF-κB)
- aumento da produção de citocinas inflamatórias
- infiltração das vias aéreas por células inflamatórias

podrá também ter um papel importante. O fumo do tabaco poderá ainda ter efeito nocivo no desenvolvimento pulmonar, provavelmente iniciado *in utero*.^{48,67}

Estudos prospectivos de *coorte*, avaliando crianças desde o nascimento, têm permitido confirmar estes dados. No estudo prospectivo de Tucson, nos EUA (*Tucson Children's Respiratory Study*), Martinez *et al* englobaram 1246 recém-nascidos. Na avaliação efectuada aos 6 anos de idade, a existência de tabagismo passivo nos primeiros anos de vida, nomeadamente materno, foi identificada como factor de risco independente para asma activa em idade escolar, com um risco relativo ajustado de 2,3.⁸ Neste estudo foi ainda demonstrado que a quantidade de cigarros fumados pela mãe é importante, sendo a prevalência de asma significativamente mais elevada nas crianças cujas mães fumavam mais de 10 cigarros por dia, durante a gravidez até aos 2 anos de idade da criança.⁴⁷

De igual modo, noutro importante estudo prospectivo, efectuado na Alemanha – MAS (*German Multicentre Allergy Study*)⁶³ – englobando 1314 recém-nascidos, o tabagismo materno foi também identificado como factor de risco para asma activa em idade escolar, na avaliação efectuada aos 7 anos de idade, com um risco relativo ajustado de 2,5. Neste estudo prospectivo, a existência de tabagismo materno durante a gravidez foi ainda identificada como factor de risco para sensibilização alérgica, com um risco relativo ajustado de 2,3.

Tabagismo passivo e gravidade da asma na criança

Na criança asmática, a exposição ao fumo passivo tem sido identificada como factor de risco para gravidade da doença. A exposição tabágica afecta a morbidade da asma de várias formas, nomeadamente agravamento dos sintomas, incluindo maior frequência e intensidade das crises, mais queixas no período intercrise, nomeadamente nocturnas e desencadeadas por esforços físicos, com interferência nas actividades diárias, diminuição da eficácia dos corticosteróides inalados, aumento da necessidade de medicação com broncodilatadores, diminuição da função

pulmonar, aumento da hiperreactividade brônquica, aumento do número de recursos ao serviço de urgência e de internamentos hospitalares (Quadro 10).^{7,27,28,49,55,65,68,69} A determinação dos níveis de cotinina urinária em crianças asmáticas expostas a fumo de tabaco confirma a relação entre exposição e morbidade da doença.^{49,69}

Embora vários trabalhos tenham estudado o tabagismo passivo como factor de morbidade da asma, escasseiam estudos efectuados em crianças internadas, relacionando a exposição tabágica com o risco de hospitalização, marcador por excelência da gravidade da doença. Azizi *et al*,²⁷ num trabalho efectuado em Kuala Lumpur (Malásia), englobando 158 crianças hospitalizadas, encontraram um risco relativo de 1,9 para o tabagismo passivo. Macarthur *et al*²⁸ identificaram o tabagismo passivo como risco para reinternamento hospitalar por asma. De igual modo, no estudo efectuado no Hospital de Dona Estefânia, incluindo 124 crianças internadas,⁷ o tabagismo passivo foi identificado como factor de risco independente para internamento hospitalar por asma, com um risco relativo ajustado de 6,6.

Com estes trabalhos, demonstrámos que a exposição tabágica se relacionou com uma duplicação da probabilidade da ocorrência de asma fortemente sintomática (estudos A e B), multiplicando por mais de seis a probabilidade da ocorrência de internamento por asma (estudo C) – é necessária mais evidência? Vamos continuar a tentar conhecer melhor as bases fisiopatológicas da inflamação asmática e o seu tratamento; mas não podemos ir também actuando, modulando riscos indiscutíveis?

Quadro 10. Efeitos nocivos do tabagismo passivo na criança asmática

Aumento dos sintomas respiratórios
Diminuição da função pulmonar
Diminuição da eficácia dos corticosteróides inalados
Aumento do uso de terapêutica broncodilatadora
Aumento do número de exacerbações de asma
Aumento do absentismo escolar
Aumento do número de recursos ao serviço de urgência
Aumento do internamento hospitalar por asma
Aumento do número de reinternamentos por asma

Tabagismo activo e asma na adolescência

Embora saia do âmbito em discussão, parece-nos importante ultrapassar fronteiras. Quando pensamos em asma em idade pediátrica, não devemos esquecer que o tabagismo activo constitui também e, cada vez mais, um importante problema de saúde na adolescência.

A prevalência de tabagismo activo em jovens asmáticos é elevada, com valores de 17% a 35%,^{70,71} sendo similar à população geral no mesmo grupo etário. A adolescência, com estilos de vida caracterizados por comportamentos de risco inerentes a esta fase de desenvolvimento, associados à negação da doença e, ainda, uma sociedade actual com famílias pouco estruturadas onde o jovem e a sua doença constituem mais um problema para o agregado familiar, são factores condicionantes. A necessidade de integração no grupo e, conseqüentemente, os hábitos tabágicos dos amigos na escola, parece ser a principal motivação.

O tabagismo activo irá condicionar a história natural da asma, com impacto no prognóstico da doença. O fumo do tabaco pode modificar a inflamação associada à asma, interferindo na evolução natural da doença asmática de várias formas (Figura): em termos clínicos, com aumento dos sintomas e instabilidade da doença; em termos funcionais respiratórios, com diminuição progressiva da função pulmonar e aumento da hiperreactividade brônquica; em termos terapêuticos, dificultando o controlo da doença, nomeadamente por indução de corticorresistência.^(48,71)

O fumo do tabaco condiciona várias alterações a nível das vias aéreas do doente asmático, que incluem: ciliotoxicidade, com conseqüente diminuição da *clearance* mucociliar; aumento da produção de muco, por hiperplasia das células caliciformes; lesão e morte de células epiteliais; infiltração por células inflamatórias, predominantemente neutrófilos. A inflamação observada nas vias aéreas de doentes asmáticos fumadores é uma inflamação não-eosinofílica, predominantemente neutrofílica.⁷² A perda da normal função de *clearance* do epitélio pelo efeito ciliotóxico de vários constituintes do fumo do tabaco, com conseqüente retenção de muco e toxinas, leva a um aumento da predisposição para infecções respiratórias, factor desen-

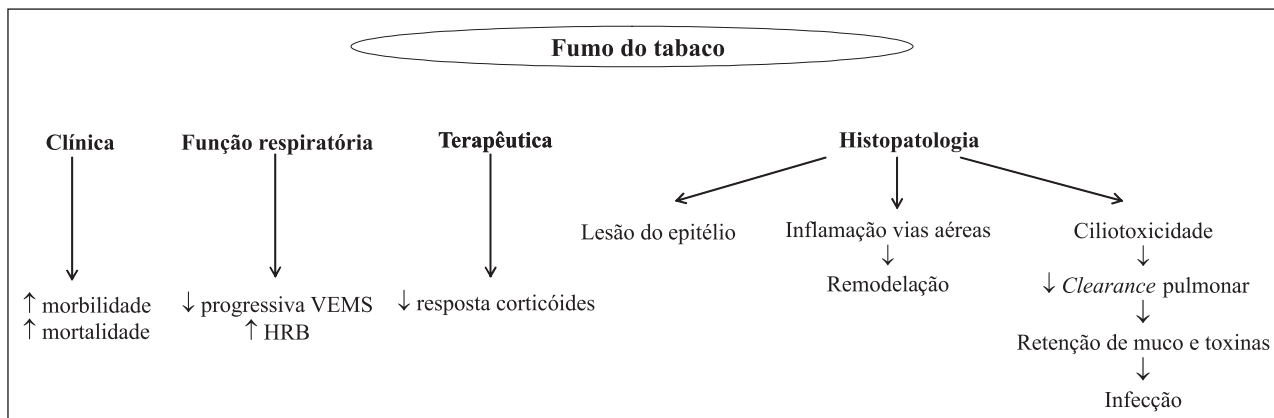


Figura. Influência do tabagismo no doente asmático

Legenda: VEMS – volume expiratório máximo no primeiro segundo; HRB – hiperreactividade brônquica

cadeante comum de exacerbações em doentes asmáticos. Outras vias contribuem para a inflamação das vias aéreas observada em asmáticos fumadores, incluindo aumento da permeabilidade do epitélio das vias aéreas, inflamação neurogénica e stress oxidativo.^{48,71}

O tabagismo activo relaciona-se igualmente com níveis séricos mais elevados de IgE total e específica, aumentando a expressão da alergia e da atopia.^{67,73} Adicionalmente relaciona-se com aumentos da hiperreactividade brônquica e diminuição progressiva da função pulmonar, condicionando maior gravidade clínica, com potenciais alterações irreversíveis das vias aéreas (*remodelling*).⁷¹ Marquette *et al* demonstraram ainda que a existência de tabagismo activo aumenta significativamente o risco de mortalidade, com um risco relativo ajustado de 3,6, em asmáticos com antecedentes de episódio quase-fatal de asma (*near-fatal asthma*).⁷⁴

Os corticosteróides são a terapêutica anti-inflamatória mais eficaz no tratamento da doença asmática.¹ Alguns autores têm demonstrado que o fumo de tabaco diminui a eficácia destes fármacos, quer inalados quer por via oral.^{75,76} Chalmers *et al*, num estudo em dupla ocultação controlado com placebo, avaliando a eficácia do tratamento com fluticasona 1000µg/dia por via inalatória brônquica, concluíram que a melhoria significativa nos parâmetros funcionais respiratórios – DEMI (débito expiratório máxi-

mo instantâneo) matinal e VEMS (volume expiratório máximo no primeiro segundo) – observada nos asmáticos não-fumadores, não se verificou nos asmáticos fumadores.⁷⁵ Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores quanto à resposta terapêutica a um curto período de corticosteróides orais.⁷⁶ Alguns mecanismos explicativos têm sido sugeridos para esta corticorresistência observada nos asmáticos fumadores: a inflamação predominantemente neutrofílica das vias aéreas, com aumento no número de receptores GCRbeta existentes nos neutrófilos;⁷⁷ a activação do NF-κB, factor de transcrição de citocinas pró-inflamatórias, por lipopolissacáridos bacterianos existentes no fumo de tabaco.⁷⁸

Prevenção da exposição tabágica

A particular importância da identificação da exposição tabágica como factor de risco para a expressão e morbili-dade da doença asmática na criança reside em ser potencialmente evitável. A prevenção primária, com actuação a uma escala comunitária, pela instituição de campanhas de prevenção anti-tabágicas, terá impacto na saúde das populações. O objectivo a atingir deverá ser a evicção da exposição tabágica na criança, assegurando o direito a crescer num ambiente livre de fumo de tabaco.

Em Portugal, existe desde 1982 uma lei que proíbe o uso de tabaco em determinados locais públicos (Lei

n.º 22/82, de 17 de Agosto), nomeadamente: em todas as unidades em que se prestam cuidados de saúde; nos locais destinados a menores, nomeadamente estabelecimentos de assistência infantil; nos estabelecimentos de ensino; nos recintos desportivos fechados; nas salas de espectáculos e outros locais de diversão e de ocupação de tempos livres em recinto fechado. Se a elaboração desta lei, embora infelizmente longe de ser devidamente aplicada, permitiu reduzir o fumo passivo nos locais públicos, os recém-nascidos e as crianças precisam de ser protegidos do fumo do tabaco no domicílio, uma vez que os autores são unânimes em responsabilizar os pais pela exposição tabágica passiva na criança. A promoção de medidas educacionais dirigidas às grávidas será determinante, encorajando-as a deixar de fumar, bem como aos pais fumadores. A intervenção dos profissionais de saúde a nível dos Cuidados Primários de Saúde, durante a gravidez e no pós-parto, bem como o apoio dos meios de comunicação social, serão importantes.

Alguns estudos intervencionais visando a prevenção primária de doenças alérgicas têm instituído entre outras medidas preventivas a evicção do fumo do tabaco na criança. No âmbito do estudo prospectivo BAMSE (*Prospective Birth Cohort Study*), Wickman *et al.*,⁷⁹ incluindo 4089 recém-nascidos, na Suécia, avaliaram os resultados da implementação de medidas preventivas incluindo evicção do tabagismo materno, promoção do aleitamento materno e evicção da exposição a aeroalergénios. Após 24 meses de seguimento, verificaram que a prevalência de sibilância recorrente e de asma era significativamente inferior no grupo com intervenção, respectivamente 12,6 e 6,8% para 24,1 e 17,9% no grupo sem intervenção.

No âmbito da consulta médica, é imprescindível a educação dos pais das crianças asmáticas para a evicção do tabagismo passivo na criança. Murray *et al.*⁸⁰ em estudo prospectivo efectuado em Vancouver (Canadá), englobando 807 crianças asmáticas não-fumadoras, demonstraram uma significativa melhoria dos sintomas e dos parâmetros funcionais respiratórios, com a diminuição

da exposição tabágica. Este trabalho permite-nos salientar a importância da instituição de campanhas de prevenção procurando consciencializar particularmente os pais de crianças asmáticas.

A educação na consulta do adolescente asmático é também imprescindível, embora neste grupo etário a intervenção mais eficaz seja a de grupos. Neste âmbito, a prevenção do consumo de tabaco na escola, bem como a criação de grupos de cessação tabágica quando a iniciação ao hábito de fumar já ocorreu, têm sido particularmente frutuosas. Alguns autores demonstraram ainda que a prática desportiva regular deve ser estimulada nos adolescentes, podendo ter um efeito protector em relação ao consumo de tabaco.⁸¹

CONCLUSÃO

A asma brônquica resulta da interacção entre o património genético e o ambiente, definindo-se como uma doença multifactorial, de complexidade genética, isto é, com múltiplos genes envolvidos. Um indivíduo geneticamente predisposto, na presença de desencadeantes ambientais, expressa a doença, a qual pode ser posteriormente modulada pela influência subsequente do mesmo ou de outros factores ambientais.

De entre os factores de risco que têm sido identificados para a expressão da doença asmática na criança alguns serão dificilmente preveníveis, nomeadamente os genéticos, contrastando com os preveníveis, particularmente ambientais, passíveis de intervenção, dos quais o paradigma será o tabagismo. A prevenção deve ser então a meta a atingir; de um modelo de medicina curativa tem de evoluir-se para uma medicina preventiva, só possível através da inserção da Imunoalergologia numa rede de promoção de saúde, assumindo-se como parceiro efectivo de múltiplos programas, de que o combate anti-tabágico deve constituir um exemplo.

Programas de educação médica, tão básicos, mas essenciais, como a instituição de campanhas de prevenção

efectiva do consumo de tabaco, terão impacto na saúde global das populações, bem como a nível individual, especialmente dos asmáticos.

Mesmo para os mais cépticos, esperamos ter contribuído para demonstrar que mais estudos não parecem ser necessários para evidenciar o efeito do tabaco nas crianças, e não só nas asmáticas...

Passemos insistentemente a mensagem: "Não fumem... pelo menos junto das crianças... ajudem-nos a ajudar".

Agradecimentos:

Às crianças e às suas famílias que tornaram possível a realização destes estudos. É por elas e para elas que os elaborámos.

Contacto:

Mário Morais de Almeida
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa
Telefone: +351 917 23 22 67
E-mail: mmoraisalmeida@netcabo.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, NIH, Publication Number 02 3659;2002.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. Morais-Almeida M, Gaspar A, Rosado Pinto J. Epidemiology of asthma in Portugal, Cape Verde, and Macao. *Pediatr Pulmonol* 2001;Suppl.23:35-7.
4. Gaspar A, Morais-Almeida M. Factores de risco da doença asmática. In: Rosado Pinto J, Morais de Almeida M, eds. *A criança asmática no mundo da alergia*. Euromédice, Edições Médicas Lda; 2003:65-89.
5. Morais de Almeida M, Almeida T, Sampaio G et al. ISAAC Fase II - Lisboa. In: Rosado Pinto J, Morais Almeida M, eds. *A Criança Asmática no Mundo da Alergia*. Euromédice, Edições Médicas Lda; 2003:41-3.
6. Morais de Almeida M, Gaspar A, Pires G et al. Sibilância recorrente na infância. Estudo prospectivo. *Rev Port Imunoalergologia* 1998;6:105-17.
7. Gaspar A, Morais-Almeida M, Pires G et al. Risk factors for asthma admission in children. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:295-301.
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
9. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:392-8.
10. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-93.
11. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
12. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:525-32.
13. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:790-5.
14. Kuehr J, Frischer T, Meinert R et al. Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:655-62.
15. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
16. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. The natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-3.
17. Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M. Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds. *Arch Dis Child* 1992;67:491-5.
18. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
19. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:48-54.
20. Morais-Almeida M, Gaspar A, Pires G et al. Sibilância recorrente: estudo prospectivo com oito anos de duração. *Rev Port Imunoalergologia* 2002;10:216.
21. Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 1990;264:1688-92.
22. To T, Dick P, Feldman VV, Hernandez R. A cohort study on childhood asthma admissions and readmissions. *Pediatrics* 1996;98:191-5.
23. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM et al. Risk factors for hospital admission for asthma from childhood to young adulthood: a longitudinal population study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:220-7.

24. Castro M, Schechtman KB, Halstead J, Bloomberg G. Risk factors for asthma morbidity and mortality in a large metropolitan city. *J Asthma* 2001;38:625-35.
25. Lieu TA, Quesenberry CP Jr, Capra AM, Sorel ME, Martin KE, Mendoza GR. Outpatient management practices associated with reduced risk of pediatric asthma hospitalization and emergency department visits. *Pediatrics* 1997;100:334-41.
26. Mitchell EA, Bland JM, Thompson JM. Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood. *Thorax* 1994;49:33-6.
27. Azizi BH, Zulkifli HI, Kasim S. Indoor air pollution and asthma in hospitalized children in a tropical environment. *J Asthma* 1995;32:413-8.
28. Macarthur C, Calpin C, Parkin PC, Feldman W. Factors associated with pediatric asthma readmissions. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:992-3.
29. Sporik R, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen of children admitted to hospital with asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:740-6.
30. Nelson RP Jr, DiNicolo R, Fernandez-Caldas E, Seleznick MJ, Lockey RF, Good RA. Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:258-63.
31. Inquérito Nacional de Saúde 1995/1996. Continente. Dados gerais. Consumo de tabaco. Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde (DEPS). Lisboa; 1997.
32. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:503-8.
33. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen (*Der p 1*) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
34. Morais-Almeida M, Santa-Marta C, Câmara R, *et al.* Atopic burden in asthmatic children from Madeira. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl.29):84.
35. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:455-60.
36. Ahlbom A, A. Backman, J. Bakke *et al.* NORDPET: Pets indoors - a risk factor for or protection against sensitization/allergy. *Indoor Air* 1998;8:219-35.
37. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
38. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:509-15.
39. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
40. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. *Epidemiology. Clin Exp Allergy* 1992;22:325-36.
41. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981;305:841-6.
42. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994;49:1189-91.
43. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
44. Abelsohn A, Stieb D, Sanborn MD, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 2. Outdoor air pollution. *CMAJ* 2002;166:1161-7.
45. Stone V. Environmental air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:44 7.
46. Meyers DA, Postma DS, Stine OC *et al.* Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interactions with passive smoke exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1169-75.
47. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992;89:21-6.
48. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. *Eur Respir Mon* 2002;21:161-79.
49. Oddoze C, Dubus JC, Badier M *et al.* Urinary cotinine and exposure to parental smoking in a population of children with asthma. *Clin Chem* 1999;45:505-9.
50. Ece A, Gurkan F, Haspolat K, Derman O, Kirbas G. Passive smoking and expired carbon monoxide concentrations in healthy and asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:255-60.
51. Lieu JE, Feinstein AR. Effect of gestational and passive smoke exposure on ear infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:147-54.
52. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking: I. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905-14.
53. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking: 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997;52:1081-94.
54. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking: 10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54:357-66.
55. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2002;122:409-15.

56. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65:663-737.
57. Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997;10:1774-9.
58. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003;58:1053-8.
59. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94:136-40.
60. Magnusson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:898-904.
61. Ronchetti R, Macri F, Ciofetta G *et al.* Increased serum IgE and increased prevalence of eosinophilia in 9-year-old children of smoking parents. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:400-7.
62. Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:755-62.
63. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:525-32.
64. Nicolai T, Carr D, Weiland SK *et al.* Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J* 2003;21:956-63.
65. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990;85:505-11.
66. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:429-36.
67. Patton L, Lopez M. Effects of air pollutants on the allergic response. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:9-14.
68. Evans D, Levison MJ, Feldman CH *et al.* The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:567-72.
69. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN *et al.* Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993;328:1665-9.
70. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003;123:1472-9.
71. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1471-5.
72. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917-22.
73. Sherrill DL, Halonen M, Burrows B. Relationships between total serum IgE, atopy, and smoking: a twenty-year follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:954-62.
74. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, *et al.* Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
75. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
76. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
77. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ *et al.* High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med* 2001;193:585-93.
78. Wang JH, Manning BJ, Wu QD, Blankson S, Bouchier-Hayes D, Redmond HP. Endotoxin/lipopolysaccharide activates NF-kappa B and enhances tumor cell adhesion and invasion through a beta 1 integrin-dependent mechanism. *J Immunol* 2003;170:795-804.
79. Wickman M, Melen E, Berglund N *et al.* Strategies for preventing wheezing and asthma in small children. *Allergy* 2003;58:742-7.
80. Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:102-10.
81. Holmen TL, Barrett-Connor E, Clausen J, Holmen J, Bjermer L. Physical exercise, sports, and lung function in smoking versus nonsmoking adolescents. *Eur Respir J* 2002;19:8-15.