



Fatores associados à expressão da asma em adolescentes

Silvia de Souza Campos Fernandes^{1,a}, Dirceu Solé^{2,d}, Paulo Camargos^{1,c}, Cláudia Ribeiro de Andrade^{1,e}, Cássio da Cunha Ibiapina^{1,b}

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
 2. Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-6836-5725>
b. <http://orcid.org/0000-0003-3607-8857>
c. <http://orcid.org/0000-0003-4731-291X>
d. <http://orcid.org/0000-0002-3579-0861>
e. <http://orcid.org/0000-0002-9971-7620>

Recebido: 18 março 2017.
Aprovado: 10 julho 2017.

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores de risco associados aos sintomas relacionados à asma em adolescentes de 13 e 14 anos. **Métodos:** Estudo transversal realizado com alunos matriculados em escolas públicas de Belo Horizonte (MG), selecionadas aleatoriamente, com a utilização dos questionários *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* e de seu módulo complementar para a avaliação dos potenciais fatores de risco. O primeiro questionário foi respondido pelos alunos, e o segundo foi respondido pelos pais e/ou responsáveis. Após a análise univariada, todas as variáveis cujo valor de p foi igual ou inferior a 0,25 foram submetidas à análise multivariada. A seleção das variáveis foi realizada pelo método passo a passo com eliminação retrógrada de variáveis. **Resultados:** Foram avaliados 375 adolescentes, dos quais 124 (33,1%) apresentavam sintomas de asma. O modelo final da análise multivariada revelou que sintomas de asma estiveram associados a peso ao nascimento < 2.500 g ($p < 0,001$), frequência a creches ou berçários ($p < 0,002$), história materna de asma ($p < 0,001$), contato com animais durante o primeiro ano de vida ($p < 0,027$), contato atual com animais fora da residência (cão, gato ou outros animais em fazenda; $p < 0,005$) e consumo de mais que 20 cigarros por dia por residentes no mesmo domicílio que o adolescente ($p < 0,02$). **Conclusões:** As exposições intra e extradomiciliar a animais domésticos e ao tabaco estiveram associadas à presença de sintomas de asma. Esses resultados devem ser considerados tanto pelos familiares como pelos profissionais e gestores dos serviços de saúde na prevenção da asma e na redução do seu impacto na morbidade.

Descritores: Asma; Fatores de risco; Adolescente.

INTRODUÇÃO

A asma tem etiologia multicausal e é determinada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.⁽¹⁾ Estudos epidemiológicos apontam ter havido um discreto aumento da prevalência de sintomas de asma entre os adolescentes e, na América Latina, esse incremento foi ainda maior.^(2,3)

Há diversos elementos nesse contexto, dentre eles, mudanças na dieta materna, maior crescimento fetal, famílias menores, menor prevalência de infecções nos lactentes, maior uso de antibióticos e ampliação das imunizações, todos associados com maiores riscos de asma na infância, mas nenhum deles pode explicar isoladamente o aumento na sua prevalência.⁽⁴⁾ É provável que essas mudanças socioeconômicas e ambientais estejam direcionando o sistema imunológico do lactente para uma predominância da resposta imune Th2, vista em indivíduos atópicos.^(5,6)

Devido à importância dos componentes ambientais na prevalência da asma, o presente estudo objetivou avaliar os fatores de risco associados aos sintomas dessa enfermidade em adolescentes, para assim propor medidas preventivas para a redução do risco de desenvolvimento e/ou a redução da morbidade pela asma nessa população.

MÉTODOS

Estudo transversal realizado com adolescentes de escolas públicas do município de Belo Horizonte (MG) Brasil no período compreendido entre maio e dezembro de 2012, com a utilização do questionário-padrão do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). Esse instrumento foi desenhado para avaliar a prevalência e a gravidade de sintomas relacionados a asma, rinite alérgica e eczema atópico,⁽⁷⁾ e foi complementado por outro questionário, no qual foram incluídos alguns fatores de risco associados à asma já conhecidos, assim como outros potenciais.⁽⁸⁾

O protocolo-padrão do estudo ISAAC definiu que a população estudada deveria ser de, no mínimo, 3.000 estudantes com idades entre 13 e 14 anos. Para atingir essa amostra, foram selecionadas, aleatoriamente, 14 escolas de ensino fundamental a partir de uma listagem fornecida pela Secretaria Municipal de Educação de Belo Horizonte, que continha o número de alunos matriculados por escola e série. Para facilitar a operacionalização do estudo, foram incluídas escolas com no mínimo 200 alunos nessa faixa etária. O sorteio das escolas foi feito a partir de uma listagem aleatoriamente gerada no programa Epi Info, versão 6.04, para a composição da amostra geral.

Endereço para correspondência:

Cássio da Cunha Ibiapina. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Sala 267, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.
Tel.: 55 31 3409-9772. E-mail: cassioibiapina@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

O questionário complementar foi traduzido e adaptado às características brasileiras, a partir do estudo ISAAC fase II, e contém 33 perguntas sobre possíveis fatores associados à asma, como nascimento (peso e prematuridade), amamentação, número de irmãos, frequência em creches/berçários, história familiar de asma (pai e/ou mãe com diagnóstico de asma), vacinação, exposição intradomiciliar a animais domésticos (cão, gato, outros animais de pelo ou pássaros), contato com outros animais fora da residência (cão, gato ou animais em fazenda) tabagismo materno durante a gestação, exposição passiva à fumaça de tabaco (presença de fumantes no domicílio), presença de mofo e umidade no domicílio, alimentação e característica da vizinhança (rural, subúrbio ou urbana).⁽⁹⁾

Tamanho da amostra

A amostra foi calculada a partir da fórmula abaixo:

$$n = \frac{N}{1 + \frac{N-1}{PQ} \left(\frac{d}{z_{\alpha/2}} \right)^2}$$

onde N representa o total populacional (no caso, 3.000 alunos); PQ é a variabilidade populacional; d é a margem de erro amostral; α é o nível de significância (5%) e $z_{\alpha/2}$ é o valor da tabela normal padrão (1,96).

Considerando-se como desconhecida a variabilidade da população estudada, utilizou-se a variabilidade populacional máxima (0,25, isto é, P e Q iguais a 0,50). Com base numa população de 3.000 alunos coletados e com uma amostra de 375 alunos, a margem de erro de estimação é de 4,8% para mais ou para menos, dentro de um intervalo de confiança de 95%. Isso significa que se 100 levantamentos simultâneos fossem realizados com a mesma metodologia, em 95 deles os resultados estariam dentro da margem de erro prevista de menos ou mais 4,8 pontos percentuais.

Em seguida, foi realizado o sorteio dos subgrupos de modo aleatório, e os pais ou responsáveis de 200 adolescentes identificados como asmáticos ativos (resposta afirmativa à questão "teve sibilos/chiado no peito no último ano") e 400 controles (resposta negativa à mesma questão) foram convocados para o preenchimento do questionário complementar em suas residências, entregues em um dia agendado pelos pesquisadores.

Definições

A população analisada foi dividida em dois subgrupos, a saber, grupo com asma ativa, ou seja, com presença de sibilos nos últimos 12 meses, e grupo controle, composto por pacientes sem relato de sibilância no mesmo período.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos alunos de 13 e 14 anos de idade, que estivessem regularmente matriculados nas escolas selecionadas para o estudo, bem como que tivessem respondido ao questionário-padrão; na etapa seguinte,

os pais e/ou responsáveis desses mesmos alunos responderam o questionário complementar.

Análise estatística

Na amostra selecionada foram realizadas análises univariadas e multivariadas para a identificação dos fatores associados à presença de sintomas de asma. As variáveis cujo valor de p foi igual ou inferior a 0,25 na análise univariada foram posteriormente submetidas à análise multivariada. A seleção das variáveis foi realizada pelo método passo a passo (*stepwise*) com eliminação retrógrada de variáveis. Utilizou-se também o teste de Wald, com o intuito de verificar, individualmente, se um fator teve ou não efeito na resposta observada (presença ou ausência de sibilância). Apenas as variáveis com valor de $p < 0,05$ permaneceram no modelo final. Os dados foram analisados através do *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Processo no. 237, de 18/01/2006) e pela Secretaria Municipal de Educação de Belo Horizonte. Após a autorização da diretoria da escola, os termos de consentimento livre e esclarecido foram assinados pelos adolescentes e por um de seus pais ou responsáveis.

RESULTADOS

A amostra geral foi constituída por 3.325 adolescentes. Para a análise dos fatores de risco associados a sintomas de asma, 592 adolescentes participaram do estudo. Após a subdivisão dos dois grupos (com ou sem sibilância nos últimos 12 meses) e após os pais ou responsáveis terem respondido o questionário complementar, não puderam ser incluídos 217 questionários, já que neles parte das informações foi preenchida de maneira inadequada. Assim, a amostra final do estudo foi constituída por 375 adolescentes, sendo 124 e 251 nos grupos asma ativa e controle, respectivamente.

Com relação à distribuição por faixa etária no grupo asma ativa, 42,7% tinham 13 anos e 57,3% tinham 14 anos, enquanto, no grupo controle, essas proporções foram de 48,6% e 51,4%, respectivamente.

A Tabela 1 apresenta as variáveis estatisticamente associadas à presença de sintomas de asma na amostra estudada. A Tabela 2 apresenta os resultados da análise multivariada. Após o ajuste pelo modelo de regressão logística multivariada, permaneceram associados à presença de sintomas de asma as seguintes variáveis: peso de nascimento < 2.500 g; frequência a creches ou berçários; história materna de asma; contato com animais durante o primeiro ano de vida; contato atual com animais fora da residência; e presença de fumantes no domicílio que consumam mais de 20 cigarros por dia.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que os seguintes fatores estiveram associados à sibilância em

Tabela 1. Análise univariada: variáveis associadas à presença de sibilância nos 12 meses que antecederam à aplicação dos dois questionários cujo valor de p foi igual ou inferior a 0,25.

Variáveis	p
Peso ao nascimento (até 2.499 g)	0,014
Frequentar creches ou berçários	< 0,001
História materna de asma	< 0,001
Presença atual de pássaros na residência	0,021
Presença atual de outros animais na residência	0,108
Presença de outros animais na residência no primeiro ano de vida (cão, gato, outros animais de pelo ou pássaros)	0,047
Contato com animais em fazenda atualmente	0,187
Contato com outros animais fora da residência (cão, gato ou animais em fazenda)	0,004
Contato com outros animais fora da residência no primeiro ano de vida	0,038
Hábito atual de fumar da mãe	0,065
Hábito de alguma pessoa que convive com o adolescente de fumar dentro da residência	0,194
Número de cigarros fumados dentro da residência por pessoas que convivem com o adolescente (> 20 cigarros/dia)	0,003
Ausência de janelas no quarto de dormir atualmente	0,116
Uso de colchas/mantas como roupa de cama atualmente	0,118
Uso de outros materiais, como roupa de cama, no primeiro ano de vida	0,105
Característica da vizinhança atual (suburbana com parque ou urbana sem parques)	0,147

Tabela 2. Modelo final da análise multivariada dos fatores associados à sibilância nos últimos 12 meses.

Variáveis	Coefficiente	c ² de Wald	OR (IC95%)	p
Intercepto	-1,664	70,978	-	< 0,001
Peso ao nascimento < 2.500 g	1,055	14,539	2,9 (1,7-4,9)	< 0,001
Frequência à creches/berçários	0,738	9,194	2,1 (1,3-3,4)	0,002
História materna de asma	0,949	10,456	2,6 (1,5-4,6)	0,001
Contato com animais no 1º ano de vida (cão, gato, outros animais de pelo ou pássaros)	1,152	4,871	3,2 (1,1-8,8)	0,027
Contato atual com animais fora da casa (cão, gato ou animais em fazenda)	1,145	7,886	3,1 (1,4-7,0)	0,005
Nº de cigarros fumados na casa por pessoas que convivem com o adolescente (> 20 cigarros/dia)	1,288	5,434	3,6 (1,2-10,7)	0,020

adolescentes: peso de nascimento < 2.500 g, frequência a creches ou berçários, história materna de asma, contato com animais durante o primeiro ano de vida, contato atual com animais fora da residência, e número de cigarros fumados no domicílio acima de 20.

Em relação ao baixo peso ao nascer, a literatura é conflituosa. Se por um lado muitos autores postulam que o baixo peso ao nascimento seja indicativo de condições desfavoráveis no ambiente intrauterino, com o comprometimento do crescimento pulmonar e do calibre das vias aéreas,⁽¹⁰⁻¹²⁾ outros não conseguem confirmar essa associação, sendo um viés comumente referido a não exclusão da prematuridade associada.^(1,13) No presente estudo, o questionário aborda essa questão com a seguinte pergunta: "Seu filho nasceu na data provável do parto?" Isso pode ter sido um fator que tenha minimizado a importância desse achado. Ademais, por se tratar de um estudo com adolescentes de 13 e 14 anos, essa variável está sujeita a um viés de memória dos pais ou responsáveis.

Sabe-se que a frequência a creches ou berçários está associada à sibilância recorrente ou à asma de acordo com a faixa etária. Entre crianças de até 2 anos de

idade, tal frequência determina um risco aumentado para sibilância recorrente, assim como entre aquelas com 4 ou 5 anos de idade.^(14,15) No entanto, aos 7 anos de idade, a asma não foi associada com a frequência a creches,^(16,17) e, entre 5 e 14 anos de idade, a asma foi inversamente associada com o ato de frequentar creches.⁽¹⁸⁾ Segundo Ball et al., frequentar creches nos primeiros anos de vida é um fator de risco para sibilância associada a infecções do trato respiratório inferior em lactentes, mas também é um fator de proteção para sibilância associada com atopia tardiamente na vida, provavelmente pela inibição da resposta Th2 devido a infecções que estimulam a resposta Th1 em uma fase crucial para a expansão e a maturação das células de memória Th2.⁽¹⁹⁾ Portanto, os achados do presente estudo, apesar de não se alinharem com essas hipóteses, devem ser considerados. Nesse contexto, possíveis explicações seriam a presença de um ou mais fatores de risco, como história familiar, por exemplo, influenciando fortemente a evolução clínica⁽²⁰⁾; o número de crianças que frequentam a mesma creche⁽²⁰⁾; e a duração da permanência nas creches. Cheng et al. verificaram que permanecer

mais que 37,5 horas por semana em uma creche foi associado a um menor risco de asma (OR = 0,6).⁽²¹⁾ Dessa forma, a questão da exposição a infecções precoces pelos indivíduos que frequentaram creches pode se constituir em fator de risco ou de proteção contra futuras doenças alérgicas, entre elas a asma, atópica ou não, ainda sendo ambígua essa relação nos dias atuais.⁽²²⁾

Burke et al. analisaram estudos de mais de 20 países de todas as regiões geográficas do mundo e encontraram uma associação consistente entre história familiar de asma e risco aumentado de desenvolvimento de asma; no estudo, o valor de OR variou de 1,5 a 9,7 no caso de familiares de primeiro grau com história de asma.⁽²³⁾ O presente estudo ratificou essa associação, sendo caracterizada a história materna de asma como um fator de risco para a presença de sintomas de asma entre adolescentes (OR = 2,6; IC95%:1,5-4,6). No Brasil, Lima et al. estudaram 3.069 adolescentes de 13-14 anos com a mesma metodologia do presente estudo e confirmaram essa associação (OR = 2,72) na cidade de São Luís (MA).⁽²⁴⁾ Já em um estudo recente realizado por Valadares et al., essa associação foi demonstrada pela presença de alterações na função pulmonar em 30,3% dos filhos de mães diagnosticadas com asma, sendo que 14% deles apresentaram padrão obstrutivo.⁽²⁵⁾ Dessa forma, a história familiar, especialmente a materna, pode apontar para a recomendação de medidas preventivas relacionadas ao ambiente, como redução de aeroalérgenos e combate ao tabagismo passivo e ativo. Além disso, auxilia no diagnóstico de asma.⁽²³⁾

A relação entre a exposição a animais e a doença alérgica é controversa. Se, por um lado, a exposição aos alérgenos por eles produzidos pode determinar um desenvolvimento posterior de doença alérgica,⁽²⁶⁾ por outro, pode ser um fator protetor ao promover o desenvolvimento de tolerância e a modulação do sistema imunológico por endotoxinas bacterianas ou por outras exposições a diferentes agentes microbianos.⁽²⁷⁾ Além disso, cabe considerar que, na presença de história familiar de atopia, algumas famílias evitam a presença de animais no domicílio.⁽²⁸⁾ No presente estudo foi constatada a associação do contato com animais no primeiro ano de vida e do contato atual com animais fora do domicílio com a presença de sintomas de asma entre adolescentes. No Brasil, dois estudos utilizando a mesma metodologia abordaram essa associação entre adolescentes. Toledo et al. analisaram em Taubaté (SP) 807 adolescentes, 55,6% dos quais tinham animais de pelo e/ou pássaros, estando esses no interior do domicílio em 34% dos casos.⁽²⁹⁾ Os autores não encontraram uma correlação estatística significativa entre "sibilância nos últimos 12 meses" e a presença de animais ($p = 0,9$) e especularam sobre a interferência da carga antigênica e do tempo de exposição aos antígenos.⁽²⁹⁾ Por outro lado, em Cuiabá (MT), Jucá et al.⁽³⁰⁾ relataram que a presença atual de animais no domicílio foi um fator de risco para asma ativa e enfatizaram a importância de fatores influenciando

essa associação, como a época da chegada do animal ao domicílio, a idade da criança na exposição, o número de animais, a carga alérgica do ambiente e a história familiar de atopia. Assim, esses fatores poderiam modular a expressão da sensibilização a esses alérgenos.⁽³¹⁾

Segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que aproximadamente metade das crianças do mundo está exposta à fumaça do tabaco, sendo que a maioria, em suas próprias residências.⁽³²⁾ Essa exposição tem efeitos adversos na saúde das crianças desde a concepção até a adolescência; calcula-se que, ao morar com pais fumantes, a criança fume, passivamente, o equivalente a 30-150 cigarros por ano.⁽³³⁾ Tanaka et al. verificaram que o tabagismo passivo pesado atual estava relacionado com um aumento na prevalência de sibilância e asma, principalmente em crianças com história familiar alérgica⁽³⁴⁾; outros autores referem que há um aumento de outros sintomas respiratórios, como tosse noturna,⁽³⁵⁾ sibilância induzida pelo exercício⁽³⁶⁾ e despertares noturnos por sibilância, principalmente se o consumo for de mais de 10 cigarros por dia na residência (OR = 2,02).⁽³⁷⁾ Da mesma maneira, o presente estudo encontrou uma tendência à associação entre sibilância e o hábito de fumar mais que 20 cigarros ao dia na residência, o que também vai ao encontro com os resultados do estudo de Mitchell et al.,⁽³⁸⁾ que demonstraram uma clara evidência do efeito dose-dependente para o fumo atual da mãe com a ocorrência de sibilância atual e a gravidade de sintomas de asma em crianças de 6-7 anos. Segundo os autores, quanto maior for o número de cigarros fumados pela mãe, maior é o risco de sintomas graves de asma (1-9 cigarros/dia: OR = 1,27; 10-19 cigarros/dia: OR = 1,35; e mais de 20 cigarros/dia: OR = 1,56).⁽³⁸⁾ Portanto, a exposição à fumaça do cigarro pode aumentar a susceptibilidade à sensibilização alérgica em indivíduos predispostos geneticamente, levando, por exemplo, à supressão do IFN- γ produzido pelas células Th1.⁽³⁹⁾ Porém, a exposição obtida pelos questionários pode tanto superestimar quanto subestimar os efeitos do tabagismo passivo em crianças. Assim, marcadores bioquímicos podem estimar essa exposição de forma mais acurada, como a quantificação de cotinina, cujo valor se correlaciona bem com o número de cigarros fumados e relatados.⁽⁴⁰⁾

O ponto forte do presente estudo foi o uso de um questionário validado no Brasil.⁽⁹⁾ A amostra do presente estudo foi representativa, e os dados podem ser extrapolados para a população geral, apesar do número de questionários excluídos do estudo, considerando que é recomendado haver de 10 a 20 participantes por variável estudada em análises multivariadas. As possíveis limitações do presente estudo incluem a subjetividade das informações prestadas pelo responsável pelo adolescente, fato inerente a toda pesquisa clínica que utiliza questionários. Ademais, não foram explorados e analisados os fatores de confusão, como sexo, status socioeconômico, medidas objetivas

de tabagismo e análise de fatores que mensurassem o grau de exposição aos alérgenos.

Como perspectivas para futuros estudos sobre o tema que foi objeto do presente estudo, sugere-se a inclusão de medidas objetivas da exposição a poluentes e aeroalérgenos, assim como da sensibilização alérgica, como a realização de testes alérgicos e testes de função pulmonar, para controlar o viés das respostas dos pais nos questionários. Além disso, estudos de coorte ou de caso-controle seriam de grande importância em vez de estudos transversais para evitar o viés de memória.

Finalmente, o conhecimento dos fatores de risco para asma pode ajudar tanto as famílias quanto os profissionais de saúde na recomendação de estratégias preventivas à comunidade e aos pais de adolescentes que têm fatores de risco para a asma e para a sua exacerbação. Cabe ademais salientar a necessidade de realização de novos estudos em outras regiões brasileiras para se determinar os fatores aqui estudados e outros potencialmente associados à gênese da asma, tendo em vista a reconhecida heterogeneidade da população brasileira.

REFERÊNCIAS

- Yang HJ, Qin R, Katusic S, Juhn YJ. Population-based study on association between birth weight and risk of asthma: a propensity score approach. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(1):18-23. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2012.10.010>
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9593):1128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Pearce N, Douwes J. The Latin American exception: why is childhood asthma so prevalent in Brazil? *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):319-21. <https://doi.org/10.2223/JPED.1538>
- Pearce N, Douwes J, Beasley R. Asthma. In: Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 1255-77.
- Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization 'package'. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1098-102. <https://doi.org/10.1093/ije/31.6.1098>
- Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):390-6. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000101>
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08030483>
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9)
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [homepage on the Internet]. Auckland: ISAAC; c1998 [cited 2017 Mar 1]. ISAAC Phase Two—Modules. [Adobe Acrobat document; 72p.]. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasetwo/phasetwomodules.pdf>
- Mu M, Ye S, Bai M, Liu GL, Tong Y, Wang SF, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2014;23(6):511-9. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.11.018>
- Ortqvist AK, Lundholm C, Carlström E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Almqvist C. Familial factors do not confound the association between birth weight and childhood asthma. *Pediatrics*. 2009;124(4):e737-43. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0305>
- Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL. Is low birth weight a risk factor for asthma during adolescence? *Arch Dis Child*. 1991;66(5):584-7. <https://doi.org/10.1136/adc.66.5.584>
- Sin DD, Spier S, Svenson LW, Schopflocher DP, Senthilselvan A, Cowie RL, et al. The relationship between birth weight and childhood asthma: a population-based cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(1):60-4. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.1.60>
- Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):156-61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001305>
- Wissow LS, Gittelsohn AM, Szklo M, Starfield B, Mussman M. Poverty, race, and hospitalization for childhood asthma. *Am J Public Health*. 1988;78(7):777-82. <https://doi.org/10.2105/AJPH.78.7.777>
- Ponsobny AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch Dis Child*. 1998;79(4):328-33. <https://doi.org/10.1136/adc.79.4.328>
- Backman A, Björkstén F, Ilmonen S, Juntenen K, Suoniemi I. Do infections in infancy affect sensitization to airborne allergens and development of atopic disease? A retrospective study of seven-year-old children. *Allergy*. 1984;39(4):309-15. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1984.tb00867.x>
- Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet*. 1999;353(9151):450-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06329-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06329-6)
- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538-43. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008243430803>
- Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):241-5. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.3.241>
- Cheng G, Smith AM, Levin L, Epstein T, Ryan PH, LeMasters GK, et al. Duration of day care attendance during infancy predicts asthma at the age of seven: the Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(10):1274-81. <https://doi.org/10.1111/cea.12397>
- Nystad W. Daycare attendance, asthma and atopy. *Ann Med*. 2000;32(6):390-6. <https://doi.org/10.3109/07853890008995945>
- Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsen C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):160-9. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00589-5](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00589-5)
- Lima WL, Lima EV, Costa Mdo R, Santos AM, Silva AA, Costa ES. Asthma and associated factors in students 13 and 14 years of age in São Luís, Maranhão State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(6):1046-56. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000600004>
- Valadares MA, Gurgel RQ, Melo EV, Guimarães AM, Guedes KM, Rocha NA, et al. Respiratory function in children of asthmatic mothers. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):158-63. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.03.007>
- Nasptiz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. *Allergy Project-PROAL* [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10. <https://doi.org/10.2223/1184>
- Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):946-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.035>
- Brunekreef B, von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, Garcia-Marcos L, Foliaki S, et al. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology*. 2012;23(5):742-50. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318261f040>
- Toledo MF, Rozov T, Leone C. Prevalence of asthma and allergies in 13- to 14-year-old adolescents and the frequency of risk factors in carries of current asthma in Taubaté, São Paulo, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(5):284-90. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2010.09.004>

30. Jucá SC, Takano OA, Moraes LS, Guimarães LV. Asthma prevalence and risk factors in adolescents 13 to 14 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(4):689-97. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000400008>
31. Simpson A, Custovic A. Pet and the development of allergic sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(3):212-20. <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0040-x>
32. Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 Pt 2):S466-72. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(00\)90044-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(00)90044-7)
33. Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2(3):202-6. <https://doi.org/10.1053/prv.2001.0141>
34. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. *Ann Epidemiol*. 2007;17(12):1004-10. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.07.108>
35. Janson C. The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(5):510-6.
36. Montefort S, Ellul P, Montefort M, Caruana S, Grech V, Agius Muscat H. The effect of cigarette smoking on allergic conditions in Maltese children (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(5):472-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01276.x>
37. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir Res*. 2010;11:11. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-11>
38. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J; ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax*. 2012;67(11):941-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200901>
39. Avanzini MA, Ricci A, Scaramuzza C, Semino L, Pagella F, Castellazzi AM, et al. Deficiency of INFgamma producing cells in adenoids of children exposed to passive smoke. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):609-16. <https://doi.org/10.1177/039463200601900317>
40. Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A, et al. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(6):492-8. <https://doi.org/10.1002/ppul.20019>