

## Aspectos epidemiológicos e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida\*

Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life

Hamilton Rosendo Fogaça, Fernando Augusto de Lima Marson, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, Dirceu Solé, José Dirceu Ribeiro

### Resumo

**Objetivo:** Determinar a prevalência e os fatores de risco para sibilância ocasional (SO) e recorrente – síndrome do lactente sibilante (SLS). **Métodos:** Pais de lactentes (12-15 meses de idade) responderam o questionário escrito *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes*. **Resultados:** Foram incluídos 1.269 lactentes residentes na cidade de Blumenau (SC). Desses, 715 (56,34%) apresentavam sibilância, sendo essa mais frequente nos meninos. As prevalências de SO e SLS foram de 27,03% (n = 343) e 29,31% (n = 372), respectivamente. O primeiro episódio de sibilância ocorreu aos 5,55 ± 2,87 meses de idade em média. Em 479/715 (66,99%) lactentes com sibilância, o primeiro episódio ocorreu nos primeiros seis meses de vida, enquanto 372/715 (52,03%) apresentaram três ou mais episódios. Os fatores associados com sibilância foram pneumonia; uso de corticoide oral; resfriado; frequência a creches; pais com asma e/ou alergia; mãe com emprego; gênero masculino; sem aleitamento materno; e mofo. Os fatores associados com SLS foram resfriado; diagnóstico médico de asma; visitas a serviço de emergência; uso de corticoide oral/inalatório; pneumonia, bronquite; dispneia; frequência a creches; uso de broncodilatador; pais com asma; sem aleitamento materno; mãe com emprego; e presença de cachorro na residência. **Conclusões:** A prevalência de sibilância na população estudada foi elevada, sendo multifatorial e com fatores de risco intrínsecos e extrínsecos (infecções do trato respiratório, alergia nos pais, frequência a creches e idade precoce de chiado). A elevada prevalência e os fatores de risco intrínsecos encontrados indicam a necessidade e a oportunidade para estudos epidemiológicos e genéticos nessa população. Além disso, estratégias para que as mães aumentem o período de amamentação ao seio e evitem que seus filhos frequentem creches antes dos seis primeiros meses de vida devem ser estimuladas.

**Descritores:** Asma; Prevalência; Fatores de risco.

### Abstract

**Objective:** To determine, in a sample of infants, the prevalence of and risk factors for occasional wheezing (OW) and recurrent wheezing—wheezy baby syndrome (WBS). **Methods:** Parents of infants (12-15 months of age) completed the International Study of Wheezing in Infants questionnaire. **Results:** We included 1,269 infants residing in the city of Blumenau, Brazil. Of those, 715 (56.34%) had a history of wheezing, which was more common among boys. The prevalences of OW and WBS were 27.03% (n = 343) and 29.31% (n = 372), respectively. On average, the first wheezing episode occurred at 5.55 ± 2.87 months of age. Among the 715 infants with a history of wheezing, the first episode occurred within the first six months of life in 479 (66.99%), and 372 (52.03%) had had three or more episodes. Factors associated with wheezing in general were pneumonia; oral corticosteroid use; a cold; attending daycare; having a parent with asthma or allergies; mother working outside the home; male gender; no breastfeeding; and mold. Factors associated with WBS were a cold; physician-diagnosed asthma; ER visits; corticosteroid use; pneumonia; bronchitis; dyspnea; attending daycare; bronchodilator use; having a parent with asthma; no breastfeeding; mother working outside the home; and a dog in the household. **Conclusions:** The prevalence of wheezing in the studied population was high (56.34%). The etiology was multifactorial, and the risk factors were intrinsic and extrinsic (respiratory tract infections, allergies, attending daycare, and early wheezing). The high prevalence and the intrinsic risk factors indicate the need and the opportunity for epidemiological and genetic studies in this population. In addition, mothers should be encouraged to prolong breastfeeding and to keep infants under six months of age out of daycare.

**Keywords:** Asthma; Prevalence; Risk factors.

\*Trabalho realizado no Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: José Dirceu Ribeiro. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel. 55 19 3521-8902. E-mail: jdirceuribeiro@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 24/2/2014. Aprovado, após revisão, em 24/9/2014.

## Introdução

A sibilância no primeiro ano de vida pode ocorrer de modo isolado e ocasional – sibilância ocasional (SO) – ou de forma recorrente, caracterizando a síndrome do lactente sibilante (SLS). Ambas são condições clínicas frequentes, heterogêneas, causadas por numerosas doenças e situações de agravos às vias aéreas e se manifestam clínica e laboratorialmente como vários fenótipos.<sup>(1,2)</sup>

Algumas crianças têm SLS precoce transitória, enquanto, em outras, os sintomas respiratórios, que ocorrem no início da vida, podem ser a primeira manifestação de asma. Nas últimas décadas, fatores de risco para a SLS e sua relação com o desenvolvimento de asma têm sido investigados, o que é fundamental para a prevenção da asma.<sup>(1)</sup> A maioria das crianças com história de asma e função pulmonar alterada em idade escolar tem um histórico de SO ou SLS no primeiro ano de vida.

Estudos no Brasil<sup>(2-8)</sup> e em outros países<sup>(9-12)</sup> têm mostrado que a SO e a SLS, no primeiro ano de vida, são frequentes, com uma prevalência variando de 13,0 a 80,3% em diferentes centros. Apesar da elevada prevalência de SLS, o desaparecimento da mesma, após a primeira infância, é referenciada na literatura.<sup>(1)</sup> Pela elevada prevalência, torna-se necessário conhecer a gravidade e os fatores de riscos envolvidos nessas síndromes, no primeiro ano de vida, em diferentes regiões do nosso país.

Dois aspectos chamam a atenção para a SO e a SLS no primeiro ano de vida: (i) aqueles expostos a fatores de riscos para SO ou SLS têm maior probabilidade para desenvolver asma; (ii) a maioria dos pacientes com SLS tem exacerbações por vírus, sem atopia, e não desenvolve asma.<sup>(2,13)</sup>

Estudos de prevalência de SO e SLS, no primeiro ano de vida, têm evidenciado vários fatores de riscos associados, tais como antecedentes familiares para asma; determinados hábitos alimentares e ocupacionais durante a gestação; tabagismo passivo; ausência de amamentação ao seio materno; gênero masculino; hábito de frequentar creche; determinados poluentes ambientais (fumaça de cigarro, sensibilização a aeroalérgenos de ácaros, baratas e epitélios de animais); ocorrência de pneumonia ou infecções respiratórias virais por vírus sincicial respiratório ou rinovírus; e uso de antibióticos ou paracetamol.<sup>(2-12)</sup>

Com o objetivo de avaliar a prevalência, a gravidade e as características de sibilância no

primeiro ano de vida na América Latina e na Europa foi criado em 2005 um questionário denominado *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes* (EISL).<sup>(10)</sup>

O questionário EISL foi aplicado em um estudo multicêntrico internacional, do qual participaram países da América Latina, Espanha e Holanda, tendo sido padronizado e validado nos centros participantes, inclusive no Brasil.<sup>(6,10,14-16)</sup>

O presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência e identificar os fatores de risco para SO e SLS no primeiro ano de vida na cidade de Blumenau (SC).

## Métodos

Realizou-se um estudo de corte transversal, prospectivo, em 43 centros de saúde da cidade de Blumenau, Brasil; a ferramenta utilizada foi o questionário escrito do EISL.<sup>(9-12)</sup>

Para o cálculo do tamanho da amostra, o método utilizado foi o mesmo do EISL,<sup>(14)</sup> sendo considerada uma prevalência de 25-30% para sibilância. Para o cálculo do tamanho da amostra, foi considerado um poder amostral de 95% e  $\alpha$  de 0,01, obtendo-se o valor de 1.100 crianças no primeiro ano de vida a serem incluídas no estudo.

O QE-EISL contém 50 perguntas sobre sibilância, fatores de risco, e características demográficas e ambientais, tendo sido traduzido para o português e validado para nossa população.<sup>(2)</sup>

O QE-EISL foi aplicado pelo pesquisador principal e por funcionários dos Centros de Saúde, previamente treinados, e respondidos pelos cuidadores dos lactentes (faixa etária de 12-15 meses), conforme o método preconizado e utilizado no estudo original,<sup>(14)</sup> durante consultas para a imunização de rotina ou consultas de puericultura nos centros de saúde num período de 18 meses.

Os responsáveis que aceitaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo tiveram o lactente incluído. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Universidade Regional de Blumenau, sob o número 039/08.

Os indivíduos com diagnóstico pré-existente de doença genética, neuropatia, miopatia, doença cardíaca, desnutrição primária ou secundária, fibrose cística e malformações somáticas, assim como aqueles com expectativa de vida limitada,

foram excluídos do estudo. Os lactentes foram divididos em três grupos: SLS (apresentaram três ou mais episódios de sibilância); SO (apresentaram menos de três episódios); e não sibilantes (nunca apresentaram sibilância).

Os dados obtidos pelo QE-EISL foram codificados e transferidos para um banco de dados elaborados no Microsoft Excel® 2007 e analisados estatisticamente com a utilização do programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A análise estatística para os fatores de risco entre os lactentes com e sem sibilância e entre os grupos SO e SLS foi realizada pelo teste de regressão logística bivariada e multivariada. Os resultados estão apresentados em OR e IC95%. Foram descritas as variáveis que apresentaram valores significantes para a associação estudada. A significância estatística nos testes foi considerada para um valor de  $\alpha < 0,05$ .

## Resultados

Foram entrevistados os cuidadores de 1.269 lactentes com idade entre 12 e 15 meses de idade, sendo que 1.211 (95,43%) eram caucasoides. Dos 1.269 pacientes incluídos, episódios de sibilância foram verificados em 715 (56,34%), dos quais 343 (27,03%) e 372 (29,31%) apresentavam, respectivamente, SO e SLS.

O questionário foi respondido, respectivamente, pelas mães, pais e outros – 1.073 (84,55%), 106 (8,35%) e 90 (7,09%). Em relação à idade em meses, a distribuição foi a seguinte: 12 meses, em 549 lactentes (43,26%); 13 meses, em 295 (23,25%); 14, em 331 (26,08%); e 15, em 94 (7,41%).

Os fatores de risco identificados e que mostraram ORs positivas estão descritos nas figuras e nas tabelas. A Figura 1A e a Tabela 1 mostram a análise bivariada para a presença de sibilância na população estudada. A Figura 1B e a Tabela 1 mostram a análise multivariada para a presença de sibilância na população estudada. Nas Figuras 1A/B e na Tabela 1 foram incluídos todos os indivíduos do estudo, sendo a comparação realizada entre os lactentes com sibilância (grupos SO e SLS combinados) e sem sibilância (grupo NS). A Tabela 1 mostra a distribuição dos fatores de risco com os respectivos ORs e IC95% para a presença ou não de sibilância entre os lactentes estudados.

A análise multivariada mostrou que alguns fatores de risco permaneceram. A Figura 2A mostra a análise bivariada para fatores de risco para a SLS, enquanto a Figura 2B mostra a análise multivariada para fatores de risco para a SLS. A comparação foi realizada entre os lactentes dos grupos SO e SLS. A Tabela 2 mostra a distribuição dos fatores de risco com os respectivos ORs e IC95% para a gravidade da recorrência de sibilância entre os lactentes estudados.

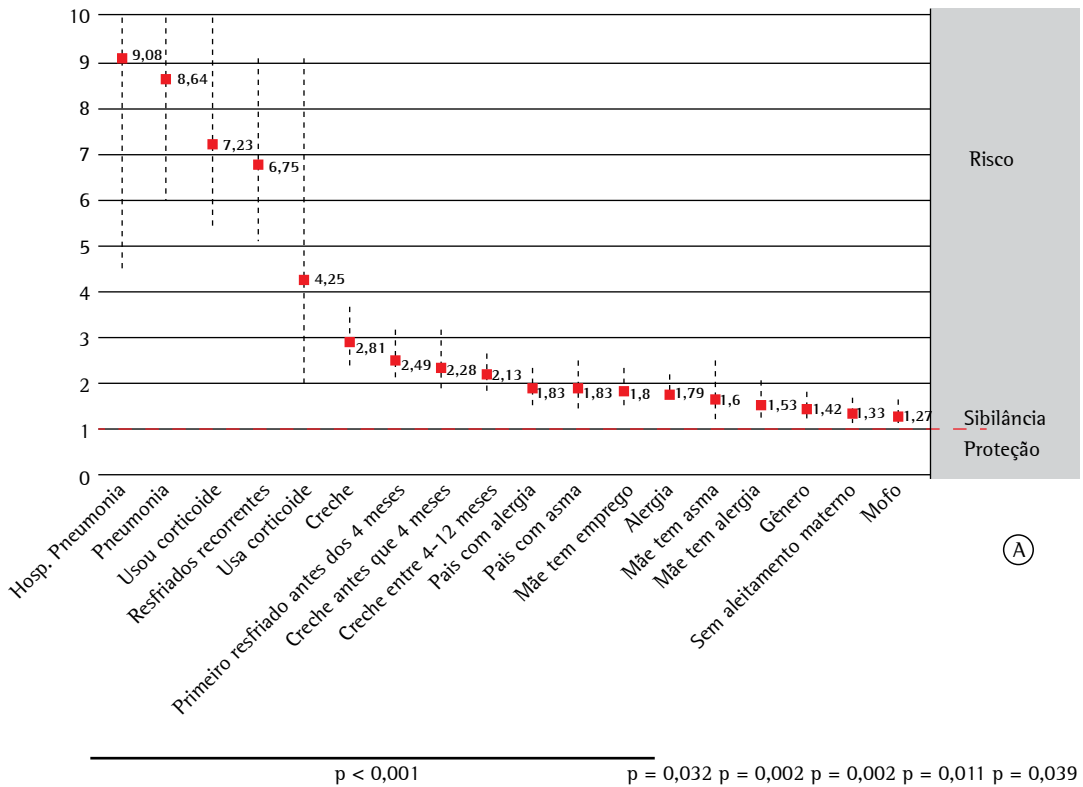
## Discussão

O presente estudo foi o primeiro sobre a prevalência e os fatores de risco para sibilância em lactentes no estado de Santa Catarina, com a maior prevalência de sibilância em lactentes no primeiro ano de vida entre os estudos realizados no Brasil utilizando o QE-EISL. As seguintes prevalências foram encontradas para a presença de sibilância em lactentes: 43%, em Recife<sup>(7)</sup>; 43,2%, em Cuiabá<sup>(8)</sup>; 45,4%, em Curitiba<sup>(3)</sup>; e 46%, em São Paulo.<sup>(4)</sup> Já para a prevalência de SO e SLS, respectivamente, houve os seguintes achados: 22,7% e 22,6%, em Curitiba<sup>(2)</sup>; 19,4% e 26,6%, em São Paulo<sup>(5)</sup>; 54,1% e 45,9%, em Cuiabá<sup>(6)</sup>; e 61% e 20% em Porto Alegre;<sup>(17)</sup> enquanto, no presente estudo, essas foram 27,00% e 29,31%. Na América Latina, Europa e Holanda, as prevalências de sibilância no mesmo tipo de população foram de 21,4%, 15,0% e 14,5% respectivamente, também menores que os nossos achados.<sup>(10,11)</sup>

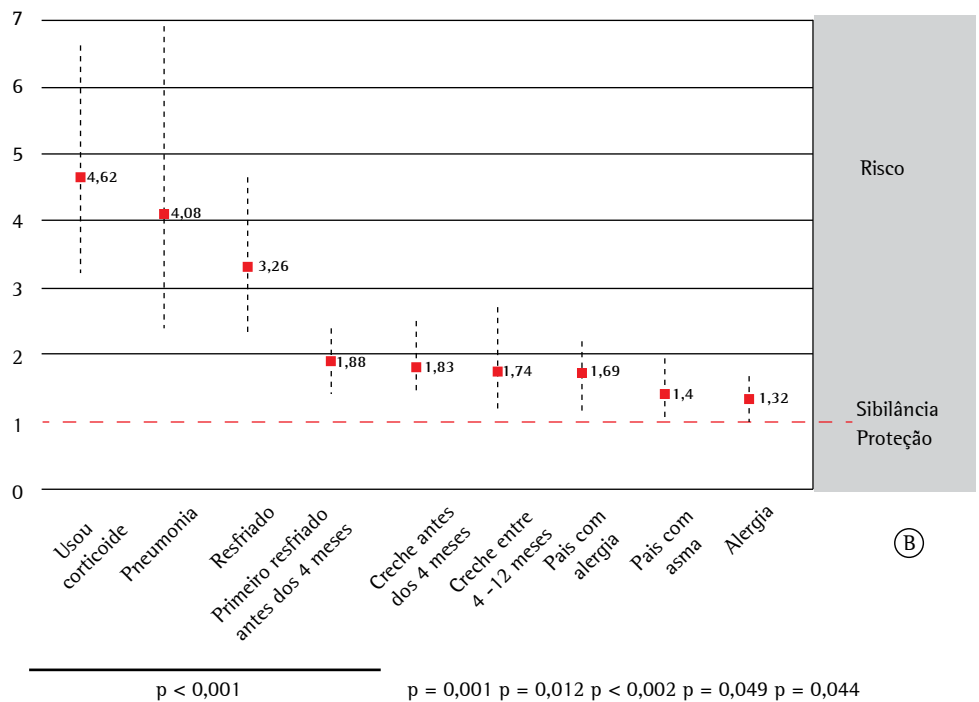
Características sociais, econômicas, climatológicas, ambientais e de latitude do local estudado têm sido citadas para explicar as diferenças nos índices de prevalências entre os centros estudados.<sup>(10,16)</sup>

No presente estudo, os fatores de risco tanto para SO quanto para SLS foram semelhantes a de outros estudos no Brasil.<sup>(2-7)</sup> Nosso estudo mostrou a associação da SLS com infecções das vias aéreas superiores e inferiores. É sabido que nesse período da vida os lactentes têm muitos episódios de infecções por vírus<sup>(18-21)</sup> e que muitos vírus estão associados à SO e SLS. Para a maioria das crianças, episódios de sibilância com infecções respiratórias diminuem com a idade; porém, para algumas delas, as crises de chiado no início da vida podem marcar o início de asma.<sup>(18-21)</sup>

Infecções respiratórias virais podem provocar efeitos adversos graves em pacientes com asma e são responsáveis por quase 80% dos episódios



(A)



(B)

**Figura 1** - Fatores associados à sibilância em lactentes (sibilantes, n = 715; não sibilantes, n = 554; total, n = 1269) nos primeiros 12 meses de vida (análise de regressão logística). Em A, análise bivariada; em B, análise multivariada. Hosp: hospitalização por...

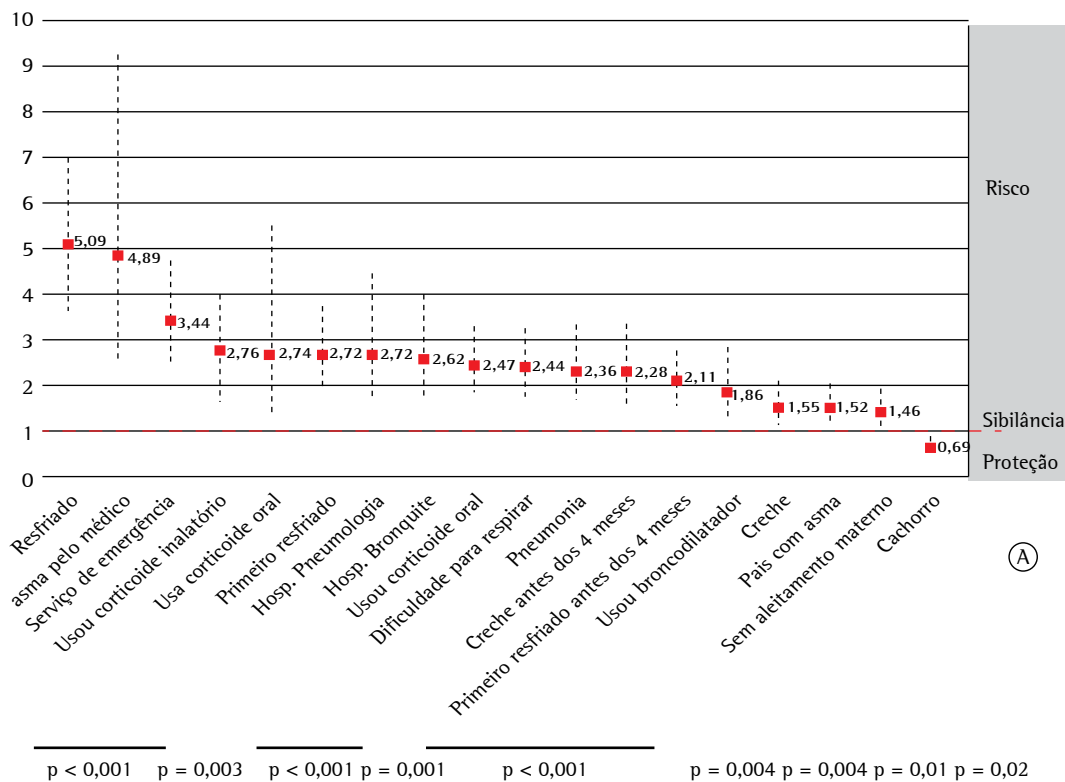
**Tabela 1** - Fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida (sibilantes, n = 715; não sibilantes, n = 554; total, n = 1.269).

Tipos de análise	Variáveis	OR	IC95%	p
Bivariada	Hospitalização por pneumonia	9,08	4,36-18,93	< 0,001
	Pneumonia	8,64	5,3-14,1	< 0,001
	História de uso de corticosteroide oral	7,23	5,16-10,13	< 0,001
	Mais que três resfriados no primeiro ano	6,75	5,00-9,12	< 0,001
	Uso atual de corticosteroide oral	4,25	1,98-9,14	< 0,001
	Frequência a creches	2,81	2,30-3,64	< 0,001
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	2,49	1,98-3,15	< 0,001
	Creche antes dos 4 meses	2,28	1,61-3,22	< 0,001
	Creche depois dos 4 meses	2,13	1,67-2,71	< 0,001
	Pais com alergia	1,83	1,46-2,31	< 0,001
	Pais com asma	1,83	1,39-2,40	< 0,001
	Mãe com emprego	1,8	1,42-2,27	< 0,001
	Antecedente de alergia	1,79	1,43-2,23	< 0,001
	Mãe tem asma	1,6	1,03-2,49	0,0318
	Mãe tem alergia	1,53	1,16-2,02	0,0023
	Gênero masculino	1,42	1,13-1,77	0,002
	Sem aleitamento materno	1,33	1,06-1,66	0,0108
	Presença de mofo	1,27	1,01-1,60	0,0386
Multivariada	História de uso de corticosteroide oral	4,62	3,20-6,67	< 0,001
	Pneumonia	4,08	2,40-6,93	< 0,001
	Mais que três resfriados no primeiro ano	3,26	2,31-4,60	< 0,001
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	1,88	1,42-2,48	< 0,001
	Creche antes dos 4 meses	1,83	1,36-2,46	0,0001
	Creche depois dos 4 meses	1,74	1,13-2,68	0,0118
	Pais com alergia	1,69	1,28-2,23	0,0002
	Pais com asma	1,40	1,00-1,95	0,0496
Antecedente de alergia	1,32	1,01-1,72	0,0442	

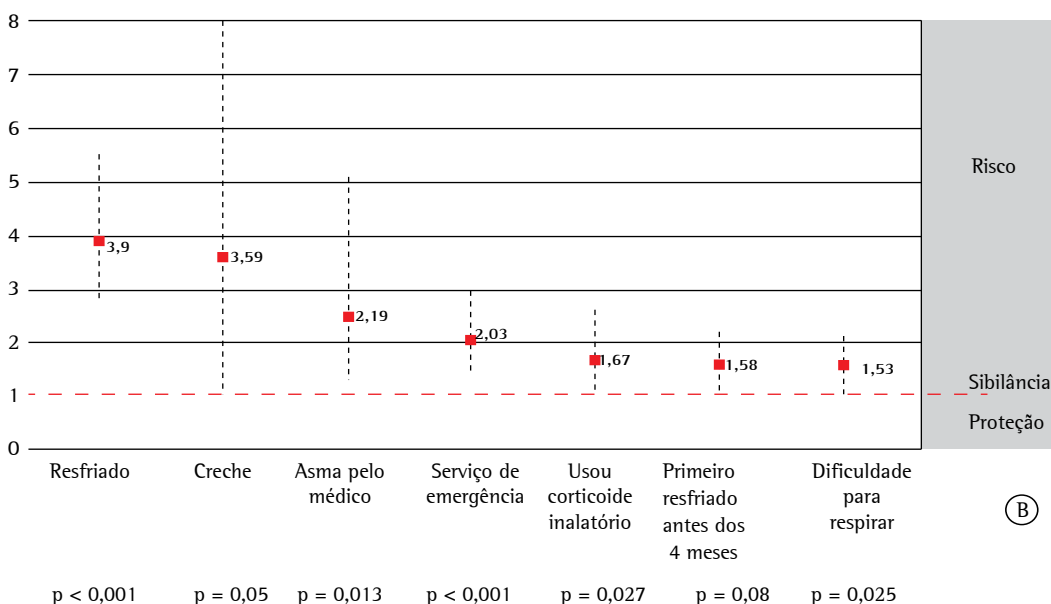
de exacerbação da mesma, tanto em crianças quanto em adultos. Se as infecções respiratórias determinam a progressão da SLS ou a sua eventual gravidade da doença ainda é pouco claro na literatura. Atualmente tem-se estabelecido que, enquanto alguns vírus são asmogênicos, outros são protetores para o aparecimento de asma.<sup>(20)</sup> Estudos de seguimento revelam que a data de nascimento em relação à sazonalidade e ao pico da temporada de bronquiolite viral foram associados a um alto risco de se desenvolver SLS e asma.<sup>(18-21)</sup> Tais estudos sugerem que crianças que têm um maior risco de bronquiolite viral aguda são também mais propensas a desenvolver SLS e asma.<sup>(17-21)</sup>

Em nosso estudo, os lactentes que frequentavam creches tiveram um maior risco para a SO e SLS do que aqueles que não as frequentavam. Pais e médicos são conhecedores de que o hábito de frequentar creches nos dois primeiros anos de vida é um fator de risco para

infecções respiratórias de repetição. Esse é um aspecto muito estudado. Em contrapartida, resultados contraditórios indicam que lactentes que frequentam creches ou que têm irmãos mais velhos têm um risco maior<sup>(22,23)</sup> ou menor<sup>(24,25)</sup> para desenvolver asma do que aqueles que não frequentam creches. Assim, o hábito de frequentar creches como um fator de risco para SLS é intrigante porque parece ter efeitos contrastantes. Se, por um lado, a frequência a creches estiver associada à presença de sibilos recorrentes, o prognóstico desses pacientes, em longo prazo, é provavelmente bom. Por outro lado, se frequentar creches for um fator de risco para a sibilância grave, isso implica um risco aumentado de desenvolvimento de asma. Dessa maneira, estudos em longo prazo e com o isolamento dos vírus envolvidos são necessários para esclarecer o papel de permanência em creches como um fator de risco para o desaparecimento ou para a persistência de sibilância.<sup>(11)</sup>



(A)



(B)

**Figura 2** - Fatores associados à recorrência da sibilância em lactentes ( $\geq 3$  crises,  $n = 232$ ;  $< 3$  crises,  $n = 343$ ; total,  $n = 715$ ) nos primeiros 12 meses de vida nos primeiros doze meses de vida (análise de regressão logística). Em A, análise bivariada; em B, análise multivariada. Hosp: hospitalização por.

Nossos dados apontam que lactentes do gênero masculino apresentam uma maior chance de apresentar sibilância. Tal fato tem sido verificado

em outros estudos, e sabe-se que os meninos têm as vias aéreas mais estreitas que as meninas, demonstram maior grau de sensibilização a

**Tabela 2** – Fatores associados com a recorrência de sibilância no primeiro ano de vida (sibilante ocasional, n = 343; sibilante persistente, n = 232; total, n = 715).

Tipos de análise	Variáveis	OR	IC95%	p
Bivariada	Mais que três resfriados no primeiro ano	5,09	3,69-7,01	< 0,001
	Asma diagnosticada por médico	4,89	2,57-9,29	< 0,001
	Idas a serviço de emergência	3,44	2,49-4,77	< 0,001
	História de uso de corticosteroide inalatório	2,76	1,91-3,98	< 0,001
	Uso atual de corticosteroide oral	2,74	1,35-5,54	0,0029
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	2,72	1,91-3,80	< 0,001
	Hospitalização por pneumonia	2,72	1,64-4,51	< 0,001
	Hospitalização por bronquite	2,62	1,68-4,07	< 0,001
	História de uso de corticosteroide oral	2,47	1,81-3,37	0,001
	Dificuldade em respirar	2,44	1,8-3,31	< 0,001
	Pneumonia	2,36	1,64-3,40	< 0,001
	Creche antes dos 4 meses	2,28	1,53-3,41	< 0,001
	Primeiro resfriado até os 3 meses	2,11	1,56-2,84	< 0,001
	História de uso de broncodilatador	1,86	1,21-2,86	0,0037
	Frequência a creches	1,55	1,14-2,11	0,0044
	Familiar tem asma	1,52	1,09-2,12	0,0119
	Sem aleitamento materno	1,46	1,09-1,96	0,0108
	Mãe tem emprego	1,32	0,95-1,83	0,0933
	Cachorro no domicílio	0,69	0,51-0,94	0,0205
Multivariada	Mais que três resfriados no primeiro ano	3,90	2,76-5,51	< 0,001
	Resfriado	3,59	0,98-13,24	0,0545
	Asma diagnosticada pelo médico	2,49	1,21-5,10	0,013
	Idas a serviço de emergência	2,03	1,38-2,97	0,0003
	História de uso de corticosteroide inalatório	1,67	1,06-2,63	0,0273
	Primeiro resfriado antes dos 4 meses	1,58	1,13-2,22	0,0082
	Dificuldade para respirar	1,53	1,06-2,22	0,0246

aeroalérgenos e têm níveis mais elevados de IgE no início da vida.<sup>(26)</sup> Entretanto, essa maior prevalência de sibilância recorrente em meninos diminui à medida que a criança cresce e atinge a adolescência.<sup>(1,27)</sup>

Embora nós não tenhamos avaliado a gravidade dos quadros de sibilância, cada vez mais estudos mostram a importância do aleitamento materno, principalmente na proteção contra episódios de sibilância grave em lactentes. Um estudo, que avaliou 12.474 crianças com bronquiolite, das quais 1.588 necessitaram de internação, demonstrou que lactentes cujas mães não deram início ao aleitamento materno na maternidade apresentavam um maior risco para internação por bronquiolite viral.<sup>(28)</sup>

Um grupo de autores estudou crianças internadas com bronquiolite viral aguda e observou que a duração do aleitamento materno foi inversamente relacionada ao tempo de utilização de oxigênio e à duração da internação, evidenciando que, para cada mês de aleitamento materno, havia

uma redução de onze horas no tempo de utilização de oxigênio.<sup>(29)</sup> Assim, estratégias para que as mães aumentem o período de amamentação de seus filhos e evitem creches antes dos 6 primeiros meses de vida devem ser estimuladas.

Outros autores<sup>(30)</sup> verificaram que a não exposição ao tabaco e o aumento da ingestão de óleo de peixe durante a gravidez e na primeira infância podem ser eficazes na redução da incidência de asma aos dois anos de idade. O impacto diferencial em meninos e meninas indica que a fisiopatologia da asma pode depender do gênero dos filhos.

Um dos fatores de risco para SLS e asma em crianças é a presença de antecedentes de atopia e alergia nos pais e familiares. Em nosso estudo, encontramos que lactentes que tinham pais com asma e alergia apresentaram uma maior chance de ter episódios SO e SLS do que aqueles cujos pais não apresentaram história familiar de asma e alergia, evidenciando que fatores genéticos são importantes para a SO e a SLS.

O presente estudo apresentou como limitação a não inclusão de novos questionamentos sobre possíveis fatores de risco que podem ser específicos na população estudada. Em contrapartida, esse fato pode ser motivo de novos estudos, como a análise de frequência em creches e a presença/ausência de irmãos mais velhos.

Em conclusão, a prevalência de sibilância em lactentes na cidade de Blumenau foi de 56,34%, sendo 27,31% e 29,31% de SO e SLS, respectivamente. Tais resultados elevados são multifatoriais e sujeitos a fatores de risco intrínsecos e extrínsecos. Entre os fatores de maior risco para sibilância encontram-se as infecções do trato respiratório, a presença de alergia nos pais, o hábito de frequentar creches e a idade precoce do surgimento de chiado. A elevada prevalência da SLS, com um alto índice de fatores de risco intrínsecos na população estudada, indica a necessidade e a oportunidade para estudos epidemiológicos e genéticos nessa população.

## Referências

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>
- Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):357-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000500012>
- Chong Neto HJ, Rosário NA; Grupo EISL Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(6):495-502. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572008000700005>
- Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):402-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400003>
- Dela Bianca A, Wandalsen G, Mallol J, Sole D. Risk factors for wheezing disorders in infants in the first year of life living in São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2012;58(6):501-4. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fms016>
- Moraes LS, Takano AO, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):559-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.04.004>
- Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Sarinho E, Mallol J, Sole D. Prevalence of wheezing and associated risk factors among infants in Recife, Pernambuco State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(8):1551-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000800010>
- Rosa AM, Jacobson Lda S, Botelho C, Ignotti E. Prevalence of wheezing and associated factors in children under 5 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil [Article in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(9):1816-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013001300021>
- Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):257-63. <http://dx.doi.org/10.1157/13080928>
- Mallol J, Garcia-Marcos L, Solé D, Brand P; the EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.115188>
- Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(2):149-56. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21161>
- Venero-Fernández SL, Suárez-Medina R, Mora-Faife EC, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM*. 2013;106(11):1023-9. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hct143>
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1282-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.020>
- Mallol J, Garcia-Marcos L, Aguirre V, Martinez-Torres A, Perez-Fernández V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):44-50. <http://dx.doi.org/10.1159/000102613>
- Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):35-42.
- García-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, Sanchez-Bahillo M, Sanchez-Solis M; et al. Latitude modifies the effect size of factors related to recurrent wheeze in the first year of life. *Respir Med*. 2013;107(5):665-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.015>
- Lima JA, Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Solé D. Prevalence of and risk factors for wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):525-31.
- Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010;376(9743):826-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61380-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61380-3)
- Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1123-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200804-5790C>
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-72. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200802-3090C>
- Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.669>
- Sun Y, Sundell J. Early daycare attendance increase the risk for respiratory infections and asthma of children.



- J Asthma. 2011;48(8):790-6. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.604884>
23. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM, et al. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):491-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-03270C>
24. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200008243430803>
25. Gaffin JM, Spergel JM, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Paller AS, Fowler JF Jr, et al. Effect of cat and daycare exposures on the risk of asthma in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(3):282-8. <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2012.33.3572>
26. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):28-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70110-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70110-7)
27. van Merode T, Maas T, Twellaar M, Kester A, van Schayck CP. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(3):196-200. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00513.x>
28. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics*. 2008;122(6):1196-203. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2231>
29. Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(3):336-43.
30. Dotterud CK, Storror O, Simpson MR, Johnsen R, Øien T. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health*. 2013;13:123. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-123>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Hamilton Rosendo Fogaça***

Professor. Departamento de Medicina, Fundação Universidade Regional de Blumenau, Blumenau (SC) Brasil.

### ***Fernando Augusto de Lima Marson***

Doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente. Departamento de Genética Médica e Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

### ***Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro***

Professora. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

### ***Dirceu Solé***

Professor Titular. Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***José Dirceu Ribeiro***

Professor Titular. Departamento de Pediatria, Centro de Investigação em Pediatria, Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.