



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**



**FERNANDA PINO VITTI**

**PESO AO NASCER E ASMA EM ADULTOS JOVENS  
DE UMA COORTE DE NASCIMENTOS**

**Ribeirão Preto – SP**

**2019**

**FERNANDA PINO VITTI**

**PESO AO NASCER E ASMA EM ADULTOS JOVENS  
DE UMA COORTE DE NASCIMENTOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

**Área de Concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente.

**Orientadora:** Profa. Dra. Viviane Cunha Cardoso

**Ribeirão Preto – SP**

**2019**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

#### FICHA CATALOGRÁFICA

Vitti, Fernanda Pino

Peso ao nascer e asma em adultos jovens de uma coorte de Nascimentos. Ribeirão Preto, 2019.

**76p.: il.; 30cm**

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Cardoso, Viviane Cunha

1- Asma. 2. Peso ao Nascer. 3. Estudos de Coortes. 4. Associação. 5. Ciclo vital.

I. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluna:** Fernanda Pino Vitti

**Título:** Peso ao nascer e asma em adultos jovens de uma coorte de Nascimentos.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

**Área de Concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente.  
**Orientadora:** Profa. Dra. Viviane Cunha Cardoso.

**Aprovado em:**

### Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais **José Urbano** (*in memoriam*) e **Maria Helena** pela educação, amor e exemplo de valores. Obrigada por sempre me ajudarem e apoiarem em minha realização profissional. Vocês nunca mediram esforços.

Ao meu irmão, **Rafael**, grande amigo, companheiro e por estar sempre presente em minha vida. Obrigada por toda ajuda.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, por sempre me guiar e iluminar meus passos, colocando sempre as pessoas certas no meu caminho, e assim tornando possível a realização de mais uma conquista.

A mestra e orientadora, **Profa. Dra. Viviane Cunha Cardoso**, do Departamento de Pediatria e Puericultura, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, sem palavras para você! Não tem como agradecer toda a sua valiosa contribuição para meu crescimento e minha formação. Todo ensinamento, dedicação, confiança, correções, sugestões e amizade.

Obrigada por tudo isso, mas principalmente por me ensinar a desenvolver sensibilidade para perceber a vida, não só nosso mundo científico.

Obrigada pelo acolhimento em todos os momentos e principalmente quando mais precisei.

Obrigada pela oportunidade única que hoje faz toda diferença em minha vida profissional. É por meio de todo esse conhecimento e sensibilidade que conseguimos desempenhar com muito mais riqueza nosso trabalho em todas as áreas da vida.

Obrigada por todo apoio e por toda ajuda.

Obrigada por todas as oportunidades.

Obrigada por me ajudar a realizar mais um sonho!

Você sempre será minha "mãe científica".

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marco Antônio Barbieri**, Coordenador do Núcleo de Estudos da Saúde da Criança e do Adolescente (NESCA), da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, por aceitar participar da minha banca de qualificação, pelas sugestões e por todas as oportunidades. Obrigada por toda contribuição oferecida em todo este tempo para meu crescimento científico.

A **Profª. Dra. Heloisa Bettiol**, Professora Associada do Departamento de Pediatria e Puericultura, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, por toda dedicação, orientação, oportunidades oferecidas e também por toda contribuição na minha formação.

A **Profª. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro**, Professora Permanente do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Maranhão, pela disponibilidade e por toda valiosa contribuição para realização deste trabalho.

A **Profª. Dra. Luana Lopes Paçilha**, Docente na Faculdade Estácio e Faculdade Pitágoras de São Luís, por toda ajuda, pela disponibilidade em sempre estar pronta a ajudar e responder minhas dúvidas e por toda contribuição para realização deste trabalho. Sem sua ajuda, seria impossível concluir.

Ao **Prof. Dr. Elcio Oliveira dos Santos Vianna**, Docente e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, pela amizade, por aceitar participar da minha banca de defesa e por todas as contribuições para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Carlos Arturo Grandi**, Docente da Faculdade de Medicina, da Universidade de Buenos Aires – Argentina, pela amizade e ajuda em todos os trabalhos, todas as correções, sugestões e momentos. Obrigada por toda paciência e contribuição.

A **Vera Lucia de Andrade**, secretária da Pós-Graduação, do Departamento de Pediatria e Puericultura, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, pela amizade, pela incansável disponibilidade em sempre ajudar aos alunos com tudo.

A **todos** que contribuíram para a realização deste trabalho, desde a coleta dos dados.

A **Capes**, pelo apoio em forma de bolsa.

Aos meus padrinhos, que admiro muito e que sempre estão ao meu lado sempre dispostos a ajudar **José Pino e Isildinha Pino**.

A todos os meus familiares que sempre estiveram presentes em minha vida, principalmente meu tios: **Flavio Vitti, Valdete Mazieiro Vitti, Francisco Pino, Sonia Marques Pino, Catarina Maria Vitti Pinhat**. Vocês são exemplo de tudo na minha vida.

As minhas eternas amigas: **Cynthia Monfrinato, Caroline Pietrobon, Grazielle Carvalho**. Não vivo sem vocês! Vocês são mais que especiais, sempre me ajudando em tudo que preciso, me aconselhando e dando mais brilho cada dia mais na minha vida!

**A todos vocês, meus sinceros agradecimentos!**



*"Sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá".*

*(Ayrton Senna).*

## RESUMO

Vitti, F.P. **Peso ao nascer e asma em adultos jovens de uma coorte de nascimentos.** 2019. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – 2019.

**Introdução:** Evidências científicas demonstram que condições intrauterinas adversas que prejudicam o crescimento fetal podem apresentar consequências a longo prazo facilitando o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta, de acordo com a hipótese da Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença. Essas condições adversas, tais como baixo peso ao nascer (BPN) e nascimento pré-termo (PT) tem sido apontadas como fatores de risco para asma. **Objetivos:** Avaliar a associação entre peso ao nascer e asma na vida adulta da coorte de 1978/79, estimando os efeitos direto e indireto. **Métodos:** Estudo de coorte, prospectivo e analítico, onde foram analisados os questionários padronizados e testes broncoprovocativos com metacolina de 1958 sujeitos com 23-25 anos de idade, pertencentes a coorte de nascidos vivos em Ribeirão Preto em 1978/79. A variável desfecho foi asma e a de exposição, peso ao nascer. Um gráfico acíclico direcionado (DAG) foi elaborado para mapear relações de causa e efeito entre as variáveis e foram construídos três construtos: asma, situação socioeconômica ao nascer (SES Nascimento) e situação socioeconômica atual (SES Adulto). O construto asma foi composto por hiperreatividade brônquica (valor de  $PCO_2 \leq 4$  mg/ml), chiado nos últimos 12 meses e por diagnóstico médico. A análise de associação foi obtida por meio de Modelagem com Equações Estruturais (SEM). **Resultados:** 14,1% dos indivíduos foram diagnosticados com asma. Foi observado que menor valor de peso ao nascer apresentou efeito total (Coeficiente Padronizado [CP] =-0,110;  $p=0,030$ ) na asma e efeitos indiretos via *internação hospitalar até 2 anos e infecção respiratória até 5 anos* (CP=-0,220;  $p=0,037$ ) e via *SES adulto e fumo do adulto* (CP=-0,005;  $p=0,037$ ). As variáveis de exposição SES nascimento, SES adulto, fumo materno, fumo do adulto, infecção respiratória até 5 anos e internação hospitalar até 2 anos também apresentaram efeitos total, direto e indireto no desenvolvimento de asma na vida adulta. **Conclusão:** Peso ao nascer aumentou risco total e se associou indiretamente com a asma no adulto jovem, via internação até os 2 anos e infecção até os 5 anos e via SES adulto e fumo adulto.

**Palavras-chaves:** asma, peso ao nascer, estudos de coortes, ciclo vital, gráfico acíclico dirigido.

## ABSTRACT

Vitti, F.P. **Birth weight and asthma in young adults from a Birth Cohort.** 2019. Thesis (Doctorate). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – 2019.

**Background:** According to the hypothesis of the Developmental Origin of Health and Disease, scientific evidence suggest that adverse intrauterine conditions impair fetal growth and may have long-term consequences facilitating development of chronic noncommunicable diseases in adulthood. These adverse conditions, such as low birth weight (LBW) have been identify as risk factors for asthma. **Aims:** Evaluate the association between LBW and the development of asthma in young adult and estimate the direct and indirect effects. **Methods:** 1958 young adults aged 23 to 25 years old, from a Brazilian birth cohort of Ribeirão Preto in 1978/79. Standardized questionnaires and methacholine bronchoprovocative were employed. Outcome variable was asthma and exposure variable birth weight. A directed acyclic graph (DAG) was design to search cause and effect relationships between variables analyzed; three constructs were created: socio-economic status at birth (Birth SES) and current socio-economic status (Current SES). Asthma construct was defined as bronchial hyperreactivity (PCO<sub>2</sub> value  $\leq$  4mg/ml), wheezing in the last 12 months and medical diagnosis of asthma. Structural Equations Model (SEM) were employed for associations. **Results:** asthma was diagnosed in 14.1%. LBW had total effect on asthma (Coefficient of Standardization [CS] = -0.110; p=0,030) and was also indirectly associated with asthma through *hospitalization up to 2 years* and *respiratory infection up to 5 years* (CS=-0.220; p=0.037) and through *current SES* and *adult smoking* (CS=-0.005; p=0.037). The exposure variables birth SES, current SES, maternal smoking, adult smoking, respiratory infection up to 5 years and hospitalization up 2 years also had total, direct and indirect effects on adult asthma. **Conclusion:** LBW increase total risk and was indirectly associated with asthma in young adults through hospitalization up 2 years, respiratory infection up to 5 years, current SES and adult smoking.

**Key words:** asthma, birth weight, cohort studies, life cycle, directed acyclic graph.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Adultos da Coorte de nascimentos de Ribeirão Preto 1978/79 com avaliação da função pulmonar.....	<b>42</b>
<b>Figura 2.</b> DAG - <i>Directed Acyclic Graph</i> .....	<b>49</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Distribuição das variáveis do seguimento de acordo com a presença ou não de asma.....	<b>51</b>
<b>Tabela 2.</b>	Distribuição das variáveis do nascimento de acordo com a presença ou não de asma.....	<b>52</b>
<b>Tabela 3.</b>	Modelos estruturais inicial e final do peso ao nascer à asma na vida adulta.....	<b>52</b>
<b>Tabela 4.</b>	Construtos finais SES Nascimento, SES Adulto e Asma no adulto, da Modelagem com Equações Estruturais.....	<b>53</b>
<b>Tabela 5.</b>	Efeitos totais, diretos e indiretos das variáveis preditoras à asma ao longo do ciclo vital.....	<b>54</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AFC</b>	Análise Fatorial Confirmatória
<b>AFE</b>	Análise Fatorial Exploratória
<b>BPN</b>	Baixo Peso ao Nascer
<b>BP</b>	Baixo Peso
<b>CF</b>	Cargas Convergentes
<b>CFI</b>	<i>Comparative Fit Index</i>
<b>CVF</b>	Capacidade Vital Forçada
<b>DAG</b>	<i>Directed Acyclic Graph</i>
<b>DCV</b>	Doenças Cardiovasculares
<b>DCNT</b>	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
<b>DOHaD</b>	Origem do Desenvolvimentista da Saúde e Doença
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>HCFMRP-USP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IDH</b>	Índice de Desenvolvimento Humano
<b>IG</b>	Idade Gestacional
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>ISAAC</b>	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
<b>PFE</b>	Pico de Fluxo Expiratório
<b>PNUD</b>	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
<b>PT</b>	Pré-termo
<b>RCIU</b>	Restrição de Crescimento Intrauterino
<b>RMSEA</b>	<i>Root Mean Square Error of Approximation</i>
<b>RN</b>	Recém-nascidos
<b>SDR</b>	Síndrome do Desconforto Respiratório
<b>SEM</b>	Modelagem por Equações Estruturais
<b>SES</b>	Situação Socioeconômica
<b>TLI</b>	<i>Tucker-Lewis Index</i>
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
<b>WLSMV</b>	<i>Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
1.1 Asma e Função Pulmonar .....	18
1.1.1 Diagnóstico de Asma .....	19
1.1.2 Prevalência da Asma .....	20
1.1.3 Variáveis associadas a Asma .....	21
1.1.3.1 Genéticos .....	21
1.1.3.2 Exposição a infecções .....	22
1.1.3.3 Hipótese da Higiene .....	23
1.1.3.4 Sexo .....	24
1.1.3.5 Fatores Socioeconômicos .....	25
1.1.3.6 Poluição do ar .....	26
1.1.3.7 Obesidade .....	27
1.1.3.8 Tabagismo .....	27
1.1.3.9 Condições Perinatais .....	28
1.2 Estudos Epidemiológicos .....	31
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>33</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>35</b>
<b>4. HIPÓTESE</b> .....	<b>37</b>
<b>5. MÉTODO</b> .....	<b>39</b>
5.1 Tipo de estudo .....	40
5.2 Local do estudo .....	41
5.3 Critérios de inclusão.....	41
5.4 Critérios de exclusão .....	41
5.5 Processo de obtenção da amostra .....	41
5.6 Aspectos Éticos .....	42
5.7 Instrumentos utilizados .....	42
5.8 Organização do banco de dados .....	43
5.9 Variáveis estudadas .....	44
5.10 Análise Estatística.....	46
5.10.1 Modelagem por Equações Estruturais .....	46
5.10.1.1 Equações Estruturais .....	46
5.10.1.2 Perdas do Seguimento .....	47
5.10.1.3 Construtos.....	47
5.10.1.4 Modelo Teórico Proposto .....	48
5.10.1.5 Análise.....	48

<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>75</b>



# 1. INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Asma e Função Pulmonar

A asma é uma doença crônica inflamatória que se caracteriza por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e limitação do fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento através de anti-inflamatórios com corticosteroides inalatórios e broncodilatadores. Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, chiado no peito e tosse, particularmente a noite ou pela manhã ao despertar (COOKSON, 1999).

A resposta inflamatória alérgica é desencadeada pela interação entre exposição ambiental a alérgenos e irritantes, genética e outros fatores específicos responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção dos sintomas. É um problema mundial de saúde, pois acomete cerca de 300 milhões de indivíduos no mundo todo e aproximadamente 20 milhões no Brasil. É causa de 160.000 internações no Brasil (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012). Em 1996, o custo de internação por asma chegou a 76 milhões de reais, constituindo o terceiro maior valor gasto com uma única doença. Em 2005, foi responsável por 18,7% das internações pelo SUS e o custo chegou a 96 milhões de reais. (IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2006).

Inúmeros testes foram desenvolvidos para a avaliação qualitativa e quantitativa da função pulmonar em pacientes com suspeita de anormalidades no sistema cardiorrespiratório. Estes testes contribuem para um maior entendimento da fisiologia respiratória, evolução de doenças respiratórias, auxiliando também no diagnóstico de disfunções pulmonares. São úteis somente em doenças cujas lesões estruturais atingiram magnitude suficientes para serem detectadas pelos testes, não podendo, portanto, detectar pequenas reduções em tecido pulmonar funcionante, lesões locais ou pequenas regiões pulmonares que não estão sendo ventiladas e perfundidas (FILHO, 1998).

A espirometria (do latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida) é a medida de ar que entra e sai dos pulmões, podendo ser realizada durante respiração lenta ou manobras expiratórias forçadas. Permite medir o volume de ar inspirado e expirado, além de fluxos respiratórios. A medida de função pulmonar mais útil clinicamente, que tem maior reprodutibilidade, é a mais usada em trabalhos científicos é o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Esse volume é medido durante a manobra de capacidade vital forçada (CVF). É considerado o teste de função pulmonar mais importante, pois durante a

expiração existe um limite de fluxo máximo que pode ser atingido em qualquer volume pulmonar. Representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração (PEREIRA, 2002).

Esse procedimento espirométrico fornece importantes informações sobre a função ventilatória, tais como o grau de dificuldade imposto pelas vias aéreas ao fluxo de ar, ou seja, limitação variável ao fluxo de ar bem como sua gravidade e quantidade máxima de ar que pode ser deslocado entre os pulmões e o meio ambiente, em um único movimento respiratório (FILHO, 1998).

Deficiências na função pulmonar durante a adolescência e vida adulta podem aumentar o risco para sintomas respiratórios, como falta de ar, aperto no peito e tosse. (MCKEAN, *et al.*, 2001).

### 1.1.1 Diagnóstico de Asma

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012, o diagnóstico de asma é sugerido pela presença de um ou mais sintomas, como dispnéia, tosse crônica, sibilância, opressão ou desconforto torácico à noite ou no despertar pela manhã. É realizado através de anamnese, exame clínico, provas de função pulmonar e avaliação de alergia. Este último contribui mais para o planejamento terapêutico do que para diagnóstico de asma. Aproximadamente 50% das crianças desenvolvem os sintomas de asma antes do quinto ano de vida, sendo que a maioria delas não desenvolverá a doença.

As manifestações clínicas mais sugestivas de asma são: episódios recorrentes de sibilância, tosse ou sibilos que ocorrem à noite ou pelo despertar e após a atividade física, presença de atopia, especialmente rinite alérgica ou dermatite atópica, história familiar de asma e atopia, boa resposta clínica a  $\beta_2$ -agonista inalatórios, associados ou não a corticoides orais ou inalatórios.

Além da presença dos sintomas, o diagnóstico da asma é confirmado pela presença de limitação variável ao fluxo de ar, que pode ser observado na realização de provas de função pulmonar através da espirometria. A medida de função pulmonar fornece avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade através de melhoras rápidas no VEF<sub>1</sub> ou no pico de fluxo expiratório (PFE) após a inalação do agente  $\beta_2$ -agonista de ação rápida ou na melhora gradual em dias ou semanas após a introdução de medicação controlada; fornece também a variabilidade que indica a melhora ou piora dos sintomas ou da função

pulmonar com o passar dos dias, semanas e anos. A limitação do fluxo aéreo é observada pela presença de obstrução das vias aéreas caracterizada pela redução no valor do VEF<sub>1</sub> para abaixo de 80% do previsto e redução da sua relação com a capacidade vital forçada (VEF<sub>1</sub>/CVF) para abaixo de 75% em adultos e 86% em crianças. A reversibilidade após a inalação do agente  $\beta$ 2-agonista (broncodilatador) de curta duração é observada pela melhora no valor do VEF<sub>1</sub> em 7% em relação ao valor previsto e de 200 ml em valor absoluto, ou pelo aumento no VEF<sub>1</sub> superior a 12% ou 200ml de seu valor pré-broncodilatador. Nos indivíduos sintomáticos e com espirometria normal e ausência de reversibilidade, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiperresponsividade das vias aéreas, que refletem a sensibilidade ou facilidade com que as vias aéreas reagem a estímulos externos que podem causar sintomas de asma. Esse teste é chamado de teste de broncoprovocação que utiliza a metacolina, histamina ou carbacol como agentes constritores.

Os valores de VEF<sub>1</sub>, CVF e sua relação são medidas realizadas na mesma manobra de função pulmonar que tem maior reprodutibilidade, pois é a medida esforço-independente (PEREIRA, 2002).

A avaliação de alergia é realizada por teste cutâneo de puntura, utilizando antígenos inaláveis ou *in vitro*, por determinação de concentração sérica de Imunoglobulina (Ig) E específico.

### 1.1.2 Prevalência da Asma

É estimado que 300 milhões de pessoas são diagnosticadas com asma, totalizando em 1-18% da prevalência desta em diferentes países (BATEMAN, *et al.*, 2008; KIM, *et al.*, 2018). No Brasil estima-se que a doença acomete de 5 a 10% da população. Em Pelotas, RS em um estudo transversal realizado em 2007, a prevalência foi de 6% em indivíduos na faixa etária de 20-69 anos (MACEDO, *et al.*, 2007). Em um outro estudo, estima-se que nos países desenvolvidos, a prevalência de asma é de 15% a 20% e no Brasil de 13% (ENILARI e SINHA, 2019).

Antes da década de 90, existiam poucos trabalhos sobre a prevalência de asma no mundo todo. Em 1990 foi iniciado o estudo multicêntrico “*The Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) que teve como objetivo descrever as prevalências mundiais de asma, rinite alérgica e eczema atópico, afim de melhorar e padronizar os estudos epidemiológicos sobre o tema; além de observar sintomas, etiologia e seus fatores de risco utilizando questionários auto aplicados. O estudo foi dividido em três fases: na fase 1 foi

desenvolvido um questionário para se estabelecer a prevalência e severidade da asma e doenças alérgicas; a fase 2 investigou possíveis fatores de risco, sugeridos na fase 1 e a fase 3 foi uma repetição da fase 1 pelo menos três anos após a conclusão desta para avaliar tendências na prevalência (ASHER, *et al.*, 1995). Foram entrevistados 463.801 adolescentes (de 13 a 14 anos) oriundos de 155 centros de 56 países da Europa, Ásia, África, América do Norte e Sul e Oceania; e 257.800 escolares (de 6 a 7 anos), de 91 centros de 38 países dos mesmos continentes, exceto África. No Brasil 20 cidades participaram do estudo durante o período de 2002 e 2003. Foram avaliados 23.422 escolares e 58.144 adolescentes. A prevalência de asma ativa, ou presença de sibilos nos últimos 12 meses, entre os escolares foi de 24,3% e asma diagnosticada pelo médico foi de 10,3%. Entre os adolescentes, 19% apresentaram asma e 13,6% tiveram asma ativa diagnosticada pelo médico (SOLÉ, *et al.*, 2006).

Os estudos populacionais que investigam a prevalência de asma apresentam resultados bastante variáveis, pois o desenvolvimento da doença está relacionado com exposição a fatores de risco ambientais, tais como: exposição a alergênicos, aumento da poluição atmosférica, variações climáticas e tabagismo (MACEDO, *et al.*, 2007), além de fatores genéticos e condições perinatais (VERCELLI, 2008; SVANES, *et al.*, 1998).

### **1.1.3 Variáveis associadas a Asma**

Os mecanismos que envolvem a etiologia da asma ainda não estão bem esclarecidos na literatura. Evidências indicam que o desenvolvimento da asma pode estar associado a mecanismos epigenéticos e começar na vida intrauterina (WEINMANN, *et al.*, 2015).

#### **1.1.3.1 Genéticos**

As doenças alérgicas são doenças genéticas complexas decorrentes do efeito da interação de componentes genéticos e ambientais em sua fisiopatologia (HOLLOWAY, *et al.*, 2009). Essas tendências genéticas para o desenvolvimento de doença alérgica e asma representam parte da definição de *atopia*. Na literatura são reconhecidos que vários genes contribuem para o desenvolvimento de doenças alérgicas e asma, cada um apresentando graus de envolvimento variável em um determinado indivíduo. E os fatores ambientais contribuem também para padrões de expressão gênica no desenvolvimento dessas doenças (STEINKE, *et al.*, 2008).

Os fatores genéticos, como risco para o desenvolvimento da asma começaram a ser

estudados há vinte anos atrás. Desde então, um conjunto de telas de todo o genoma para asma atópica e fenótipos relacionados a asma foram realizados em diversas populações étnicas. Alguns genes foram localizados repetitivamente em várias regiões. Esses genes estão localizados nos cromossomos 2q, 5q, 6q, 11q, 12q e 13q. O cromossomo 2q (2q32-q33) está associado com a proteína 4 (CTLA-4) responsável por ativar as células T e pela regulação do IgE. O 5q (5q31) contém mediadores para o desenvolvimento e progressão de alergias e asma, como as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13. No cromossomo 6q está localizada a maior região de histocompatibilidade contendo inúmeras moléculas envolvidas na imunidade inata e específica. No cromossomo 11q (11q13) estão localizadas as células B que possuem alta afinidade com o receptor de IgE e qualquer variação na cadeia das células B pode desencadear instabilidade nos receptores de IgE durante a superfície de expressão, alterando, portanto, a função do receptor. No cromossomo 12q (12q13) está localizado o sinalizador STAT6 que desempenha papel importante na produção das interleucinas IL-4 e IL-13. E o cromossomo 13q (13q14) está ligado aos níveis de IgA e IgE (BIERBAUM e HEIZMANN, 2007).

Além desses, existem também alguns genes que merecem destaque por se mostrarem associados com a função pulmonar, remodelação das vias aéreas e severidade da doença, tais como o ADRB2, responsável pelo relaxamento da musculatura lisa dos brônquios e fator de necrose tumoral (TNF). Este gene está entre os mais associados ao desenvolvimento da asma (VERCELLI, 2008).

Poucos estudos sobre associação genética e asma foram realizados em populações não-europeias e não está claro se esses resultados podem ser extrapolados para populações de etnias diferentes. Dessa forma, faz-se necessário a realização de mais estudos em populações não-europeias para ajudar na determinação das variações genéticas no desenvolvimento da asma e de alergias (PINTO, *et al.*, 2008).

### **1.1.3.2 Exposição a infecções**

Os vírus e bactérias são agentes infecciosos, que quando invadem os organismos podem causar várias doenças, principalmente no sistema respiratório. As infecções respiratórias no período pré-natal e primeira infância provocam respostas imunes adaptativas, mas também podem afetar o desenvolvimento pulmonar intrauterino (FUCHS e MUTIUS, 2013).

As infecções virais estão associadas com chiados e asma na infância em todas as idades. O vírus sincicial respiratório pode causar doenças respiratórias leves e moderadas,

podendo evoluir para tosse severa, chiados e até hipóxia. Nos adolescentes e adultos, o rinovírus também pode causar tosse severa, chiado e obstrução do fluxo aéreo, sendo responsável por aproximadamente 70% desses sintomas. Além desses, os vírus influenza, parainfluenza e pneumovírus também são responsáveis por chiado, porém em menores frequências (GERN, 2004).

A infecção por rinovírus se caracteriza por infecções de vias aéreas superiores e em alguns casos, de vias aéreas inferiores, causando respostas inflamatórias na mucosa brônquica e escarros durante resfriados (MOSSER, *et al.*, 2002).

As infecções virais começam quando uma pequena quantidade de vírus é inoculada no epitélio respiratório que funciona como sítio de replicação viral. Quando o epitélio fica edemaciado em conjunto com a produção de muco pode causar obstrução das vias aéreas e dispnéia. O dano epitelial também pode aumentar a permeabilidade da mucosa facilitando o contato do alérgeno com as células imunitárias. As infecções também podem aumentar a hiperresponsividade das vias aéreas, uma das principais características da asma. Os sintomas respiratórios são resultado da destruição do tecido da via aérea e respostas pró-inflamatórias à infecção (GERN, 2004).

No trabalho de Johnston e colaboradores, foi encontrado que 80% a 85% das exacerbações de asma em escolares estão associadas com infecções respiratórias virais (JOHNSTON, *et al.*, 1995).

### **1.1.3.3 Hipótese da Higiene**

Em 1989, Strachan observou que febre do feno (rinite alérgica) estava inversamente associada com o número de irmãos na família e propôs a teoria de que as doenças alérgicas poderiam ser prevenidas por infecções durante a infância e transmitidas pelo contato anti-higiênico com outras pessoas ou adquirida pela mãe durante a gestação pelo contato com algum filho mais velho, ou seja, infecções virais ou bacterianas na infância poderiam proteger o desenvolvimento de alergias e asma. (STRACHAN, 1989).

Desde então inúmeros trabalhos confirmaram a associação inversa entre o número de irmãos e o desenvolvimento de doenças alérgicas (MUTIUS, 2007). Esse achado sugere que as doenças infecciosas que são transmitidas em famílias numerosas, poderiam modular o desenvolvimento do sistema imunológico a fim de reduzir as chances para o desenvolvimento de alergias (MUTIUS, 2007; GERN, 2004).

Outros estudos verificaram que infecções por sarampo e microbactérias também

estiveram associadas com menores taxas de sensibilização alérgica e asma (SHAHEEN, *et al.*, 1996). Todavia, alguns fatores biológicos, como: estilo de vida agrícola, alterações na flora bacteriana do intestino e uso de antibióticos e exposições a animais são considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de sensibilização alérgica e asma (GERN, 2004).

Com o progresso nos estudos epidemiológicos, a hipótese da higiene tornou-se uma complexa interação de vários fatores, pois é dependente de um patógeno específico, da severidade da infecção, quantidade de infecções e fase do desenvolvimento do sistema imunológico, além dos fatores genéticos (MUTIUS, 2007).

#### 1.1.3.4 Sexo

Estudos epidemiológicos demonstram uma mudança da prevalência da asma, de acordo com o sexo e a idade. A asma apresenta maior prevalência em meninos antes da puberdade, podendo se manter até os 16 anos. O sexo masculino é um dos principais fatores de risco neonatais para o desenvolvimento da asma. Entretanto, os trabalhos demonstram que na fase adulta, a asma prevalece nas mulheres, e o sexo feminino se apresenta como um fator de risco importante para o desenvolvimento da doença na idade adulta (POSTMA, 2007).

A idade em que ocorre essa mudança ainda não foi identificada. Os cuidados em saúde relacionados com asma são significativamente maiores em meninos entre 2 a 13 anos, enquanto que esses cuidados são significativamente maiores em mulheres acima de 23 anos. Meninos com asma são mais frequentemente hospitalizados do que as meninas até os 14 anos. Na idade adulta, as mulheres têm maior taxa de admissão hospitalar. Por causa dessa diferença entre homens e mulheres durante a puberdade, as mudanças hormonais que ocorrem durante este período foram apontadas como um potencial causador para o aparecimento da asma (VINKI, *et al.*, 2010).

Os hormônios sexuais exercem efeito regulador no desenvolvimento pulmonar antes e durante o período neonatal. A produção de surfactante acontece mais cedo nos pulmões femininos durante o período neonatal, favorecendo a permeabilidade das pequenas vias aéreas e do espaço aéreo, podendo contribuir para um maior fluxo de ar e resistências das vias aéreas inferiores em comparação com os pulmões masculinos. Nos recém-nascidos (RN) pré-termo (PT), a deficiência de surfactante contribui para o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), e os RN do sexo masculino tem maior risco de desenvolver SDR e maior taxa de mortalidade por SDR quando comparado com os RN do sexo feminino (CAREY, *et al.*, 2007).



Os hormônios sexuais femininos estão associados com o desenvolvimento de asma e o risco aumenta no início precoce da menarca, devido a uma maior exposição a concentrações desses hormônios quando comparados com o início tardio da menarca. Aproximadamente 30% a 40% de mulheres asmáticas relatam o agravamento de asma no período pré-menstrual, associados com piora dos sintomas e maior probabilidade de internação, provavelmente por aumento da concentração de estrógeno e progesterona na fase lútea que conduz ao aumento da inflamação da via aérea respiratória (VRIEZE, *et al.*, 2003).

Pequenas alterações na estrutura e desenvolvimento dos pulmões podem ter um grande impacto sobre a função pulmonar ao longo da vida. Como os hormônios sexuais são moduladores cruciais no desenvolvimento do pulmão e sua maturação, maior ênfase e maior compreensão devem ser colocadas em todos os processos envolvidos (CAREY, *et al.*, 2007).

### **1.1.3.5 Fatores Socioeconômicos**

A relação entre asma e fatores socioeconômicos ainda não é bem compreendida. Alguns estudos mostram uma relação negativa entre prevalência, internações hospitalares por asma e gravidade da doença com status socioeconômico, como tipo de ocupação, renda e educação (BASAGANA, *et al.*, 2004; LITTLEJOHNS e MACDONALD, 1993).

Pouco se sabe sobre os mecanismos psicobiológicos que levam a essa relação negativa. Há evidências mostrando que baixo status socioeconômicos (SES), de acordo com a raça e a etnia, podem exacerbar a vulnerabilidade de crianças a asma por meio de maior exposição à poluição do ar, alérgenos, estresse social, pouco controle sobre mudanças de seu ambiente social e acesso limitado a cuidados de saúde e medicamentos (EUM, *et al.*, 2019; THAKUR, *et al.*, 2013, CHEN, *et al.*, 2006).

O trabalho de Littejohns e Macdonald, mostrou que os adultos de classe social 4 e 5 eram duas vezes mais propensos a ter asma severa do que adultos de classe social 1 e 2 (LITTEJOHNS, 1993). As classes sociais deste trabalho foram distribuídas de acordo com o “Registro Geral de ocupação do indivíduo”, sendo as classes 1 e 2 classificadas como ocupações profissionais e ocupações intermediárias, respectivamente, e as classes 4 e 5 como ocupações parcialmente qualificados e não qualificados, respectivamente (OFFICE OF POPULATIONS, 1980).

Entretanto, outros trabalhos demonstram que a sensibilização por alérgenos foi mais frequente em indivíduos com maior nível socioeconômico durante a infância. Em trabalhos realizados no Canadá e Estados Unidos sugere-se que as crianças de menor nível

socioeconômico apresentam maiores frequências em internações hospitalares por asma do que as crianças de maior nível socioeconômico, pois estas apresentam melhor qualidade e estilo de vida impedindo, portanto, o desenvolvimento de distúrbios atópicos (ALQMVIST, *et al.*, 2005).

Por outro lado, em um estudo de coorte realizado na Nova Zelândia não foi encontrada nenhuma associação entre nível socioeconômico durante a infância e a fase adulta com respeito à prevalência de asma, função pulmonar e responsividade da via aérea em nenhuma idade (HANCOX, *et al.*, 2003).

### **1.1.3.6 Poluição do ar**

Existem evidências na literatura de que a poluição do ar possui efeitos adversos no desenvolvimento pulmonar de crianças. Estudos conduzidos na Europa e Estados Unidos demonstraram que exposição a poluição do ar está associada com redução do crescimento da função pulmonar. Adolescentes, entre 10 a 18 anos, independentemente do sexo, não tabagistas e sem história de asma também apresentaram diminuição no valor de VEF<sub>1</sub> quando expostos ao dióxido de nitrogênio, vapores ácidos e carbono elementar (GAUDERMAN *et al.*, 2004). A exposição a camada de ozônio também pode causar irritação nas vias aéreas superiores e quando em altas concentrações pode causar danos epitelial e também diminuição nos valores de CVF e VEF<sub>1</sub> (FRISCHER, *et al.*, 1999).

A principal fonte desses poluentes provém dos escapamentos de automóveis movidos a gasolina ou óleo diesel. O ozônio é formado durante reações fotoquímicas envolvendo produtos de combustão e óleo diesel, podendo, portanto, exercer um papel semelhante aos outros poluentes e conseqüentemente prejuízos à função pulmonar. O mecanismo pelo qual os poluentes podem reduzir a função pulmonar é desconhecido, porém existem algumas hipóteses: o volume total do pulmão depende do tamanho e do número de alvéolos (OCHS, *et al.*, 2004) e considerando que o número de alvéolos se completa aos 10 anos de idade, os efeitos da poluição de ar, com redução nos valores de CVF e VEF<sub>1</sub> podem ser imputados a diminuição do desenvolvimento dos alvéolos. Outro mecanismo é o efeito inflamatório nas vias aéreas provocado pela exposição aos poluentes, da mesma forma como acontece em indivíduos portadores de bronquiolite, tabagistas e em indivíduos que vivem expostos a poluição ambiental (GAUDERMAN *et al.*, 2004).

### 1.1.3.7 Obesidade

A obesidade também é um fator de risco para a asma, apresentando considerável impacto na saúde pública, com efeito negativo nos volumes pulmonares, diminuindo a função pulmonar e tornando mais difícil o controle da doença nestes indivíduos, por não responderem à terapia como os pacientes não obesos respondem (OLIVEIRA, *et al.*, 2018).

A obesidade afeta aproximadamente 6,3 milhões de adolescentes nos Estados Unidos (9%) e destes, aproximadamente 60% apresentam asma, 58% apresentam pelo menos uma exacerbação por ano e 34,8% tem sintomas não controlados. Alguns estudos mostram evidências para a existência de um fenótipo de asma obesa em crianças, no qual a obesidade pode modificar o fenótipo da asma (FORNO, *et al.*, 2017). Em crianças com asma, a obesidade leva ao aumento dos sintomas, diminuição da resposta aos corticosteroides inalatórios e menor qualidade de vida.

Os mecanismos para o desenvolvimento de asma em obesos são: mudanças anatômicas nas vias aéreas, como obstruções, produção de adipocinas (leptina), prejuízo no metabolismo de glicose e insulina, alteração nos níveis nutricionais, mudanças genéticas e epigenéticas, aumento da inflamação, aumento da sensibilidade ao fechamento das vias aéreas que melhora com a perda de peso (DIXON, 2016).

Na meta-análise de Forno *et al.*, 2014, foram analisados 14 estudos com mais de 108.000 mães e filhos; foi observado que mães obesas (OR 1.31; 95% CI, 1.16–1.49) e ganho de peso durante a gestação (OR 1.16; 95% CI, 1.01–1.34) estiveram associados com maior risco de desenvolvimento de asma nos filhos.

O estudo de Dumas *et al.*, 2016, também mostrou resultados semelhantes com quase 13.000 participantes com sobrepeso e obesidade antes da gravidez. Foi observado que essas participantes aumentaram a probabilidade de asma nos filhos para 19% a 34%.

### 1.1.3.8 Tabagismo

O tabagismo é uma das maiores causas de mortalidade prematura no mundo, pois está associado ao desenvolvimento de doenças graves como carcinoma pulmonar, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outros tipos de câncer (POLOSA, 2013).

O tabaco é uma mistura de mais de 4.000 diferentes compostos, muitos dos quais são carcinogênicos e irritativos (PIIPARI, *et al.*, 2004).

Estima-se que nos Estados Unidos a prevalência de tabagismo é de 21% e na Europa

é maior que 29%. A proporção de adultos com asma que fumam tendem a ser semelhantes as taxas encontradas na população geral dos países. A asma em fumantes está associada ao mal controle da doença e aderência ao tratamento e resposta prejudicada aos corticosteroides (THOMSON, 2009).

Estudos sobre a associação entre tabagismo e asma apresentam resultados contraditórios. Em alguns estudos transversais o risco de asma não foi elevado em fumantes ativos comparado com os que nunca fumaram (LEBOWITZ, 1977; FLODIN, 2004), enquanto outros observaram aumento do risco para asma em fumantes (PIIPARI, *et al.*, 2004; ARIF, *et al.*, 2003).

### 1.1.3.9 Condições Perinatais

Estudos sobre o peso ao nascer dos pais junto com achados em experimentos em animais concluíram que a diversidade de peso e comprimento do RN é determinado mais pelas condições de vida intrauterina do que pelo genoma (BARKER, 1997; CART-HILL, *et al.*, 1987). A falta de nutrientes ou oxigênio para o feto diminui a taxa de divisão celular em alguns órgãos alterando permanentemente a estrutura e função do organismo, resposta hormonal e atividade metabólica (WIDDOWSON e McCANCE, 1975; LUCAS, 1991). Essa nutrição fetal é determinada pela dieta materna e pela capacidade e quantidade da placenta em transferir o alimento para o feto (OWENS, *et al.*, 1989).

A teoria da programação de Barker sugere que a desnutrição intrauterina modifica a estrutura, a fisiologia e o metabolismo do corpo afetando a vida adulta. Ou seja, o ambiente nutricional, hormonal e metabólico materno pode “programar” permanentemente a estrutura e fisiologia do RN e ao longo da vida. Vários sistemas do corpo parecem ser mais susceptíveis à “programação” durante alguns períodos. Quando seu período mais sensível coincide com períodos de rápida replicação celular, o crescimento ocorre de forma mais rápida. O crescimento desacelera em períodos tardios de gestação e continua em pequena velocidade durante a infância. A trajetória de crescimento no sexo masculino é mais rápida do que no sexo feminino, porém os meninos estão mais vulneráveis à subnutrição durante o período embrionário (BARKER, 1998).

Alguns estudos sugerem que fatores determinantes para obstrução crônica do fluxo aéreo atua no início da vida e que infecções de vias aéreas inferiores no início da vida podem ter consequências à longo prazo. Um estudo envolvendo 825 homens avaliou o valor de VEF<sub>1</sub> tanto naqueles de BPN como aqueles que nasceram com peso adequado. O efeito do peso de

nascimento no VEF<sub>1</sub> foi fortemente significativo e esse valor não teve relação com o peso no primeiro ano de vida, sugerindo que o valor de VEF<sub>1</sub> está mais relacionado com o crescimento intrauterino do que com condições na infância, pois o crescimento das vias aéreas é completado durante o crescimento intrauterino. Outros estudos mostram que BPN está associado com menores valores de VEF<sub>1</sub>, independentemente da duração da gestação (BARKER, 1998).

A literatura apresenta alguns trabalhos mostrando que infecções respiratórias de vias aéreas inferiores na primeira infância podem prejudicar a função pulmonar no adulto. Essas infecções, com maiores prevalências de tosse e piora da função pulmonar ao final da infância são mais comuns entre os de BPN do que naqueles nasceram com peso adequado ( $\geq 3000\text{g}$ ). Outros observaram também associação inversa entre peso de nascimento e sintomas de asma no adulto jovem de 20 a 24 anos (SVANES, *et al.*, 1998), e que o peso de nascimento pode aumentar o risco para asma em quase duas vezes (OR 1,72; 95% IC: 1,29-2,29) também em adultos jovens de 26 anos (SHAHEEN, *et al.*, 1999). Ainda não se sabe se a relação ocorre entre o peso de nascimento e infecções respiratórias na infância, ou entre peso de nascimento com tamanho do pulmão, diminuição de crescimento e formação completa das vias aéreas na vida intrauterina (BARKER, *et al.*, 1991).

A função respiratória em nascidos PT é comprometida pela imaturidade anatômica dos pulmões; estes RN apresentam síntese de surfactante e *clearance* de secreções pulmonares insuficientes, e também podem apresentar parede torácica subdesenvolvida. Esses fatores podem provocar edema pulmonar intersticial, ruptura das membranas alvéolo-capilares, dano no espaço alveolar e troca gasosa inadequada logo após o nascimento (VRIJLANDT, *et al.*, 2006).

Alguns trabalhos que estudam a relação dos RN PT com sintomas respiratórios e função pulmonar mostram que 50% dos RN  $< 32$  semanas de idade gestacional (IG) apresentam sintomas respiratórios no primeiro ano de vida e 35% na idade pré-escolar. Além disso, eles são muito mais propensos a apresentarem sintomas respiratórios quando comparados com os RN a termo (GREENOUGH, 2007). Foi encontrado também que indivíduos de 19 anos que nasceram PT ( $< 32$  semanas) apresentaram diminuição do valor de VEF<sub>1</sub>, CVF e VEF<sub>1</sub>/CVF e diminuição de tolerância ao exercício quando comparados com o grupo controle (VRIJLANDT, *et al.*, 2006).

O trabalho de Vollseter *et al.*, 2013 acompanhou uma coorte de indivíduos que nasceram com IG  $< 28$  semanas ou com peso de nascimento  $\leq 1000\text{g}$ . Estes indivíduos foram

reavaliados em dois outros momentos: entre 10 e 18 anos e entre 18 e 25 anos. Em ambas as avaliações foram realizados testes de função pulmonar e foi observada diminuição significativa no valor de VEF<sub>1</sub> nos indivíduos PT, principalmente entre os que desenvolveram broncodisplasia pulmonar quando comparados com o grupo a termo, sugerindo obstrução do fluxo aéreo entre as fases de adolescência e de adulto jovem (VOLLSETER, *et al.*, 2013).

Além disso, outros estudos encontraram que fatores que interferem no crescimento fetal durante a vida intrauterina, tais como restrição nutricional e hipoxemia, tem potencial para induzir mudanças duradouras, afetando o desenvolvimento do tórax, músculos respiratórios e causando anormalidades nas vias aéreas e pulmão (PIKE, *et al.*, 2012; BRIANA e MALAMITSI-PUCHNER, 2013).

Em um estudo caso-controle, envolvendo 1515 indivíduos entre 15 e 25 anos, foram observadas frequências semelhantes de doenças alérgicas entre os nascidos com restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e os controles, concluindo que a RCIU não aumenta o risco para o desenvolvimento de alergias em adolescentes e jovens adultos (HESSELMAR, *et al.*, 2002).

A metanálise de Briana e colaboradores, reuniu vários trabalhos realizados em animais sobre o impacto de RCIU no desenvolvimento pulmonar. Foi encontrado que ratos que nasceram com RCIU, apresentaram diminuição de volume e peso pulmonar, redução da produção de surfactante e elastina e prejuízo no desenvolvimento das vias aéreas (BRIANA, *et al.*, 2013).

A metanálise de Tedner e colaboradores, realizada em 2012, reuniu vários estudos sobre crescimento fetal e risco para o desenvolvimento de asma e doenças alérgicas. Dentre os achados foi observado que adultos jovens nascidos de 23 a 27 semanas de IG tiveram o risco aumentado em até duas vezes para desenvolver asma na idade adulta (entre 25 e 35 anos); indivíduos nascidos < 32 semanas também aumentaram o risco para desenvolver asma entre 5 e 18 anos; crianças que nasceram de BP também apresentaram risco aumentado de asma, predisposição a alterações de função pulmonar entre 45 e 50 anos e desenvolvimento de asma entre 40 a 72 anos (TEDNER, *et al.*, 2012).

Entretanto, outros estudos epidemiológicos não encontraram associação entre peso de nascimento, perímetro craniano ao nascimento com asma no adulto e teste cutâneo positivo, não confirmando a hipótese da “programação”, no qual a redução do peso de nascimento por condições adversas no ambiente intrauterino é um fator de risco para o desenvolvimento de asma na vida adulta. Neste caso, os fatores ambientais mostram-se mais

importantes do que má nutrição fetal (HAGSTROM, *et al.*, 1997; GREGORY, *et al.*, 1999).

O impacto dos fatores de risco perinatais para o desenvolvimento de asma não está bem compreendido na literatura. Embora alguns estudos demonstrem associação entre nascimento PT e BPN com asma, os resultados ainda são inconsistentes, pois apresentam pouco ou nenhum impacto no desenvolvimento da doença. Entretanto, as exposições simultâneas dos fatores perinatais com outros fatores de risco podem impactar no desenvolvimento da asma (KIM, *et al.*, 2018).

## 1.2 Estudos Epidemiológicos

Estudos de coortes são considerados muito importantes, no momento em que a relevância do ciclo de vida para o desenvolvimento de doenças crônicas dos adultos foi reconhecida. A maioria do que se sabe sobre a etiologia das doenças crônicas não-transmissíveis é limitada a fatores de risco que podem ser medidos e que operam durante a vida adulta. Assim, estudos longitudinais podem ser a chave para a compreensão dos efeitos da vida intrauterina e das condições da infância em doenças adultas (CARDOSO, *et al.*, 2007). Embora existam vários estudos epidemiológicos de desenho longitudinal em países desenvolvidos, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, os estudos prospectivos que se originam na infância são escassos. No período de 1º de junho de 1978 a 31 de maio de 1979 foi conduzido o projeto de pesquisa “Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil” cujo principal objetivo foi avaliar a saúde perinatal e estimar taxas de BPN, nascimento PT e mortalidade infantil.

Em 2002, com o intuito de avaliar a contribuição de uma série de eventos que ocorrem desde a gestação até o adulto jovem no perfil de risco de doenças cardiovasculares (DCV), asma e atopia, e também no crescimento físico, em uma população jovem brasileira, a coorte inicial acompanhada em 1978/79 foi reavaliada, tendo sido, naquele momento estudados 2063 jovens de 23 a 25 anos. Dos 1922 indivíduos que completaram todos os testes de broncoprovocação (942 do sexo masculino e 980 do sexo feminino), 266 (13,8%) foram diagnosticados com asma e 427 apresentaram hiperresponsividade brônquica (22,2%), com maiores frequências no sexo feminino (BARBIERI, *et al.*, 2006). Dentre os indivíduos que realizaram o teste cutâneo de puntura (TCP) (n=1910), 47,6% apresentaram pelo menos uma reação positiva (FERRAZ, *et al.*, 2011).

A hipótese da Origem do Desenvolvementista da Saúde e Doença (DOHaD) descreve como a vida fetal, a infância e exposições ao meio ambiente em que os indivíduos crescem,

além de alterações de genes por meio de processos epigenéticos podem influenciar a longo prazo a saúde e aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis do adulto (DCNT). Investigações na linha DOHaD tem proposto novas metodologias de estudo afim de esclarecer as influências dos eventos adversos ocorridos em fases precoces do desenvolvimento humano e os mecanismos envolvidos no surgimento de doenças crônicas. Os conhecimentos gerados nesses trabalhos podem resultar em melhorias de intervenções, políticas e soluções de promoção em saúde (SILVEIRA, *et al.*, 2007).

Assim sendo, com conhecimento sobre a frequência de asma na população jovem desta coorte de nascimentos, o presente estudo pretende estudar a associação entre condições neonatais e risco de desenvolvimento de asma no adulto jovem, bem como o “caminho trilhado” para essa associação.



## 2. OBJETIVO

---

## **2. OBJETIVO**

Estudar as associações direta e indireta entre peso ao nascer e asma na vida adulta, na coorte de nascidos em 1978/79 de Ribeirão Preto, explorando possíveis caminhos e mecanismos para o desenvolvimento da doença.

### 3. JUSTIFICATIVA

---

### 3. JUSTIFICATIVA

Vários trabalhos presentes na literatura estudam as associações entre condições perinatais e o desenvolvimento de DCNT na vida adulta. A teoria da programação de Barker e DOHaD apontam para a hipótese de que condições do ambiente intrauterino podem favorecer ao aparecimento de doenças crônicas na vida adulta, inclusive ao desenvolvimento de asma. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, não há muitos estudos prospectivos, de desenho longitudinal (BARBIERI *et al.*, 1989; SILVA *et al.*, 1991; BETTIOL *et al.*, 1998; CARDOSO *et al.*, 2007) e que avaliam se as condições perinatais, como BPN, nascimento PT e RCIU podem ser fatores de risco para DCV em adultos (BARBIERI *et al.*, 2006; GOLDANI *et al.*, 2007; BETTIOL *et al.*, 2007), bem como para alterações de função pulmonar e desenvolvimento de asma na vida adulta.

Considerando que, alterações da função pulmonar e asma tem origem multicausal e tem grande impacto na saúde populacional; uma coorte de nascimentos nacional, acompanhada há 40 anos pode nos permitir estabelecer associações entre asma e condições de saúde perinatal.

## 4. ΗΙΠÓΤΕΣΕ

---

#### **4. HIPÓTESE**

A variável peso ao nascer interfere no desenvolvimento de asma na vida adulta jovem.

## 5. MÉTODO

---

## 5. MÉTODO

Este estudo está inserido no projeto temático “*Da saúde perinatal à saúde do adulto jovem: estudo da coorte nascida em 1978/79 nos hospitais de Ribeirão Preto, SP*” (processo FAPESP nº 93/0525-0). O objetivo principal do temático foi avaliar em que medida fatores indicadores de desnutrição intrauterina se associam com fatores de risco para DCNT bem como associações entre as variáveis de nascimento, altura e índice de massa corporal (IMC) na idade escolar e em jovens adultos, além dos efeitos de alguns fatores como tabagismo, estilo de vida sedentária e consumo de álcool e drogas. Foram avaliados fatores de risco para as seguintes doenças: obesidade, sensibilização a alérgenos, alteração de função pulmonar, hipertensão arterial, alteração de fatores de coagulação e do perfil lipoproteico, alteração de glicemia, insulina, pró-insulina, anticorpos anti-GAD e anti-insulinaA2.

A coorte original iniciada em 1978/79 avaliou 6827 mães e seus respectivos RN, de parto único e hospitalar, representando aproximadamente 91% dos nascidos vivos em Ribeirão Preto durante este período. Essa coorte teve como objetivos avaliar as características sociodemográficas da população e cuidados médicos oferecidos durante a gestação e o parto, para estimar taxas de BPN e mortalidade, bem como sua relação com as características socioeconômicas, demográficas, fatores reprodutivos e classe social aos indicadores perinatais e serviços utilizados em saúde. A segunda fase do acompanhamento dessa coorte foi realizada em 1987/89, quando os indivíduos foram reavaliados na idade escolar e teve como objetivo avaliar os indicadores de saúde neste período em função das condições de nascimento biológicas e sociais. A terceira fase de acompanhamento ocorreu no período de 1996/1997, e envolveu 60% da coorte original masculina aos 18 anos de idade. Os objetivos foram avaliar o efeito de algumas variáveis biológicas e sociais nesta idade com o risco de apresentar estatura baixa, com IMC e prevalência de obesidade (CARDOSO, *et al.*, 2007).

Este trabalho está inserido na quarta fase do estudo, que foi realizada entre os anos de 2002 e 2004, quando os indivíduos da coorte original estavam com 23 a 25 anos de idade.

### 5.1 Tipo de estudo

Este é um estudo de coorte, descritivo e analítico que envolve indivíduos residentes de Ribeirão Preto, nascidos entre 01 de junho de 1978 a 31 de maio de 1979 e que foram reavaliados nos anos de 2002 a 2004 quando tinham entre 23 e 25 anos de idade, período no qual ocorreu a quarta avaliação do seguimento.



## **5.2 Local do estudo**

O estudo foi desenvolvido na cidade de Ribeirão Preto que está a 320 km a nordeste da cidade de São Paulo, capital do Estado de São Paulo, Sudeste do Brasil. Fundada em 1856, Ribeirão Preto é região rica e industrializada, com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,800 em 2010, ocupando o sexto lugar no estado de São Paulo e o 22º lugar no Brasil (PNUD, 2013). Possui território de um pouco mais de 651 km<sup>2</sup>, sendo que 127.309 km<sup>2</sup> estão em perímetro urbano e os 523.051 km<sup>2</sup> restantes constituem a zona rural e abriga uma população de 658.059, com taxa de urbanização de 99,7% segundo o Censo de 2010 (IBGE, 2014).

## **5.3 Critérios de inclusão**

Todos os indivíduos nascidos na coorte em 1978/79 e reavaliados em 2002-2004, residentes da cidade de Ribeirão Preto, SP.

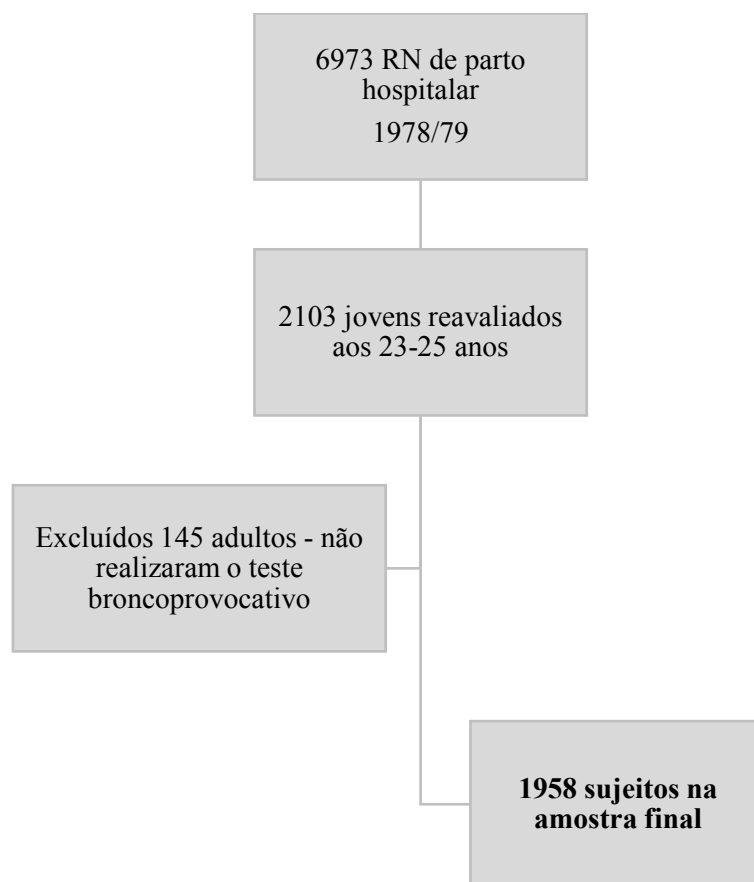
## **5.4 Critérios de exclusão**

Indivíduos que não se submeteram ao teste de broncoprovocação.

## **5.5 Processo de obtenção da amostra**

A coorte iniciada em 1978/79 avaliou um total de 6973 RN, sendo 6827 fetos únicos e 146 gemelares. Desses, em 2002/2004, foram localizados 5665 pelo sistema Hygia (sistema de agendamento eletrônico para usuários de serviços médicos do Sistema Único de Saúde - SUS), pela lista de usuários de planos de saúde e também por meio da lista de crianças avaliadas na fase escolar da coorte. Um total de 2103 (com gemelares) adultos jovens participaram efetivamente desta fase do estudo, dentre os quais 1958 (93,1% da amostra) foram submetidos ao teste de broncoprovocação com metacolina (Figura 1).

**Figura 1.** Adultos da Coorte de nascimentos de Ribeirão Preto 1978/79 com avaliação da função pulmonar



### 5.6 Aspectos Éticos

O projeto da quarta fase de avaliação da coorte foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), em 07/02/2000, processo HCRP nº 7606/99 (Anexo A). Todos participantes receberam e assinaram o termo de consentimento e tiveram esclarecidas, pela equipe de coleta de campo, todas suas dúvidas a respeito da pesquisa.

### 5.7 Instrumentos utilizados

Foram utilizados os seguintes instrumentos:

- Questionário sociodemográfico padronizado com informações sobre características socioeconômicas (ocupação, renda), escolaridade, história familiar de doenças crônicas não transmissíveis, hábito de fumar, consumo de álcool e drogas, características da casa (número de cômodos, presença de umidade e mofo), combustível usado para cozinhar, presença de animais domésticos, sintomas de atopia em pais e irmãos. Os sintomas de asma foram investigados aplicando-se o *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS),

questionário cuja validade e reprodutibilidade foram testadas. Foram investigados também sintomas de eczema e rinite.

- Teste de broncoprovocação com metacolina usando cloreto de metacolina (Sigma, St. Louis, MO, USA) diluída em solução salina tamponada (PBS) de acordo com padronização usada no laboratório de Seção de Pneumologia do HCFMRP-USP. Foram utilizadas concentrações progressivamente maiores (cada uma sendo o dobro da anterior), de 0,03 até 8mg/ml, sendo inaladas com auxílio de um nebulizador-dosificador (DeVilbiss) até que uma queda de  $VEF_1 \geq 20\%$  fosse detectada. Uma curva dose X resposta foi elaborada e a concentração necessária para a queda de 20% no  $VEF_1$  (PC20-metacolina) foi calculada. Por medida de segurança, o teste não foi iniciado se  $VEF_1 \leq 65\%$ , e um médico esteve presente durante todo o procedimento. O teste foi realizado no laboratório de Pneumologia do HCFMRP, por técnico e médico treinados.
- Foram revisados os dados da ficha de nascimento de cada pessoa localizada no arquivo dos RN da coorte de 1978/79 e recuperadas as seguintes informações: características maternas na época do parto (idade, paridade, hábito de fumar, situação conjugal, trabalho fora do lar, escolaridade, número de consultas no pré-natal), tipo de parto, duração da gestação (baseada na informação da data da última menstruação), nível socioeconômico, características paternas (idade, escolaridade, hábitos de fumar) e informações sobre os RN, tais como peso e comprimento.

## 5.8 Organização do banco de dados

Foi realizado um plano de codificação e desenvolvido um manual, transformando todas as variáveis-respostas dos questionários em uma classificação numérica para digitação do banco de dados. Os questionários foram codificados e digitados por pessoal treinado, com base de dados criada no programa MS-Access 2000. Foi montado um sistema de entrada e de verificação dos dados no programa. Os dados digitados foram submetidos a testes de validação e consistência. Os dados obtidos nessa fase do estudo foram ligados aos arquivos da coorte original (1978/79) compreendendo 822 variáveis.

## 5.9 Variáveis estudadas

### ***Desfecho:***

- Construto Asma:
  - Presença de pelo menos um dos sintomas da doença: sibilos (sim, não), sensação de aperto no peito (1 = sim, 0 = não), falta de ar no repouso durante o dia nos últimos 12 meses e/ou despertar noturno com falta de ar nos últimos 12 meses (sim, não). A presença de pelo menos um dos sintomas teve por objetivo uma melhor acurácia no diagnóstico de asma visto que a medida de reatividade brônquica positiva isoladamente não exclui outros diagnósticos.
- Diagnóstico médico de asma (sim, não);
  - Hiperreatividade brônquica determinada pelo teste broncoprovocativo com metacolina, considerando como positivo  $PC20 \leq 4$  mg/ml. Os resultados de teste com  $PC20 \geq 16$  mg/ml são considerados normais e  $PC20 \geq 4$  e  $< 16$  mg/ml são considerados limítrofes, segundo os critérios estabelecidos por Diretrizes organizadas pela American Thoracic Society (CRAPO, *et al.*, 2000), categorizada em 0 quando o  $PC20 \leq 4$  mg/ml para indicar hiperresponsividade brônquica e quando o  $PC20 \geq 4$ mg/ml sem hiperresponsividade brônquica.

### ***Exposição:***

- Peso ao nascer, categorizado em: baixo peso ao nascer ( $< 2500$  gramas: sim, não); peso insuficiente (2500g - 2999 gramas: sim, não); peso adequado ao nascer (3000 – 3999 gramas: sim, não) e alto peso ao nascer ( $\geq 4000$ gramas: sim, não).

Os RN foram pesados despídos em balanças calibradas semanalmente, com precisão de 10 gramas.

### ***Variáveis estudadas:***

- *Variáveis obtidas no nascimento*
  - Idade materna, informação obtida em anos completos e categorizada em: até 19 anos, 20-34 anos,  $\geq 35$  anos.
  - Tabagismo materno na gestação: não, sim.
  - Construto situação socioeconômica ao nascimento (SES Nascimento):
  - Escolaridade materna: informação obtida pela escolaridade em anos completos

- obtidos pelo último curso e série escolar e categorizada em: 0 a 4 anos, 5 a 8, 9-11,  $\geq 12$  anos de estudo;
- Ocupação materna: informada e codificada de acordo com o *International Standard Classification of Occupation* (ISCO) em: trabalhadoras manuais não qualificadas e semi-qualificadas, trabalhadoras manuais qualificadas e trabalhadoras não manuais;
  - Renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 1978/79, em cruzeiros (Cr\$1.560.00 em 1978 e Cr\$ 2.268.00 em 1979), categorizada em: 0 a 1.9 salários mínimos; 2 a 2.9 salários mínimos; 3 a 4.9 e; 5 ou mais salários mínimos.

#### ***Variáveis obtidas na vida adulta***

- Sexo: masculino, feminino.
- Cor de pele: branca, não branca.
- Ordem de nascimento: primeiro filho ou não.
- IMC do participante, calculado pela fórmula  $\text{Peso (kg)} / \text{Altura (cm}^2\text{)}$ , e classificado como: Magreza:  $\text{IMC} < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ , Eutrofia:  $\text{IMC}$  entre 18,5 Kg e  $24,9/\text{m}^2$ , Sobrepeso:  $\text{IMC}$  entre 25 e  $29,9 \text{ Kg/m}^2$  e Obesidade:  $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$  (WHO, 2004).
- Tabagismo na idade adulta: não, sim.
- Construto situação socioeconômica atual, do adulto (SES Adulto):
- Escolaridade do adulto (0 a 4 anos; 5 a 8 anos; 9 a 11 anos e; 12 ou mais anos de estudo);
- Ocupação do adulto (trabalhadores manuais não qualificados e semi-qualificados; trabalhadores manuais qualificados e trabalhadores não manuais), de acordo com a classificação do *International Standard Classification of Occupation* (ISCO);
- Renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 2002/04, em reais (R\$ 200.00 em 2002, R\$ 240.00 em 2003 e R\$ 260.00 em 2004), categorizada em: menos de 1 salário mínimo; 1 a 2.9 salários mínimos; 3 a 4.9; 5 a 9.9 e; 5 =10 ou mais salários mínimos.
- História de asma dos pais: não, sim.
- História de infecção respiratória importante antes dos 5 anos: não, sim.

- História de internação hospitalar por doença pulmonar antes dos 2 anos: não, sim.
- Atopia: não, sim. O TCP para alergia foi realizado utilizando-se oito extratos de alérgenos inalantes comuns no Brasil (grama, cachorro, gato, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Penicillium notatum*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*), mais solução salina fisiológica como controle negativo. Foram considerados atópicos os indivíduos com reação papular  $\geq 3$  mm para um ou mais dos oito alérgenos testados.

## 5.10 Análise Estatística

Inicialmente foi realizada a estatística descritiva e apresentada em forma de frequências absolutas e relativas, médias e desvios-padrão. Para a observação de associação entre a exposição BPN e o desfecho asma foi utilizada a modelagem com equações estruturais.

### 5.10.1 Modelagem por Equações Estruturais

#### 5.10.1.1 Equações Estruturais

Modelagem com equações estruturais (SEM) é uma análise epidemiológica que testa hipóteses de relações entre construtos (variáveis não observadas) e variáveis observadas, permitindo a análise de um conjunto de equações estruturais. Os construtos reduzem erros de mensuração e são capazes de interpretar estruturas causais.

Esse tipo de análise apresenta vantagens sobre a análise de regressão clássica. Ela é mais apropriada, pois permite a estimativa de efeitos indiretos (efeito de mediação), melhor controle do efeito confundimento, por ajustar também para causas comuns e explorar caminhos e mecanismos dos efeitos diretos e indiretos. Com o uso desta modelagem é possível construir uma rede de relações causais arranjadas de forma hierárquica em causas distais, intermediárias e proximais, baseadas na hipótese derivada da teoria, e testar o ajuste do modelo como um todo. A modelagem com equações estruturais consiste numa série de equações de regressão múltipla, sendo que todas as equações são ajustadas simultaneamente (KLINE, 2004).

### 5.10.1.2 Perdas do Seguimento

Para essa análise, inicialmente foram analisadas as perdas da amostra no seguimento, sendo comparadas as variáveis: idade, escolaridade, ocupação, renda e tabagismo materno. Nesta comparação utilizou-se o teste *qui*-quadrado, considerando diferença estatisticamente significativa com  $p$ -valor  $<0,05$ . Identificou-se que as taxas de comparecimento foram menores em filhos de mulheres com renda mensal de 2 a 2,9 salários mínimos ( $p=0,001$ ), mães trabalhadoras não manuais ( $p=0,001$ ), com escolaridade acima de 12 anos ( $p<0,001$ ) e tabagistas ( $p<0,001$ ).

A amostra final do estudo foi ponderada, calculando-se a probabilidade de o participante ter comparecido na 4ª fase seguimento da coorte em função das variáveis associadas significativamente no teste de *qui*-quadrado, por meio do modelo de regressão logística. Para minimizar a possibilidade de associações espúrias das perdas da amostra, foi calculado o inverso dessa probabilidade de seleção. Esta variável foi utilizada na ponderação das estimativas dos modelos com equações estruturais.

As análises estatísticas iniciais e a construção da variável de ponderação foram realizadas no software STATA® versão 14.0.

### 5.10.1.3 Construtos

Para determinar o número de variáveis necessárias para explicar as correlações entre um conjunto de variáveis observadas, foram realizadas análises fatoriais exploratórias iniciais (AFE), pois se tinha uma teoria subjacente, mas não se conhecia a partir das variáveis medidas, o número de fatores necessários para sua composição. Posteriormente, foi realizada a análise fatorial confirmatória (AFC), na qual os fatores determinados anteriormente pela AFE foram verificados.

Dessa forma, foram realizados construtos para algumas variáveis com o objetivo de explicar correlações entre as mesmas.

Para AFE foram adotadas cargas convergentes (CF) acima de 0.50; para AFC adotaram-se as seguintes estimativas: a)  $p$ -valor maior que 0.05 no teste do *qui*-quadrado ( $\chi^2$ ); b)  $p<0,08$  e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0.08 para o *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA); c) CFI (Comparative Fit Index) e TLI (Tucker-Lewis Index)  $>0,95$ ; d) valores menores que 1.00 para o WRMR e, e) validade discriminante, ou seja, as correlações entre os indicadores não devem ser excessivamente altas ( $>0,90$ ), uma vez que cada indicador deve medir um aspecto distinto do construto. Para obter

sugestões de alterações ao construto proposto, o comando modindices (índices de modificação) foi utilizado. Todas estas análises foram realizadas no software Mplus versão 6.0.

Os construtos foram descritos no item 5.5.2, sendo eles: asma, situação socioeconômica ao nascimento (SES Nascimento) e situação socioeconômica do adulto (SES Adulto).

#### 5.10.1.4 Modelo Teórico Proposto

No modelo teórico proposto foram consideradas variáveis que contribuem para o desenvolvimento de asma, sugeridas na literatura, tais como predisposição genética, meio intrauterino, hábitos de vida e exposição ambiental. As variáveis utilizadas foram: idade da mãe, tabagismo materno, cor de pele, infecção respiratória até os 5 anos, internação até os 2 anos, SES nascimento e SES adulto, ordem de nascimento, sexo, IMC, atopia, tabagismo do adulto e história de asma dos pais.

A SES nascimento é uma variável exógena que exerce seus efeitos sobre as variáveis que contribuem para o mecanismo de desenvolvimento da asma.

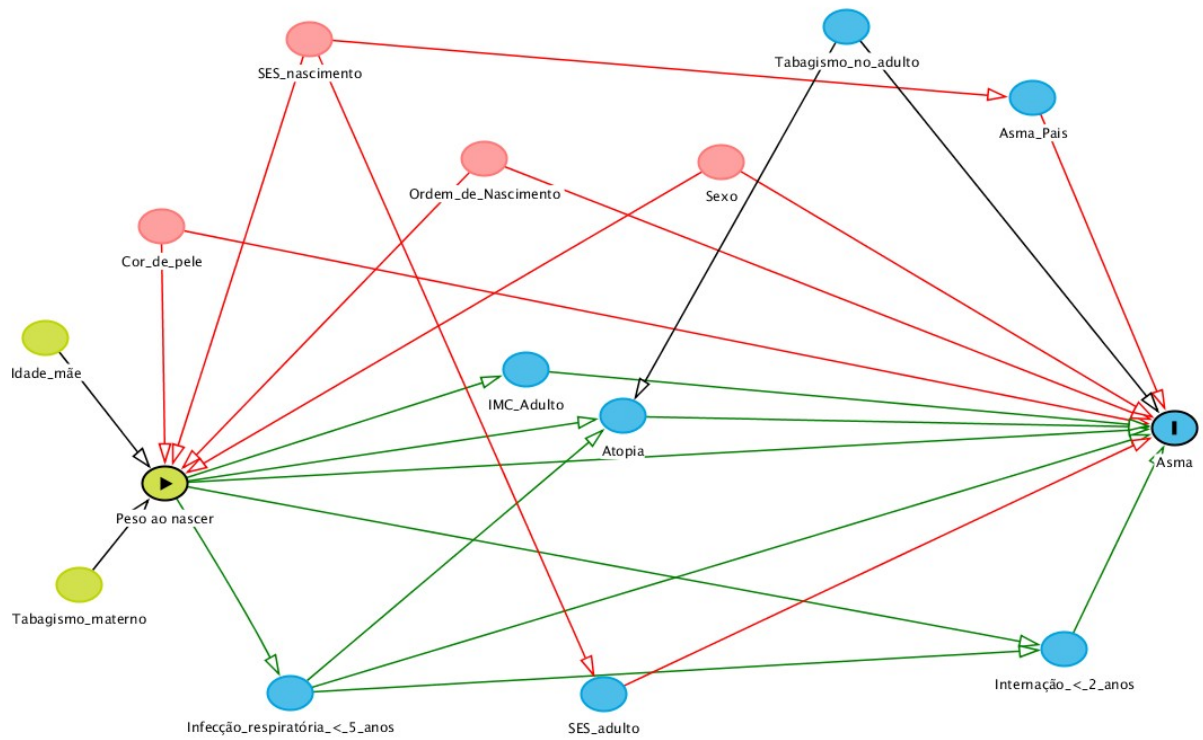
#### 5.10.1.5 Análise

Para a SEM, foi utilizado o estimador “Raiz do resíduo quadrático médio ponderado - “*Weighted Least Squares Mean And Variance Adjusted*” (WLSMV). Para o controle das variâncias residuais e ponderação das estimativas por perdas de seguimento, foi utilizado a parametrização Theta. Essa parametrização é *default* quando a estimação WLSMV é utilizada. Quando uma variável categórica dependente influencia ou é influenciada por outra variável dependente ou latente só podem ser estimadas usando a parametrização Theta.

O comando modindices (índices de modificação) foi usado considerando valores superiores a 10 para a elaboração do modelo. Assim, foram estimados os coeficientes padronizados para análise exploratória dos **efeitos diretos** (relação direta de uma variável sobre outra), **indiretos** (efeito exercido por uma variável sobre a outra, por intermédio de uma variável mediadora) e **efeito totais**, somando os efeitos diretos e indiretos, por meio da soma entre os efeitos diretos e pela multiplicação entre os efeitos indiretos. Foi considerado efeito significativo quando p-valor <0,05.

Todas estas análises foram realizadas no software *Mplus* versão 6.0.



**Figura 2.** DAG - *Directed Acyclic Graph*. Coorte de nascimentos de Ribeirão Preto 1978/79

## 6. RESULTADOS

---

## 6. RESULTADOS

Dentre os 1958 indivíduos avaliados, 277 (14,1%) foram diagnosticados como asmáticos.

**Tabela 1.** Distribuição das variáveis do seguimento de acordo com a presença ou não de asma.

Variáveis	Asma		P
	NÃO (n/%)	SIM (n/%)	
<b>Sexo</b>			<b>&lt;0,001</b>
Masculino	855 (51,0)	107 (38,6)	
Feminino	826 (49,0)	170 (61,4)	
<b>Ordem de Nascimento</b>			0,281
1º filho	658 (39,3)	99 (35,9)	
Não é o 1º filho	1017 (60,7)	177 (64,1)	
<b>Cor</b>			0,156
Branca	1123 (66,8)	173 (62,5)	
Não branca	558 (33,2)	104 (37,5)	
<b>Tabagismo</b>			0,504
Sim	288 (17,1)	52 (18,8)	
Não	1393 (82,9)	225 (81,2)	
<b>IMC</b>			0,435
Magreza	134 (8,0)	27 (9,7)	
Eutrofia	937 (55,9)	148 (53,5)	
Sobrepeso	412 (24,5)	63 (22,7)	
Obesidade	194 (11,6)	39 (14,1)	
<b>Infecção Respiratória até 5 anos</b>			<b>&lt;0,001</b>
Não	1236 (84,9)	135 (56,3)	
Sim	220 (15,1)	105 (43,7)	
<b>Internação até os 2 anos</b>			<b>&lt;0,001</b>
Não	1354 (90,4)	189 (77,8)	
Sim	144 (9,6)	54 (22,2)	
<b>Atopia</b>			<b>&lt;0,001</b>
Não	973 (59,7)	82 (30,6)	
Sim	657 (40,3)	186 (69,4)	
<b>TOTAL</b>	<b>1958 (100)</b>	<b>277 (100)</b>	

IMC = Índice de massa corporal;

Asma = Diagnóstico de Asma, Chiado nos últimos 12 meses, Aperto nos últimos 12 meses, falta de ar durante o dia em repouso nos últimos 12 meses, falta de ar a noite nos últimos 12 meses e teste broncoprovocativo.

Sexo feminino ( $p < 0,001$ ), infecções respiratórias até o 5º ano de vida ( $p < 0,001$ ), internações hospitalares por doença pulmonar até o 2º ano de vida ( $p < 0,001$ ) e história de atopia ( $p < 0,001$ ) estiveram associados com asma na vida adulta (Tabela 1).

**Tabela 2.** Distribuição das variáveis do nascimento de acordo com a presença ou não de asma.

Variáveis	Asma		p
	Não	Sim	
<b>Peso ao nascer</b>			0,322
Adequado	1108 (65,9)	178 (64,3)	
Baixo Peso	107 (6,3)	26 (9,4)	
Peso Insuficiente	344 (20,5)	57 (20,6)	
Alto peso	122 (7,3)	16 (5,7)	
<b>Asma Pais</b>			<b>0,003</b>
Não	1530 (91,0)	236 (85,2)	
Sim	151 (9,0)	41 (14,8)	
<b>Idade Mãe</b>			0,606
≤ 19 anos	206 (12,3)	28 (10,2)	
20–34 anos	1327 (79,4)	222 (81)	
>35 anos	139 (8,3)	24 (8,8)	
<b>Tabagismo materno</b>			0,157
Não	1240 (75,2)	192 (71,1)	
Sim	410 (24,8)	78 (28,9)	
<b>TOTAL</b>	<b>1958 (100)</b>	<b>277 (100)</b>	

Asma nos pais mostrou-se associada com asma do filho adulto ( $p=0,003$ ) (Tabela 2).

**Tabela 3.** Modelos estruturais inicial e final do peso ao nascer à asma na vida adulta.

Medidas de ajuste	Modelo Inicial	Modelo Final
$X^2$	290,560*	207,145*
Degrees of freedom	76	68
<i>p-value</i> $X^2$	0,0000	0,0000
RMSEA	0,038	0,031
90% C.I.	0,034 -0,043	0,027-0,036
Probability RMSEA $\leq 0.05$	1,000	1,000
CFI	0,973	0,986
TLI	0,958	0,976
WRMR	1,210	0,996

**Modelo inicial** sem índice de modificação. **Modelo final** considerando uma correlação entre ocupação da mãe e trabalho atual do adulto, conforme indicação do índice de modificação (M.I.=10.000).  $X^2$ : Chi-squared test. **RMSEA**: Root Mean Square Error of Approximation. **90% CI**: Intervalo de Confiança. **CFI**: Comparative Fit Index. **TLI**: Tucker Lewis Index. **WRMR**: Weighted Root Mean Square Residual.

O modelo inicial da SEM teve bom ajuste, exceto para o valor de WRMR (=1,210). Então, foi sugerido um segundo modelo com algumas modificações (modíndice) entre as variáveis de desfecho e as variáveis de confusão. Foi considerado apenas a sugestão plausível (ocupação da mãe e trabalho atual do adulto) e que originou o modelo final.

O modelo final da SEM teve bom ajuste, pois o valor de WRMR foi menor que 1 (0,996) e qui-quadrado  $< 0,05$ . Também foram sugeridas algumas modificações para este modelo, porém essas sugestões estavam relacionadas a mudanças nas variáveis latentes, não consideradas plausíveis para a teoria (Tabela 3).

**Tabela 4.** Construtos finais SES Nascimento, SES Adulto e Asma no Adulto, da Modelagem com Equações Estruturais

Construtos	Coefficiente padronizado	Erro padrão	p-valor
<b>SES Nascimento:</b>			
renda	0,793	0,017	0,000
escmae	0,860	0,015	0,000
ocupmae	0,778	0,023	0,000
<b>SES Adulto:</b>			
RendaFam	0,875	0,036	0,000
escad	0,964	0,039	0,000
trabat	0,498	0,026	0,000
<b>Asma:</b>			
PC20cod	0,547	0,042	0,000
DiagAsma	0,983	0,067	0,000
Chiado12	0,711	0,062	0,000

SES Nascimento: construto da situação socioeconômica familiar, utilizando as variáveis renda (renda familiar ao nascimento), escmae (anos de estudo da mãe) e ocupmae (ocupação da mãe). SES Adulto: construto da situação socioeconômica do adulto, utilizando as variáveis RendaFam (renda familiar atual), escad (anos de estudo do adulto), e trabat (ocupação atual do adulto). Asma: construto da asma utilizando as variáveis PC20cod (medida de hiper-responsividade brônquica em mg/dL), diagAsma (diagnóstico de asma) e Chiado12 (presença de chiado nos últimos 12 meses).

No modelo final, cada indicador dos construtos “SES nascimento”, “SES adulto” e “Asma” tiveram cargas fatoriais acima de 0,50 e, todos os indicadores desses construtos tiveram p-valores significantes ( $p < 0,001$ ).

Para o construto da variável asma, as três variáveis que apresentaram maior CF ( $> 0,50$ ) em AFE foram PC20 (0,753), presença de chiado no peito nos últimos 12 meses (0,681) e diagnóstico médico de asma (0,552).

As cargas padronizadas dos construtos “SES nascimento”, “SES adulto” e “Asma” foram acima de 0,5 e todos os indicadores desses construtos tiveram p-valores significantes ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

**Tabela 5.** Efeitos totais, diretos e indiretos das variáveis preditoras à asma ao longo do ciclo vital

Variáveis preditoras à asma	Via/ Efeito	Coefficiente padronizado	Erro padrão	p-valor
<b>Peso ao Nascer Categorizado</b>	<b>Total</b>	-0,110	-2,168	<b>0,030</b>
	Direto	-0,103	-1,361	0,174
	Indireto (1)	-0,220	-2,089	<b>0,037</b>
	Indireto (2)	-0,005	-2,022	<b>0,043</b>
<b>SES nascimento</b>	<b>Total</b>	-0,142	-3,275	<b>0,001</b>
	Direto	-0,190	-1,561	0,118
	Indireto (3)	0,061	3,111	<b>0,002</b>
	Indireto (4)	0,164	2,065	<b>0,039</b>
	Indireto (5)	-0,001	-2,174	<b>0,030</b>
<b>SES adulto</b>	<b>Total</b>	-0,140	-1,600	0,110
	Direto	-0,091	-1,025	0,305
	Indireto (6)	-0,050	-3,087	<b>0,002</b>
<b>Fumo mãe</b>	<b>Total</b>	0,016	0,360	0,719
	Direto	-0,147	-2,011	<b>0,044</b>
	Indireto (7)	0,040	2,916	<b>0,004</b>
<b>Fumo adulto</b>	<b>Total</b>	0,205	4,199	<b>0,000</b>
	Direto	0,205	4,197	<b>0,000</b>
<b>Infecção Respiratória até 5 anos</b>	<b>Total</b>	1,366	3,639	<b>0,000</b>
	Direto	1,327	3,477	<b>0,001</b>
<b>Internação até 2 anos</b>	<b>Total</b>	0,398	7,295	<b>0,000</b>
	Direto	-0,862	-2,152	<b>0,031</b>
	Indireto (8)	1,257	3,322	<b>0,001</b>

1 – Via internação até 2 anos e infecção respiratória até 5 anos; 2 – Via SES adulto e fumo adulto; 3 – Via fumo adulto; 4 – Via infecção respiratória até 5 anos; 5 – Via idade mãe, fumo mãe e fumo adulto; 6 – Via fumo adulto; 7 – Via fumo adulto; 8 – Via Infecção respiratória até 5 anos.

Menor valor de **peso ao nascer** categorizado (CP=-0,110; p=0,030) e de **SES nascimento** (CP=-0,142; p=0,001) tiveram efeito total na asma. Maior valor de **fumo do adulto** (CP=0,205; p<0,001), **infecção respiratória até os 5 anos** (CP=1,366; p<0,001) e **internação até os 2 anos** (CP=0,398; p<0,001) apresentaram efeito total na asma.

Menor valor de **fumo da mãe** (CP=-0,147; p=0,044) e **internação até os 2 anos** (CP=-0,862; p=0,031) tiveram efeito direto na asma.

Maior valor de **fumo do adulto** (CP=0,205; p<0,001) e **infecção respiratória até 5 anos** (CP=1,327; p=0,001) apresentaram efeito direto na asma.

O **peso ao nascer** também se associou indiretamente com asma via *internação até 2 anos e infecção respiratória até 5 anos* (CP=-0,220; p=0,037) e via *SES adulto e fumo adulto* (CP=-0,005; p=0,043).

As variáveis de exposição também se associaram indiretamente com asma. **SES nascimento** se associou com asma via *fumo adulto* (CP=0,061; p=0,002), via *infecção respiratória até 5 anos* (CP=0,164; p=0,039) e via *idade da mãe, fumo da mãe e fumo do*

*adulto* (CP=-0,001; p=0,030). Menor valor de **SES adulto** (CP=-0,050; p=0,002) apresentou efeito indireto na asma, via *fumo no adulto*. Maior valor de **fumo da mãe** (CP=0,040; p=0,004) foi associado indiretamente à asma via *fumo do adulto*; e maior valor de **internação até os 2 anos** (CP=1,257; p=0,001) via *infecção respiratória até os 5 anos*.

## 7. DISCUSSÃO

---



## 7. DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs a avaliar a associação do peso de nascimento com o desenvolvimento de asma na idade de adulto jovem e explorar por quais caminhos o peso dos RN pode estar associado a asma, na Coorte de Nascimentos de 1978/79.

Participaram deste estudo um terço dos jovens da coorte inicial, e 14,1% dos 1958 que realizaram o teste de broncoprovocação foram diagnosticados com asma. Asma foi mais frequente em indivíduos do sexo feminino, com infecções respiratórias até os 5 anos, internações hospitalares até os 2 anos, com história de atopia e pais asmáticos. Maiores prevalências de asma no sexo feminino, com atopia e com história de pai ou mãe com asma também foram encontrados no trabalho de Macedo, *et al.*, 2007. Aqueles que tiveram infecção respiratória até os 5 anos e que foram internados por doença pulmonar até os 2 anos de idade apresentaram maiores frequências de asma com 23-25 anos.

Para o presente estudo foi utilizada a variável latente asma, obtida indiretamente na correlação entre diagnóstico médico de asma, hiperreatividade brônquica com o teste broncoprovocativo e presença de pelo menos um dos sintomas da doença, como a presença de sibilos, sensação de aperto no peito e falta de ar ao repouso e/ou despertar noturno por falta de ar nos últimos 12 meses. O uso deste construto visa reduzir erros de medição e é importante reforçar que a análise fatorial confirmatória apresentou bons índices de ajuste para as variáveis latentes utilizadas na análise, pois todas apresentaram cargas fatoriais acima de 0,5.

Foi encontrada associação entre menor valor de **peso ao nascer** com asma na vida adulta. Este resultado pode ser observado por meio da SEM, nas associações total e indireta. A associação indireta foi observada por dois caminhos: via *internação até 2 anos e infecção respiratória até 5 anos* e via *SES adulto e fumo adulto*.

Alguns trabalhos apresentam resultados semelhantes: no estudo de Shaheen, *et al.*, 1998, a prevalência de asma aos 26 anos caiu com o aumento do peso ao nascer e aumentou com elevação do IMC em adultos, mostrando que BPN e maiores valores de IMC na vida adulta estão associados com maiores prevalências de asma. Na metanálise de Mu, *et al.*, 2014, foi observado aumento de risco para asma em crianças de BPN quando comparadas as crianças com peso insuficiente e normal (OR 1,25; 95% CI: 1,12–1,39,  $p < 0,05$ ). Essa metanálise também encontrou que crianças nascidas de BP tem 16% maior risco de asma quando comparadas aos RN de peso adequado. Ambos estudos afirmaram que os mecanismos pelos quais o BPN aumenta o risco para a asma ainda não são completamente compreendidos.

No estudo da Coorte de Nascimentos BRISA, 2010, foram estudadas associações entre fatores ambientais nos primeiros 1000 dias de vida com sintomas de asma na infância e observou-se que, maiores pesos de nascimento foram associados a menores valores de sintomas de asma na infância; resultados esses semelhantes aos achados de metanálises prévias, onde foi encontrado que BPN aumentava o risco para o desenvolvimento de asma infantil (NASCIMENTO, *et al.*, 2017).

Entretanto, em uma revisão sistemática com 41 artigos selecionados sobre o tema, 26 estudos observaram associação entre BPN e asma e 15 não (CHATKIN e MENEZES, 2005). Em outros trabalhos também não foi encontrada associação entre essas duas condições (HAGSTROM, *et al.*, 1998; SEARS, *et al.*, 1996; GREGORY, *et al.*, 1999).

No presente estudo também foram encontradas associações totais, diretas e indiretas entre algumas variáveis preditoras e asma; menor valor de **SES nascimento** apresentou efeito total na asma e efeito indireto via *idade da mãe*, *fumo da mãe* e *fumo do adulto*. Por outro lado, maior valor de SES nascimento apresentou efeito indireto na asma via *fumo adulto* e via *infecção respiratória até 5 anos*.

Resultados de vários estudos mostram constantemente menor valor de SES ao nascimento como um fator de risco para incidência, controle e exacerbação de asma (RAMSAHAI, *et al.*, 2018; EUM, *et al.*, 2019; THAKUR, *et al.*, 2013, CHEN, *et al.*, 2006), pois estes indivíduos apresentam piores hábitos de higiene, difícil acessibilidade a cuidados de saúde, medicamentos e emergência, maior exposição ao cigarro e poluição e maior índice de IMC (CRUZ, *et al.*, 2010; BACON, *et al.*, 2009).

No estudo de Miller, *et al.*, 2000, foi observado que quanto maior a renda dos indivíduos brancos, menor a gravidade da asma sugerida por alguns marcadores. Este resultado não foi observado em indivíduos não brancos. Em outro estudo, foi encontrada maior prevalência de asma em indivíduos não brancos, não considerando a classe social (NELSON, *et al.*, 1997). No presente estudo, não houve diferença de prevalência de asma nos indivíduos de cor branca e não branca.

Entretanto, alguns estudos mostram maiores prevalências de sintomas de asma ao longo da vida em sociedades abastadas (CRUZ, *et al.*, 2010; POYSER, *et al.*, 2002).

Maior valor de **fumo do adulto**, **internação até os 2 anos** e **infecção respiratória até 5 anos** apresentaram efeito total e direto na asma. **Fumo da mãe** apresentou efeito direto e indireto (via *fumo do adulto*) na asma; também apresentaram efeito indireto na asma **SES do adulto** (via *fumo do adulto*) e **internação até os 2 anos** (via *infecção respiratória até os 5 anos*).

Com relação ao tabagismo, estudos sobre a associação entre tabagismo e asma apresentam resultados contraditórios. Em alguns estudos transversais o risco de asma não foi elevado em fumantes ativos comparado com os que nunca fumaram (LEBOWITZ, 1977; FLODIN, 2004), enquanto outros observaram aumento do risco para asma em fumantes (PIIPARI, *et al.*, 2004; ARIF, *et al.*, 2003).

O tabagismo tem impacto significativo no desenvolvimento e progressão da asma e DPOC, causando diminuição da função pulmonar diminuindo a eficácia dos corticosteroides inalados e agrava a inflamação das vias aéreas, piorando os sintomas (HIRVONEN, *et al.*, 2019).

Evidências epidemiológicas da associação entre tabagismo e asma possuem pouca consistência, pois os estudos apresentam medidas precárias de exposição à fumaça do cigarro, imprecisão para diagnóstico de asma e por utilizarem medidas de auto-relato ou questionários, tendo viés de memória. No entanto, os resultados indicam uma prevalência maior de asma entre mulheres fumantes em comparação com mulheres não fumantes. O *Canadian National Health Survey* observou taxa de prevalência de asma em mulheres fumantes 70% maior do que as não fumantes e a interação entre fumo e sexo foi evidente em mulheres menores de 25 anos (POLOSA, 2013).

Vários autores sugerem que o tabagismo materno pode influenciar o desenvolvimento do sistema respiratório do RN, a função pulmonar e o risco de BPN (WALKER, *et al.*, 2014; HOO, *et al.*, 1998; MILNER, *et al.*, 1990), podendo aumentar o risco para asma na infância (JAAKOLA, *et al.*, 2004). E em alguns estudos pode-se observar fumo materno associado com BP e baixo nível socioeconômico, e esses dois fatores contribuindo para o desenvolvimento de asma, achados semelhantes ao de Jaakola (INFANTE-RIVARD, *et al.*, 1995).

O tabaco contém mais de 4.000 compostos, sendo a maioria carcinogênicos e irritativos e responsáveis pela causa de muitas doenças crônicas, como: doença arterial coronariana e doença pulmonar obstrutiva crônica, como a asma (PIIPARI, *et al.*, 2004).

Em relação a infecção respiratória até os 5 anos de idade, a maioria das exacerbações de asma são iniciadas por infecção das vias aéreas superiores causadas por vírus. Estudos mostram que os alérgenos, como ácaros e poeira doméstica são conhecidos como uma das principais causas da exacerbação da asma. Outros fatores também podem desencadear essa exacerbação, como: ar frio, tabagismo, consumo de álcool, exercícios físicos, uso de anti-inflamatórios e infecções virais, como vírus sincicial e rinovírus, sendo este apontado como

causa frequente de exacerbação de asma em adultos. Infecção pelo vírus da gripe também pode provocar exacerbação da asma mais em adultos do que em crianças (LIKURA, *et al.*, 2015). A rinite e sinusite também são frequentemente associadas à asma, independentemente da idade e pneumonia é um forte fator de risco, considerando que os patógenos causadores da doença podem estar envolvidos na gênese da doença (ILMARINEN, *et al.*, 2015).

O estudo de Thomsen, *et al.*, 2010 mostra que crianças com asma desenvolvem uma manifestação mais crítica do vírus sincicial respiratório em comparação com crianças sem asma. Alguns estudos de coorte mostram que o rinovírus e vírus sincicial são um dos fatores de risco para infecções respiratórias de vias áreas inferiores em crianças e, em menor medida, os vírus para influenza, adenovírus, metapneumovírus e gripe. As infecções que ocorrem no período pré-escolar contribuem a persistência do chiado, entretanto esse sintoma tende a desaparecer nos primeiros anos escolares quando estes não são atópicos e apresentam função pulmonar normal (WALKER, *et al.*, 2014).

Doenças respiratórias associadas a presença de sibilos, nos primeiros anos de vida são causas de frequentes hospitalizações e morbidade, e estão associadas ao aumento de risco de asma em crianças na idade escolar (JACKSON, *et al.*, 2010; SIGURS, *et al.*, 2005). Uma das limitações deste estudo foi o diagnóstico de asma realizado apenas na quarta fase de seguimento da Coorte, quando os indivíduos tinham entre 23 e 25 anos de idade, não sendo possível a obtenção do diagnóstico de asma na infância.

A associação entre asma e fatores socioeconômicos ainda não é bem compreendida. Alguns estudos mostram uma associação negativa entre prevalência, internações hospitalares por asma e gravidade da doença com status socioeconômico, como tipo de ocupação, renda e educação (BASAGANA, *et al.*, 2004; LITTLEJOHNS e MACDONALD, 1993).

Há evidências mostrando que baixo status socioeconômicos apresentam associação com taxas mais altas de morbidade e mortalidade em doenças crônicas, principalmente cardiovascular e DPOC.

E também, de acordo com a raça e a etnia, podem exacerbar a vulnerabilidade de crianças a asma por meio de maior exposição à poluição do ar, alérgenos, estresse social, pouco controle sobre mudanças de seu ambiente social para reduzir a exposição a importantes fatores de risco para asma, baixa qualidade dos cuidados de saúde e acesso limitado a cuidados de saúde e medicamentos, como os corticoides inalatórios (EUM, *et al.*, 2019; THAKUR, *et al.*, 2013; BACON, *et al.*, 2009; CHEN, *et al.*, 2006). Além disso, ter cobertura de seguro saúde está associada a cessação de tabagismo, taxas reduzidas de BPN e maior

acesso a imunoterapia, reduzindo, portanto, o risco de asma (THAKUR, *et al.*, 2013).

Em uma sub análise voltada para BPN e asma no adulto, foram excluídos da amostra os indivíduos da Coorte nascidos pré-termo; não foi encontrada associação total ou direta entre BPN e asma (dados não apresentados). Entretanto, foi observado que BPN esteve associado com asma indiretamente, via *SES adulto e fumo do adulto*, assim como no presente estudo. Além disso, algumas variáveis se associaram indiretamente com asma, via BPN: SES Nascimento (via BPN, SES adulto e fumo do adulto), idade da mãe (via fumo da mãe, BPN, SES adulto e fumo adulto) e fumo da mãe (via BPN, SES adulto e fumo do adulto). Os três caminhos encontrados mostraram como o BPN pode influenciar indiretamente no desenvolvimento de asma. Este resultado pode ser uma explicação para os resultados controversos encontrados na literatura. Pode-se observar que as variáveis **SES adulto e fumo do adulto** estiveram presentes nos três caminhos trilhados juntamente com o **BPN** na associação indireta de algumas variáveis (SES Nascimento, idade da mãe e fumo da mãe) com a asma; bem como na associação indireta entre menor valor de **peso ao nascer** e asma. A presença ou não de associação pode então depender de características da amostra estudada e do controle adequado das variáveis preditoras, considerando-se vários fatores de risco.

As crianças que nasceram de BP podem apresentar risco aumentado para sintomas de asma tanto na infância como na vida adulta, porém esse risco pode não estar relacionado apenas com a deficiência de nutrição intrauterina, crescimento fetal e cuidados neonatais. Os fatores do meio ambiente na infância, como o baixo nível socioeconômico parecem apresentar maior impacto no desenvolvimento de asma na vida adulta (SVANES, *et al.*, 1998; HAGSTROM, *et al.*, 1998).

Embora não seja consenso, alguns trabalhos mostram evidências de diminuição de função pulmonar na infância em crianças que nasceram de BP e conseqüentemente a prevalência de sintomas respiratórios (CHATKIN, *et al.*, 2005).

A associação entre BPN e outras doenças na vida adulta pode ser explicada também por mecanismos de adaptação precoce em resposta à várias exposições adversas tanto na vida fetal como na infância, tais como prejuízo no crescimento pulmonar, diminuição das vias aéreas e no volume pulmonar (MU, *et al.*, 2014) podendo, portanto, o BPN ser um considerado como mediador junto com outras variáveis já conhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de asma na vida adulta.

A associação entre idade materna e asma pode ser mediada pelo envelhecimento materno, pela paridade, ou por alguma outra variável relacionada. Algumas evidências na

literatura mostram uma evolução menos satisfatória em filhos de mães mais jovens (TAYLOR, *et al.*, 1983; WADSWORTH, *et al.*, 1984). Outros não apresentam diferenças nos cuidados em filhos de mães mais jovens ou mais velhas (MERCER, *et al.*, 1984).

Os mecanismos que envolvem a etiologia da asma ainda não estão bem esclarecidos na literatura. Evidências indicam que o desenvolvimento da asma pode estar associado a mecanismos epigenéticos e começar na vida intrauterina (WEINMANN, *et al.*, 2015).

O impacto dos fatores de risco perinatais para o desenvolvimento de asma também não está bem compreendido na literatura. Embora alguns estudos demonstrem associação entre peso ao nascer e outros fatores perinatais com asma, os resultados ainda são inconsistentes, pois apresentam pouco ou nenhum impacto no desenvolvimento da doença. Entretanto, as exposições simultâneas dos fatores perinatais com outros fatores de risco podem impactar no desenvolvimento da asma (KIM, *et al.*, 2018).

Além disso, tem sido mostrado na literatura a predisposição genética, exposições durante os primeiros anos de vida e mecanismos epigenéticos como cruciais no desenvolvimento da doença (WEINMANN, *et al.*, 2015). Entretanto, o aumento abrupto da prevalência de asma entre os anos de 1980 e 1990 não pode ser explicado somente pela predisposição genética; as alterações ambientais e algumas exposições, como tabagismo, alérgenos, fatores dietéticos e infecções respiratórias também são relevantes para o desenvolvimento da asma (DICK, *et al.*, 2014) sendo, portanto, a causa da asma uma combinação de fatores ambientais e predisposição genética (KIM, *et al.*, 2018).

Um dos pontos fortes deste estudo reside no fato do acompanhamento longitudinal de mais de 2000 sujeitos, assim como a utilização do teste broncoprovocativo como ferramenta para compor o diagnóstico de asma.

A aplicação de novas ferramentas estatísticas como a modelagem de equações estruturais é o ponto alto do trabalho, pois permitem a criação de variáveis latentes e uma maior compreensão do papel do BP no desenvolvimento da asma.

Uma limitação que precisa ser apontada diz respeito à falta de informação mais detalhada sobre questões referentes à gestação e a primeira infância. As informações sobre internações e infecções respiratórias na infância foram obtidas na entrevista com o adulto jovem; portanto o viés de memória precisa ser considerado. E também não foi estudada a reprodutibilidade do questionário utilizado em uma população brasileira, constituindo outro fator limitante do estudo (VIANNA, *et al.*, 2007).

Existe uma complexa relação entre os fatores que influenciam no desenvolvimento

da asma. Por meio de estudos de coorte, pesquisadores tem se esforçado em estudar os fatores de risco para asma e para outras DCNT na vida adulta, desde as fases mais precoce da vida. Estudos de coorte são considerados muito importantes, pois permitem o acompanhamento a longo prazo do indivíduo permitindo compreender transições da infância para a vida adulta e o desenvolvimento de doenças crônicas no adulto (CARDOSO, *et al.*, 2007).

O presente estudo traz valiosa contribuição para o estudo da asma ao conseguir demonstrar os efeitos que o peso ao nascer tem no caminho causal da asma, reforçando a importância do ciclo vital para essas questões.

## 8. CONCLUSÕES

---



## 8. CONCLUSÕES

Menor valor de peso ao nascer apresentou efeito total na asma e se associou indiretamente por 2 caminhos:

- Via internação até os 2 anos e infecção até os 5 anos;
- SES adulto e fumo adulto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2005;35: 612-18.

Arif AA, Delclos GL, Lee ES, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *Eur Respir J* 2003; 21: 827-833.

Asher MI, Keil U, Anderson HR, *et al.* International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8: 483-491.

Bacon SL, Bouchard A, Loucks EB, *et al.* Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respir Research* 2009; 10: 125.

Barbieri MA, Bettiol H, Silva AAM, *et al.* Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirão Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(8): 1041-55.

Barbieri MA, Gomes UA, Barros-Filho AA, Bettiol H, Almeida LEA, Silva AAM. Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: a questão do método. *Cad Saúde Públ* 1989;5: 376-87.

Barker DJP, Godfrey KM, Fall C, *et al.* Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303: 671-5.

Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. *British Medical Bulletin* 1997;53(1): 96-108.

Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2 ed. Edinburgh London New York Philadelphia São Francisco Sydney Toronto: Churchill Livingstone, 1998.

Basagana X, Sunyer J, Kogevinas M, *et al.* Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults. The European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol* 2004;160: 178-188.

Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31(1): 143-178.

Bettiol H, Sabbag Filho D, Haeffner L, Barbieri Ma, Silva Aam, Portela A, *et al.* Do intrauterine growth restriction and overweight at primary school age increase the risk elevated body mass index in young adults? *Braz J Med Biol Res* 2007;40(9): 1237-1244.

Bierbaum S, Heinzmann A. The genetics of bronchial asthma in children. *Respiratory Medicine* 2007;101: 1369-75.

Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. *Paediatric Respiratory Reviews* 2013;4: 256-62.

Carey MA, Card JW, Voltz JW, *et al.* It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007;8(8): 308-13.

Cart-Hill R, Campbell DM, Hall MH, *et al.* Is birth weight determined genetically? *BMJ* 1987;295: 687-690.

Cardoso VC, Simões VMF, Barbieri MA, *et al.* Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirão Preto, SP and São Luis, MA. *Braz J Med Biol Res*, 2007;40(9): 1165-76.

Cardoso VC. Da saúde perinatal à saúde do adulto jovem: Estudos dos fatores de risco para Síndrome Metabólica na coorte nascida em 1978/79 nos Hospitais de Ribeirão Preto, SP [tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 2008.

Cardoso VC, Bettiol H. Consequências metabólicas tardias da prematuridade. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procionoy RS, Leone CR, organizadores. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 12. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015.p.9-58. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.2.

Casagrande RRD, Pastorino AC, Souza RGL, *et al.* Prevalência de asma e fatores de risco em escolares da cidade de São Paulo. *Revis SaudePublica* 2008;42(3): 517-523.

Chatkin MN, Menezes AMB. Associação entre baixo peso ao nascer e asma: uma revisão sistemática da literature. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am, Public Health* 2005;17(2): 102-109.

Chen E, Hanson MD, Paterson LQ, *et al.* Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: The role of psychological stress. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5): 1014-20.

Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 1999; 402(6760 Suppl): B5-11.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, *et al.* Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;61: 309-29.

Cruz AA, Bateman ED, Bousquet J. The social determinants of asthma. *Eur Respir J* 2010; 35: 239–242.

Dick S, Friend A, Dynes K, *et al.* A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. *BMJ* 2014; 4: 1-14.

Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of Asthma in Obesity Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *Am J of Respir Cell and Molecular Biology* 2016;54(5): 601-608.

Dumas O, Varraso R, Gillman MW, Field AE, Camargo CA Jr. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy* 2016; 71(9): 1295–304.

Enilari o, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of Global Health*. 2019; 85(1): 1–7.

- Eum Y, Yoo E, Bowen E. Socioeconomic determinants of pediatric asthma emergency department visits under regional economic development in western New York. *Social Science & Medicine* 222 (2019): 133–144.
- Ferraz E, Garcia CA, Bettiol H, *et al.* Atopy risk factors at birth and in adulthood. *J Pediatr* 2011;87(4): 336-42.
- Filho JT. Avaliação Laboratorial da função pulmonar. Simpósio de Doenças Pulmonares Ribeirão Preto 1998;31: 191-207.
- Flodin U, Jonsson P. Non-sensitising air pollution at workplaces and adult onset asthma. *Intern Arch of Occup and Envir Health* 2004;77(1): 17-22.
- Forno E, Celédon JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17(2): 123–130.
- Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014 Aug; 134(2): 535–46.
- Frischer T, Studnicka M, Gartner C, *et al.* Lung function growth and ambient ozone: a three-year population study in school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 390-6.
- Fuchs O, Mutius EV. Prenatal and childhood infections: implications for the development and treatment of childhood asthma. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 743–54.
- Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, *et al.* Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1383-90.
- Gauderman WJ, Gilliland GF, Vora H, *et al.* Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 76-84.
- Gauderman WJ, Avol S, Gilliland GF, *et al.* The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351: 1057-67.
- Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 78-86.
- Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am Respir Crit Care Med* 2001;163: 429-436.
- Goldani MZ, Haeffner LSB, Agranonik M, Barbieri MA, Bettiol H, Silva AAM. Do early life factors influence body mass index in adolescents? *Braz J Med Biol Res* 2007;49(9): 1231-6.
- Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Human Development* 2007;83: 785-88.
- Gregory A, Doull I, Pearce N, *et al.* The relationship between anthropometric measurements at birth: asthma and atopy in childhood. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999;29: 330-333.

Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life – is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998;16: 117-20.

Hancox RJ, Milne BJ, Taylor DR, *et al.* Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax* 2004;59: 376-80.

Hesselmar B, Dahlgren J, Wennergren G, *et al.* Born small for gestational age: relation to the future allergy and asthma. *Acta Paediatr* 2002;91: 992-4.

Hirvonen E, Stepanov M, Kilpelainen M, *et al.* Consistency and reliability of smoking-related variables: longitudinal study design in asthma and COPD. *Eur Clin Respir J.* 2019; 6(1): 1591842.

Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;125(2): 81-93.

Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, *et al.* Respiratory function among preterm infants whose mother smoked during pregnancy. *Am Respir Crit Care Med.* 1998;158: 700-705.

Horak F Jr, Studnicka M, Gartner C, *et al.* Particulate matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian school children. *Eur Respir J* 2002;19: 838-45.

IBGE – <http://www.ibge.gov.br>, acessado em: 16/04/2015.

ISCO: *International Standard Classification of Occupation*. Structure, group definitions and correspondence table. International Labour Office, Geneva 2012;1: 420.

Jaakola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94: 136-140.

Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:513–22.

Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, *et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 years old children. *BJM* 1995;310: 1225-9.

Kim A, Lim G, Oh I, *et al.* Perinatal factors and the development of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120: 292–299.

Kline, RB *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*. New York: Guilford Press. 2004.366p.

Koshy G, Akrouf KAS, Kelly Y, *et al.* Asthma in children in relation to pre-term birth and fetal growth restriction. *Matern Child Health J* 2013;17: 1119–1129.

Kramer MS, Platt R, Yang H, *et al.* Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics* 1999;103: 599-602.

Lebowitz MD. Smoking habits and changes in smoking habits as they relate to chronic conditions and respiratory symptoms. *Amer J Epidemiol* 1977;105(6): 534-543.

- Likura, M, Hojo, M, Koketsu R, *et al.* The Importance of Bacterial and Viral Infections Associated with Adult Asthma Exacerbations in Clinical Practice. PLoS One 2015; 22;10(4): 1-10.
- Littlejohns P, Macdonald LD. The relationship between severe asthma and social class. Respiratory Medicine 1993;87: 139-43.
- Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock GR, Whelan J. (Eds) The Childhood Environment and Adult Disease. New York: John Wiley, 1991: 38-55.
- Macedo SEC, Menezes AMB, Knorst M. Fatores de risco para asma em adultos, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad Saude Pública, Rio de Janeiro 2007;23(4): 863-874.
- Mckean M, Leech M, Lambert PC, *et al.* A model of viral wheeze in nonasthmatic adults: symptoms and physiology. Eur Respir J 2001;18: 23-32.
- Menezes AMB, Chatkin MN. Prevalência de fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil. Jornal de Pediatria 2005;81(5): 411-416.
- Mercer RT, Hackley KC, Bostrom A. Adolescent motherhood. Comparison of outcome with older mothers. J adolesc Health Care 1984;5(1): 7-13.
- Miller J. The effects of race/ethnicity and income on early childhood asthma prevalence and health care use. Am J Public Health 2000;86: 1406-1409.
- Milner AD, Marsch MJ, Ingram DM, *et al.* Effects of smoking in pregnancy and neonatal lung function. Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed. 1990;80: F8-F14.
- Moorman JE, Akinbami LJ, Bayley CM, *et al.* National surveillance for asthma: United States, 2001 – 2010. Vital Health Stat 3 2012;(35): 1-58.
- Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, *et al.* Similar Frequency of Rhinovirus-Infectible cells in upper and lower airway epithelium. JID 2002;185: 734-43.
- Mu M, Ye S, Bai MJ, *et al.* Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. Heart, Lung and Circulation 2014;23: 511–519.
- Mutius EV. Allergies, infections and the hygiene hypothesis – The epidemiological evidence. Immunobiology 2007;212: 433-39.
- Nascimento JXPT, Ribeiro CCC, Batista RFL, *et al.* The first 1000d of life factors associated with “Childhood Asthma Symptoms”: Brisa Cohort, Brazil. Scientific Reports 2017;7: 1-12.
- Nelson D, Johnson C, Divine G. Ethnic differences in the prevalence of asthma in middle class children. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78: 21-26.
- Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, *et al.* The number of alveoli in the human lung. Am J Respir Crit Care Med 2004;169: 120-4.
- Office of Populations, Censuses and Surveys. Classification of occupations. London: H.M.S.O, 1980.

- Olsen J, Frische G. Social differences in reproductive health. A study on birth weight, stillbirths and congenital malformations in Denmark. *Scand J SOC Med* 1993;21: 90-7.
- Oliveira MJ, Vieira M, Coutinho D, *et al.* Severe asthma in obese patients: Improvement of lung function after treatment with omalizumab. *Pulmonol* 2019; 25(1): 15-20.
- Owens JA, Owens P, Robinson J. Experimental fetal growth retardation: metabolic and endocrine aspects. In: Gluckman PD *et al* (Eds) *Advances in Fetal Physiology*. Ithaca, NY: Perinatology Press, 1989: 263-86.
- Pereira, CAC. Consenso Espirometria. *J Pneumologia* 2002;28(3): 1-82.
- Piipari R, Jaakkola JJK, Jaakkola N, *et al.* Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004;24: 734–739.
- Pike K, Pillow JJ, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012;17: 92-8.
- Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma. *J Pediatr* 2008;84(4): 568-75.
- PNUD – <http://www.pnud.org.br/atlas/raking/Ranking-IDHM-Municípios-2010.aspx>. Acessado em: 16/04/2015.
- Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013; 41: 716–726.
- Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gender Medicine* 2007;4(Suppl B): 133-46.
- Poyser MA, Nelson H, Ehrlich RI, *et al.* Socioeconomic deprivation and asthma prevalence and severity in young adolescents. *Eur Respir J* 2002; 19: 892–898.
- Raff H, Levitzky MG. *Fisiologia Médica*, 1. ed. AMGH Editora, 2012
- Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, *et al.* Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61: 869-877.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, *et al.* Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness and asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75: 392-398.
- Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, *et al.* Measles and atopy in Guinea-Bissau. *The Lancet* 1996;347: 1792-96.
- Shaheen SO, Sterne JAC, Montgomery SM, *et al.* Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54: 396-402.
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, *et al.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2): 137–41.



- Silva AAM, Barbieri MA, Bettiol H, Dal Bó CMR, Muccillo G, Gomes UA. Saúde perinatal: baixo peso e classe social. *Rev Saúde Públ* 1991;25: 87-95.
- Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, *et al.* Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr* 2007;6(83): 494-504.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006;32(supl 7): S447-S474.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2012;38(supl1): S1-S46.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, *et al.* Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *Jornal de Pediatria* 2006; 82(5): 341-346.
- Steinke JW, Rich SS, Borish L. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2): 384-87.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
- Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, *et al.* Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998;12: 1366-1370.
- Taylor B, Wadsworth J, Butler NR. Teenage mothering, admission to hospital and accidents during the first year. *Arch Dis Child* 1983;58(1): 6-11.
- Tedner SG, Ortqvist AK, Almqvist C. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clinical Experimental Allergy* 2012;42: 1430-47.
- Thakur N, Oh SS, Nguyen EA, *et al.* Socioeconomic Status and Childhood Asthma in Urban Minority Youths. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(10): 1202–1209.
- Thomsen SF, Sluis SVD, Stensballe LG, *et al.* Exploring the Association between Severe Respiratory Syncytial Virus Infection and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1091–1097.
- Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15: 39–45.
- Toelle BG, Xuan W, Peat JK, *et al.* Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 2004;139: 1446-1451.
- Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature* 2008;8: 169-182.
- Vianna EO, Garcia CA, Bettiol H, *et al.* Asthma definitions, relative validity and impact on known risk factors in young Brazilians. *Allergy* 2007;62: 1146–1151.

- Vinkki NM, Postma DS, Schouten JP, *et al.* Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The Tracking Adolescents Individual Lives Survey (TRIALS) study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3): 498-504.
- Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr.* 1993;123(2): 223–9.
- Vollseter M, Roksund OD, Eide GE, *et al.* Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 2013;68(8): 767-76.
- VriezeA, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 271-82.
- Vrijlandt EJLE, Gerritsen J, Boezen HM, *et al.* Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 890-6.
- Xu XF, Li YJ, Sheng YJ, *et al.* Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. *BMC Pediatrics* 2014,14(275): 2-8.
- Infante-Rivard C. Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? *Epidemiology.* 1995;6(2): 178–80.
- Wadsworth J, Taylor B, Osborn A, *et al.* Teenage mothering: child development at five years. *J Child Psychol Psychiatry* 1984;25(2): 305-313.
- Walker ML, Holt KE, Anderson GP, *et al.* Elucidation of pathways driving asthma pathogenesis: development of a systems-level analytic strategy. *Frontiers in Immunol* 2014; 5: 1-11.
- Weinmann T, Gerlich J, Heinrich S, *et al.* Establishing a birth cohort to investigate the course and etiology of asthma and allergies across three generations - rationale, design, and methods of the ACROSSOLAR study. *BMC Public Health* 2015;15: 1210.
- Widdowson EM, McCance RA. A review: new thought on growth. *Pediatr Res* 1975;9: 154-6.
- WHO, 2004. Disponível em: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Acessado em: 25/04/2015.

ANEXO

---

ANEXO A



CEP. 14048-900  
RIBEIRÃO PRETO - S.P.  
BRASIL

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE  
FONE: 632-1000 - FAX: (016) 633-1144

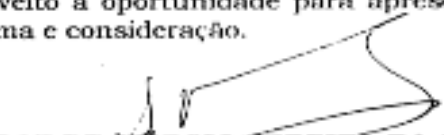
Ribeirão Preto, 26 de julho de 2000

Ofício nº 1929/2000  
CEP/SPC

**Senhor Professor:**

O trabalho intitulado "**DA SAÚDE PERINATAL À SAÚDE DO ADULTO JOVEM: ESTUDO DA COORTE NASCIDA EM 1978/79 NOS HOSPITAIS DE RIBEIRÃO PRETO-SP**", foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 79ª Reunião Ordinária realizada em 07/02/2000, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento**, de acordo com o Processo HCRP nº 7606/99.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

  
**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa do HCFMRP-USP

Ilustríssimo Senhor  
**Prof. Dr. MARCO ANTONIO BARBIERI**  
Depto. de Puericultura e Pediatria  
Em mãos