



Sibilância em lactentes: o que mudou?

Wheezing in infants: what has changed?

Sileyde Cristiane Bernardino Matos Póvoas Jucá¹, Líllian Sanchez Lacerda Moraes²,
Olga Akiko Takano³, Javier Mallo⁴, Dirceu Solé⁵

RESUMO

O objetivo deste artigo foi avaliar a prevalência e fatores de risco para sibilância recorrente e asma em lactentes. Foi realizada pesquisa de artigos originais, revisões, consensos indexados e publicações on-line, nos últimos 15 anos, nos bancos de dados PubMed, MEDLINE, LILACS e SciELO. Conhecer a prevalência de sibilância recorrente e os fatores a ela associados é imprescindível, visto a sibilância recorrente ser uma das principais manifestações clínicas da asma na infância, sendo inclusive considerada por alguns autores como sinônimo desta doença, somado ao fato de que alguns dos fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida também o são ao desenvolvimento de asma em crianças e adolescentes. A realização e aprofundamento de pesquisas sobre a sibilância e a asma na infância se fazem necessárias, e podem colaborar com a implantação de políticas públicas de saúde e programas educacionais objetivando o diagnóstico precoce de asma, e a adoção de medidas preventivas que favoreçam seu controle e evolução.

Descritores: Sons respiratórios, lactente, prevalência, asma, fatores de risco.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the prevalence and risk factors of recurrent wheezing and asthma in infants. MEDLINE (via PubMed), LILACS, and SciELO databases were searched for original articles, reviews, indexed guidelines, and online resources published in the past 15 years. It is essential to know the prevalence of recurrent wheezing and its associated factors, since recurrent wheezing is one of the main clinical manifestations of childhood asthma, being considered by some authors a synonym of this disease. Also, some factors associated with wheezing in the first year of life may influence the development of asthma in children and adolescents. Further research on wheezing and asthma in childhood is needed and may contribute to the implementation of public health policies and educational programs aimed at the early diagnosis of asthma and to the adoption of preventive measures to improve asthma control and reduce disease burden.

Keywords: Respiratory sounds, infant, prevalence, asthma, risk factors.

Introdução

Sibilância é motivo frequente de procura por consultas médicas ambulatoriais e atendimento médico em serviços de urgência, também é causa comum de internação hospitalar, em especial durante o

primeiro ano de vida. A sibilância recorrente impõe custo econômico elevado ao sistema de saúde e afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes e familiares¹.

1. Universidade Federal de Mato Grosso, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - Cuiabá, MT, Brasil.
2. Centro Universitário Várzea Grande, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - Várzea Grande, MT, Brasil.
3. Universidade Federal de Mato Grosso, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - Cuiabá, MT, Brasil.
4. Universidade de Santiago, Departamento de Pneumologia Pediátrica do Hospital CRS El Pino - Santiago - Santiago, Chile.
5. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 26/08/2019, aceito em: 30/08/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(3):275-82.

Prevalência e fatores associados à sibilância em lactentes

Admite-se que entre 25 e 30% das crianças terão pelo menos um episódio de sibilância durante sua vida². A sibilância em lactentes e pré-escolares, é causa importante de morbidade em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento¹. Nos primeiros dois anos, várias são as doenças que podem apresentar-se clinicamente com quadro de sibilância, sendo a asma a principal delas³. A asma e a sibilância recorrente (três ou mais episódios de sibilância no ano - SR) nas suas diferentes expressões fenotípicas, estão entre as doenças mais comuns na idade escolar e muitas vezes de difícil identificação, principalmente a sibilância, posto que pode traduzir diferentes diagnósticos, e, sobretudo, diferentes prognósticos⁴.

Vários estudos no decorrer dos anos sugerem uma gama de regras de predição para auxiliar o diagnóstico de asma em pré-escolares, porém a multiplicidade delas acaba por dificultar o desenvolvimento de uma regra que possa ser amplamente aceita e utilizada⁵⁻⁸. Infelizmente, na prática clínica, ao considerar as múltiplas causas de sibilância entre pré-escolares e a heterogeneidade da asma na infância, parece ser impossível desenvolver um índice preditivo mais acurado sem aumentar o número de variáveis, como polimorfismos genéticos, ambiente, sexo, nível socioeconômico e raça⁸.

Em sua revisão mais recente, a Iniciativa Global para Asma sugere, no intuito de promover intervenções precoces e na expectativa de definir ou classificar melhor biomarcadores para o grupo de lactentes propensos ao desenvolvimento de asma, que seus sintomas sejam acompanhados e que se tome em consideração a avaliação inicial de atopia, a história pessoal e familiar de atopia, bem como a triagem terapêutica como elementos para uma boa evolução desses pacientes⁹.

Até o *Estudio Internacional de Sibilancias em Lactantes* (EISL), não havia informações comparativas internacionais sobre a prevalência e fatores associados à sibilância, obtidos por instrumento padronizado e validado, sobretudo no primeiro ano de vida^{10,11}. O EISL possibilitou, pela primeira vez, conhecer a real dimensão da sibilância em lactentes de países desenvolvidos e em desenvolvimento¹².

Mallol et al.¹², ao realizarem a compilação de dados da primeira fase do EISL, observaram que, entre 30.093 lactentes, 45,2% haviam tido pelo menos um

episódio de sibilância, e 20,3% sibilância recorrente. Nos países da América Latina e da Europa a prevalência média de sibilância recorrente foi 21,4% e 15% respectivamente. Já no Brasil, essa prevalência variou entre 11,8 e 36,3%.

Curitiba, São Paulo e Santiago do Chile foram os centros que participaram de duas fases do EISL, intercaladas por período de sete anos. Os resultados encontrados possibilitaram avaliar a tendência temporal da prevalência da sibilância nesses locais¹³, e demonstraram que no decorrer dos sete anos houve diminuição na prevalência de sibilância recorrente nesses centros, sendo essa, particularmente significativa em São Paulo¹⁴.

História familiar de atopia, exposição ao tabaco durante a gestação e no pós-natal, sexo masculino, infecções respiratórias virais e bacterianas, uso de medicamentos como paracetamol e antibióticos, presença de animais no domicílio, frequência a creches, número de irmãos, baixo nível socioeconômico e cultural dos pais, desmame precoce, dentre outros, têm sido alguns dos fatores relacionados à ocorrência e à recorrência de sibilância em lactentes¹⁵⁻²². A determinação da prevalência de SR, bem como a sistematização e caracterização dos fenótipos de sibilância aliada à identificação de fatores de risco associados conduz a melhor conhecimento acerca dos mecanismos da doença, possibilitando diagnosticar aqueles que provavelmente poderão desenvolver asma no futuro²³.

Alimentação no primeiro ano de vida

O leite materno, além proporcionar nutrição excelente, contém vários fatores imunomoduladores que favorecem o desenvolvimento do sistema imunitário da criança nos primeiros anos de vida²⁵.

Estudos apresentam evidências favoráveis ao efeito protetor do leite materno sobre a prevalência de sibilância e da asma^{21,26}. Moraes et al.²⁷ demonstraram que a duração do aleitamento materno entre dois a quatro meses foi fator de risco associado à presença de sibilância nos primeiros 12 meses de vida, em análise bivariada. Entretanto, em outro estudo, de intervenção de promoção do aleitamento materno, não houve evidências de efeito protetor para asma, nem efeito detectável sobre a função pulmonar²⁸.

Talvez os diferentes achados observados sejam decorrentes das variações nas populações e desenho de cada estudo. Ou podem estar relacionados à forma

que a amamentação afeta os diferentes fenótipos existentes de asma, bem como as diferenças culturais e políticas nas práticas de amamentação de cada país²⁹. Metanálise sobre aleitamento materno documentou que os efeitos protetores da amamentação são mais acentuados em países de baixa e média rendas, onde as crianças têm maior risco de infecções respiratórias graves³⁰.

Revisão sistemática de 10 estudos sobre amamentação³¹ concluiu que o aleitamento materno é benéfico para a função pulmonar, demonstrado pela redução do número de infecções respiratórias e maior estatura das crianças amamentadas. Garcia-Marcos et al.³² constataram que a amamentação por pelo menos três meses foi fator de proteção importante para lactentes da América Latina e Europa no desenvolvimento de sibilância recorrente. Em outro estudo, observou-se que o tempo de amamentação exclusiva foi menor em lactentes sibilantes em relação ao de não sibilantes (mediana de 2,6 meses vs. 4,1 meses, $p < 0,001$). Após o ajuste de confundidores, cada mês de aleitamento materno exclusivo reduziu o risco de sibilância em 11% e de sibilância recorrente em 15%, aos 12 meses de idade²¹.

Quanto à introdução precoce de alimentos sólidos na dieta da criança e sua influência na prevalência da asma na infância, os estudos têm apresentado resultados conflitantes³³⁻³⁵.

Estudo realizado em São Paulo constatou que o consumo diário de alimentos industrializados foi um importante fator de risco para sibilância recorrente³⁶.

Uso de medicações: paracetamol e antibióticos

Muitos estudos que avaliaram a associação entre o uso de antibióticos e de paracetamol e sibilância recorrente apresentaram evidências epidemiológicas conflitantes³⁷.

Infecções agudas do trato respiratório em crianças menores de 5 anos são comuns e frequentes, principalmente nas com algum tipo de predisposição alérgica. Além disso, muitas vezes os sintomas dessas infecções acabam se confundindo com os iniciais da asma, acarretando o maior uso destes medicamentos³⁸. Coorte prospectiva chinesa acompanhou crianças de 2 a 6 anos nascidas respectivamente em 1998 ($n = 263.620$) e 2003 ($n = 9.910$), e concluiu que a exposição ao paracetamol e/ou antibióticos no início da vida influenciou o desenvolvimento de

doenças alérgicas comuns na infância, entre elas a asma³⁹.

A associação forte entre asma e uso de antibióticos pode ser explicada pela interação entre a microbiota intestinal e pulmonar (o eixo intestino-pulmonar), embasada pela Hipótese da Higiene⁴⁰. Segundo essa hipótese, crianças com maior chance de se tornarem atópicas e desenvolver asma são aquelas que crescem em ambientes aonde há menor exposição a agentes microbianos⁴¹. Nesse contexto, o uso de antibióticos nos primeiros anos de vida supostamente levaria à modificação da microbiota natural e interferiria com o desenvolvimento do sistema imunológico, predispondo à atopia^{41,42}. Estudo coreano evidenciou estar o uso precoce de antibióticos associado a maior risco de atopia, principalmente em crianças menores, e, que quanto maior a duração do tratamento, mais elevado é esse risco. Este estudo também demonstrou que a exposição a antibióticos por 7 anos determina ao desenvolvimento posterior de doenças alérgicas⁴³.

Com o aumento da prevalência de algumas infecções virais como a dengue, o uso do paracetamol tornou-se mais frequente em nosso meio. Vários estudos têm associado a exposição precoce ao paracetamol, inclusive durante a gestação com desenvolvimento de asma na infância⁴⁴. Estudo realizado na Etiópia, com mais de 1.000 crianças avaliadas aos 3 anos de idade, demonstrou associação entre o uso de paracetamol e o aumento da prevalência de sibilância⁴⁵. Alguns mecanismos fisiopatológicos podem explicar essa relação, como a via da glutatona, a diminuição da liberação de citocinas Th1 que normalmente são produzidas durante os episódios febris, o que levaria ao predomínio de citocinas Th2, o efeito citotóxico do paracetamol para pneumócitos, efeito modulador na atividade da mieloperoxidase, bem como o possível efeito antigênico do paracetamol, mediado por IgE⁴⁶.

Fatores genéticos

Sexo masculino

Inúmeros estudos demonstraram que lactentes do sexo masculino apresentam maior prevalência de asma e sibilância^{47,48}. Esta predominância relaciona-se à maior hiper-reatividade brônquica presente nos meninos, bem como ao maior tônus e menor calibre das vias aéreas. Além disso, a menor produção de surfactante que ocorre nos meninos, quando comparado às meninas, leva ao desenvolvimento do

epitélio dessas vias e ao amadurecimento pulmonar tardios, predispondo a maior risco de agressão no sexo masculino⁴⁹.

Antecedentes familiares e pessoais de atopia

A presença da atopia familiar e pessoal como fatores de risco para asma subsequente em lactentes sibilantes já está bem estabelecida^{8,50}.

Em estudo realizado em Recife, constatou-se que quase a metade das crianças que apresentaram sibilância no primeiro ano de vida tinha familiares com asma, e apresentaram maior chance de crises de sibilos quando comparadas àquelas sem história familiar, independentemente de outros fatores de risco⁵¹. Pacheco-Gonzalez et al.⁵² observaram que história de asma, em ambos os pais, também estava associada ao menor tempo para o primeiro episódio de sibilância em lactentes.

A exposição e sensibilização a aeroalérgenos apresenta-se clinicamente com amplo espectro de manifestações, sendo a sibilância persistente uma delas. Dentre os alérgenos domiciliares mais importantes, estão os dos ácaros e os de barata⁵³. Estudo europeu com 4.334 crianças de cinco coortes diferentes demonstrou que as concentrações de alérgenos do ácaro da poeira doméstica variam entre as regiões, e que a exposição precoce ao mesmo desempenha papel importante no desenvolvimento da sensibilização alérgica⁵⁴.

Etnia e sibilância

Segundo Hill et al.⁵⁵, fatores socioeconômicos, ambientais e interações gene-ambiente seriam os responsáveis pelas diferenças raciais encontradas na prevalência de sibilos e de asma.

Nos EUA, por exemplo, crianças afrodescendentes têm duas vezes mais chances do que as brancas de ter asma, além de terem maiores taxas de morbidade e mortalidade⁵⁶. Por outro lado, estudo de coorte realizado no Reino Unido não observou associação entre a etnia e sibilância, sibilância grave e/ou asma em crianças⁵⁷.

Outros pesquisadores mostraram que a maior prevalência de sibilância recorrente e asma entre as crianças negras não pode ser atribuída apenas à raça ou ao baixo nível socioeconômico, isoladamente. Nesses estudos, constatou-se que crianças que vivem em comunidades urbanas têm taxas altas de sibilância e doenças alérgicas^{58,59}. O que pode ser

explicado pelo fato de que nessas comunidades, as áreas de pobreza apresentam grande densidade populacional, número maior de habitantes por domicílio, e elevada concentração de habitações por prédio, com intensa exposição biológica, incluindo endotoxinas e alérgenos de ácaros, baratas, gatos e fungos, que induzem respostas específicas a esses estímulos, boa parte associadas à sensibilização alérgica e sibilância recorrente, além de predisposição futura ao desenvolvimento de asma⁵⁸.

Fatores ambientais

Infecções de vias aéreas

Além dos fatores genéticos, fatores ambientais são importantes na patogênese das doenças alérgicas. Ainda nos dias de hoje o papel exercido pelas infecções respiratórias bacterianas e virais no desenvolvimento da asma é complexo e variado¹⁷.

Infecções de vias aéreas de repetição durante a primeira infância são um fator de risco importante para sibilância recorrente e asma na idade adulta⁶⁰. Estudo recente demonstrou que mais de 80% dos episódios de sibilância em lactentes e crianças não apenas são desencadeados por vírus respiratórios como estão acompanhados de alterações no microbioma nasofaríngeo⁶¹.

O vírus sincicial respiratório (VSR) tem sido apontado como um dos principais agentes etiológicos das infecções virais das vias aéreas inferiores em lactentes⁶². Revisão recente documentou evidências que apoiam a associação entre infecção precoce pelo VSR e sibilância recorrente na infância e subsequente desenvolvimento de asma⁶³. Juntamente com o VSR, o rinovírus humano (RVH) é uma das principais causas de bronquiolite viral em lactentes, sendo o vírus mais comumente associado à sibilância em lactentes nos primeiros dois anos de vida. Evidência apontam que o RVH pode agir indiretamente, proporcionando liberação de mediadores ativos pelas células estruturais e inflamatórias das vias aéreas, causando o aparecimento e/ou a exacerbação aguda de asma em crianças predispostas⁶⁴.

As infecções bacterianas também podem contribuir para a inflamação das vias aéreas, agravando os sintomas da asma⁶⁵. No entanto, o papel das bactérias no desenvolvimento da asma ainda é controverso. Ciclos repetidos de inflamação das vias aéreas inferiores associadas à infecção, impulsionam a patogênese da sibilância recorrente em crianças,

o que parece estar relacionado a alterações da microbiota das vias aéreas⁶⁶. A colonização das vias aéreas superiores por bactérias com cápsula polissacarídica foi relatada como preditor de sibilância recorrente, além disso a co-deteção de rinovírus com essas bactérias nas vias aéreas foi associada a risco aumentado das exacerbações da asma⁶⁷.

Na América Latina, cerca de 100.000 lactentes no primeiro ano de vida morrem por causa de pneumonia, morbidade frequentemente associada a episódios de sibilância. Estudo multicêntrico realizado na América Latina e Europa evidenciou que sibilância recorrente e pneumonia são condições associadas que compartilham muitos fatores de proteção e risco³². Em várias regiões do Brasil, o EISL identificou a presença de pneumonia no primeiro ano como fator de risco associado à sibilância recorrente^{3,51,68}.

Exposição aos alérgenos de animais e fungos

A imaturidade do sistema imunológico no primeiro ano de vida, influenciada pelo potencial genético do indivíduo, bem como por sua interação com fatores ambientais, pode acarretar precocemente em suscetibilidade imunológica para sibilância e para asma¹. O surgimento de tolerância ou de sensibilização a alérgenos relacionados à asma, está intimamente ligado à frequência e à intensidade da exposição, bem como à idade e maturidade imunológica da criança⁶⁸.

Os resultados observados sobre a associação entre o contato precoce com animais de estimação e o desenvolvimento de sibilância na infância são controversos⁶⁹. Alguns autores afirmam que a sensibilização a alérgenos inalantes e ao pelo/epitélio de animais aumenta o risco para o desenvolvimento de asma e atopia⁷⁰. Por outro lado, há os que defendem que a exposição a esses alérgenos atuaria como fator protetor para sibilância recorrente e desenvolvimento de asma⁷¹. Tal impasse não ocorre quando se trata da exposição precoce aos fungos e à umidade, pois sobre este assunto há um crescente número de estudos que enfatizam a associação entre a exposição a fungos, especialmente em ambientes fechados, com sibilância no primeiro ano de vida, bem como com o início, persistência e exacerbação da asma^{72,73}.

Frequência à creche, número de irmãos e condições socioeconômicas

Exposições aos fatores de risco ambientais, especialmente aqueles relacionados à condição so-

cioeconômica baixa, são apontadas como a principal causa da maior prevalência da sibilância e asma em países em desenvolvimento, quando comparados aos países desenvolvidos⁷⁴. No entanto, mesmo nos países desenvolvidos, observa-se que a prevalência e os fatores de risco para a sibilância e a asma na infância também variam enormemente de acordo com o padrão socioeconômico e o contexto racial/étnico apresentado⁷⁵.

Estudos demonstram que ter irmãos e frequentar creche são fatores de risco para sibilância transitória e fatores protetores contra sibilância tardia²⁶.

Revisão sistemática recente documentou que crianças que frequentam creches nos primeiros anos de vida têm maior risco de apresentar sibilância recorrente nos primeiros três anos, e desenvolver asma antes dos seis anos de idade. Outro estudo observou que frequentar creche antes dos 6 meses de vida está associado à sibilância persistente, com elevada morbidade até os dois anos de idade, e com subsequente desenvolvimento de asma⁷⁷.

Outros poluentes resultantes da degradação do óleo diesel e do gás de cozinha, bem como a exposição aos herbicidas e pesticidas, no primeiro ano de vida, também foram associados às doenças respiratórias na infância^{78,79}.

Tabagismo passivo e sibilância em lactentes

Vários estudos demonstram que a exposição à fumaça de cigarro, tanto pré-natal como após o nascimento, é fator de risco para sibilância de repetição em lactentes e pré-escolares⁸⁰⁻⁸².

Hoje, sabe-se que cerca de 1,1 bilhão de pessoas são fumantes no mundo. Deste total, 23% estão em países desenvolvidos, e 77% em países em desenvolvimento. No Brasil, cerca de um terço da população faz uso do tabaco; deste total, dois terços residem em zonas urbanas⁸³. Os fumantes não são os únicos expostos à fumaça do cigarro, pois os não fumantes também são agredidos por ela, tornando-se fumantes passivos. Os poluentes do cigarro dispersam-se pelo ambiente, fazendo com que os não fumantes próximos ou distantes dos fumantes inalem também as substâncias tóxicas⁸⁴. A epidemia global de tabaco mata mais de 7 milhões de pessoas todos os anos, das quais quase 900 mil são fumantes passivos que morrem por inalar fumaça emitida por fumantes. No Brasil, o número estimado de crianças fumantes passivas é de 15 milhões⁸⁵.

Estudos comprovam que filhos de pais fumantes apresentam incidência três vezes maior de afecções respiratórias (asma, bronquite aguda, pneumonia, sinusite) do que filhos de pais não fumantes⁸⁶.

A exposição à fumaça de cigarro pré e/ou pós-natal é um dos fatores de risco mais importantes para sibilância em lactentes⁸⁷. O aumento do número de mulheres grávidas fumantes eleva a probabilidade de baixo peso e capacidade pulmonar reduzida no seu recém-nascido. A exposição à fumaça do cigarro *in utero*, é capaz de alterar o crescimento das vias aéreas e pulmões do feto, o que aumenta tanto a resistência como o risco de sibilância nas fases mais precoces da vida⁸¹. Metanálise que avaliou os efeitos da exposição ao fumo de tabaco pré-natal e pós-natal, observou que a exposição ao tabagismo materno pós-natal teve a associação mais forte com a incidência de sibilos em crianças menores de 2 anos⁸⁸.

Outro estudo com lactentes que desenvolveram bronquiolite na infância demonstrou que a exposição precoce à fumaça de cigarro foi fator de risco significativo para asma e para alterações da função pulmonar em adultos jovens, inclusive com deterioração permanente da função pulmonar⁸⁹.

Metanálise observou que a exposição ao tabaco, pré-natal ou pós-natal, aumentou em 30 a 70% o risco de incidência de sibilância, principalmente nas crianças menores de 2 anos de idade, ressaltando que a prevenção do fumo parental, bem como a identificação precoce do nível de exposição ao tabaco, principalmente por métodos mensuráveis, é crucial para a prevenção da asma⁸⁸.

A exposição ao fumo passivo é muito comum, e tem sido implicada como fator de risco significativo para a saúde, e como um hábito que traz consequências adversas para o estabelecimento e a progressão de várias doenças. As crianças são especialmente vulneráveis ao risco de tal exposição para a saúde, incluindo-se infecções respiratórias superiores e inferiores, infecções agudas e crônicas de ouvido, exacerbação da asma, alterações no neurodesenvolvimento, problemas comportamentais e diminuição do rendimento escolar^{85,90}.

Em conclusão, conhecer a prevalência de sibilância recorrente e os fatores a ela associados é imprescindível, visto que alguns dos fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida também o são ao desenvolvimento de asma em crianças e adolescentes. A realização e aprofundamento de

pesquisas sobre a sibilância e a asma na infância pode colaborar com a implantação de políticas públicas de saúde e programas educacionais, objetivando o diagnóstico precoce de asma e adoção de medidas preventivas que favoreçam seu controle e evolução.

Referências

1. Lustosa WA, Melo MLV, Isidório UA, Sousa MNA, Abreu LC, Valenti VE, et al. Risk factors for recurrent wheezing in infants. *J Hum Growth Dev.* 2013;23(2):203-8.
2. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology.* 2008;13:537-45.
3. Moraes LS, Takano OA, Mallol J, Solé D. Prevalência e características clínicas da sibilância em crianças no primeiro ano de vida, residentes na cidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(4):313-9.
4. Sampaio I, Constant C, Fernandes RM, Bandeira T, Trindade JC. Fenótipos de sibilância em idade pré-escolar: factores de risco para persistência, orientações para o diagnóstico e utilidade clínica. *Acta Pediatr Port.* 2010;41(5):222-9.
5. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;63:5-34.
6. Landau LI. Wheezing phenotypes. *Thorax.* 2008;63:942-3.
7. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szefer SJ, et al. The Prevention of early asthma in kids' study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin Trials.* 2004;25:286-310.
8. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Rodriguez-Martinez CE. The asthma predictive index remains a useful tool to predict asthma in young children with recurrent wheeze in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):1082-3.
9. GINA - Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2019 (update). Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Acesso em: 15/10/2018.
10. Mallol J, Garcia-Marcos L, Aguirre V, Martinez-Torres A, Perez-Fernandez V, Gallardo A, et al. The international study of wheezing in infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144:44-50.
11. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:878-88.
12. Mallol J, Garcia-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax.* 2010;65:1004-9.
13. Mallol J, Solé D, Aguirre V, Chong H, Rosario N, Garcia-Marcos L, EISL Study Group. Changes in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants: The results of two surveys administered 7 years apart. *J Asthma.* 2018;55(11):1214-22.
14. Aranda CS, Wandalsen G, Fonzar L, Bianca AC, Mallol J, Solé D. Risk factors for recurrent wheezing—International study of wheezing in infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44:3-8.
15. Murray CS, Canoy D, Buchan I, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(1):78-85.

16. Alvarez-Alvarez I, Niu H, Aguinaga-Ontoso I, Guillen-Grima F. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):415-21.
17. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, Del Rosal Rabes T. Pediatric asthma and viral infection. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(5):269-73.
18. de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JA, Silva AR, Bianca AC. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saúde Pública*. 2016;50:15.
19. Teijeiro A, Badellino H, Raiden MG, Cuello MN, Kevorkof G, Gatti C, et al. Risk factors for recurrent wheezing in the first year of life in the city of Córdoba, Argentina. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):234-9.
20. Srisingh K, Weerakul J, Sriyontong S, Ngoenmak T. Risk factors of recurrent wheezing in children under 5 years of age. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(2):183-9.
21. Verduci E, Banderali G, Peroni D, Lassandro C, Radaelli G. Duration of exclusive breastfeeding and wheezing in the first year of life: A longitudinal study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):316-24.
22. Amat F, Plantard C, Mulliez A, Petit I, Rochette E, Verdan M, et al. RSV-HRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. *J Med Virol*. 2018;90(5):867-72.
23. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-7.
24. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007 in Washington D.C., USA. 2008. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43895/9789241596664_eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 10/10/2018.
25. Azad MB, Vehling L, Lu Z, Dai D, Subbarao P, Becker AB, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J*. 2017;49:1602019.
26. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, Garcia-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(3):164-71.
27. Moraes LS, Takano OA, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:559-66.
28. Flohr C, Henderson AJ, Kramer MS, Patel R, Thompson J, Rifas-Shiman SL, et al. Effect of an intervention to promote breastfeeding on asthma, lung function, and atopic eczema at age 16 years: follow-up of the probit randomized trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(1):e174064.
29. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and the developmental origins of asthma: current evidence, possible mechanisms, and future research priorities. *Nutrients*. 2018;10(8):E995.
30. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104:38-53.
31. Waidyatillake NT, Allen KJ, Lodge CJ, Dharmage SC, Abramson MJ, Simpson JA, et al. The impact of breastfeeding on lung development and function: a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(12):1253-65.
32. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, Martinez-Torres A, Sanchez-Solis M, EISL group. Pneumonia and wheezing in the first year: an international perspective. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(12):1277-85.
33. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:502-7.
34. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121:183-91.
35. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA birth cohort study. *Pediatrics*. 2008;122:115-22.
36. Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):402-9.
37. Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Gruta S, et al. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol*. 2011;40:662-7.
38. Paul IM, Maselli JH, Hersh AL, Boushey HA, Nielson DW, Cabana MD. Antibiotic prescribing during pediatric ambulatory care visits for asthma. *Pediatrics*. 2011;127:1014-21.
39. Wang JY, Liu LF, Chen CY, Huang YW, Hsiung CA, Tsai HJ. Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases. *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):1087-99.
40. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1071-81.
41. Liu H. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):860-5.
42. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44.
43. Kim DH, Han K, Kim SW. Effects of Antibiotics on the Development of Asthma and Other Allergic Diseases in Children and Adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(5):457-65.
44. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2015;100:81-89.
45. Amberbir A, Medhin G, Hanlon C, Britton J, Davey G, Venn A. Effects of early life paracetamol use on the incidence of allergic disease and sensitization: 5-year follow-up of an Ethiopian birth cohort. *PLoS One*. 2014;9(4):e93869.
46. Lourido-Cebreiro T, Salgado FJ, Valdes L, Gonzalez-Barcala FJ. The association between paracetamol and asthma is still under debate. *J Asthma*. 2017;54(1):32-8.
47. Alvarez-Alvarez I, Niu H, Aguinaga-Ontoso I, Guillen-Grima F. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(5):415-21.
48. Szulman GA, Freilij H, Behrends I, Gentile Á, Mallol J. Recurrent wheezing: prevalence and associated factors in infants from Buenos Aires City, Argentina. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(6):419-26.
49. Almqvist C, Worm M, Leynaert B, Working Group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*. 2008;63:47-57.
50. Gern JE, Calatroni A, Jaffee KF, Lynn H, Dresen A, Cruikshank WW, et al. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):836-44.
51. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Prevalência e fatores de risco associados em crianças no primeiro ano de vida, residentes no Município de Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(8):1551-9.
52. Pacheco-Gonzalez RM, Mallol J, Solé D, Brand PL, Perez-Fernandez V, Sanchez-Solis M, et al. Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study of Wheezing in Infants (EISL). *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15077.
53. Calderon MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez De Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: what do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):38-4.

54. Casas L, Sunyer J, Tischer C, Gehring U, Wickman M, Garcia-Esteban R, et al. Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes. *Allergy*. 2015;70(7):820-7.
55. Hill TD, Graham LM, Divgi V. Racial disparities in pediatric asthma: a review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;(11):85-90.
56. Akinbami LJ, Moorman JE, Simon AE, Schoendorf KC. Trends in racial disparities for asthma outcomes among children 0-17 years, 2001-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):547-53.
57. Petherick ES, Pearce N, Sunyer J, Wright J. Ethnic and socio-economic differences in the prevalence of wheeze, severe wheeze, asthma, eczema and medication usage at 4 years of age: findings from the born in Bradford birth cohort. *Respir Med*. 2016;119:122-9.
58. Gern JE, Calatroni A, Jaffee KF, Lynn H, Dresen A, Cruikshank WW, et al. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):836-44.
59. Alexander D, Currie J. Is it who you are or where you live? Residential segregation and racial gaps in childhood asthma. *J Health Econ*. 2017;55:186-200.
60. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Irreversible airway obstruction in adulthood after bronchiolitis in infancy: evidence from a 30-year follow-up study. *Respir Med*. 2014;108(1):218-23.
61. Teo SM, Tang HFF, Mok D, Judd LM, Watts SC, Pham K, et al. Airway microbiota dynamics uncover a critical window for interplay of pathogenic bacteria and allergy in childhood respiratory disease. *Cell Host Microbe*. 2018;24(3):341-52.
62. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:91-100.
63. Shi T, Ooi Y, Zaw EM, Utjesanovic N, Campbell H, Cunningham S, et al. Association between respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in early life and recurrent wheeze and asthma in later childhood. *J Infect Dis*. 2019;XX:1-6.
64. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impacto de infecções por rinovírus em crianças. *Vírus*. 2019;11(6):521.
65. Beigelman A, Bacharier LB. Infection-induced wheezing in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:603-4.
66. Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *J Infect*. 2017;74:S84-S88.
67. Kwong CG, Bacharier LB. Microbes and the role of antibiotic treatment for wheezy lower respiratory tract illnesses in preschool children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(5):34.
68. Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Risk factors for wheezing disorders in infants in the first year of life living in São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2012;58:501-4.
69. Herr M, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, Mommas JI. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants: findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2011;42:275-83.
70. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, Sever ML, Cohn RD, Salo PM et al. Sensitization and exposure to pets: the effect on asthma morbidity in the US population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):101-7.
71. Collin SM, Granell R, Westgarth C, Murray J, Paul ES, Sterne JA, et al. Associations of pet ownership with wheezing and lung function in childhood: findings from a UK birth cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127756.
72. Rosenbaum PF, Crawford JA, Anagnost SE, Wang CJ, Hunt A, Anbar RD, et al. Indoor airborne fungi and wheeze in the first year of life among a cohort of infants at risk for asthma. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2010;20(6):503-15.
73. Zhang Z, Reponen T, Hershey GK. Fungal exposure and asthma: IgE and non-IgE-mediated mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(12):86.
74. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdés M, Antó JM, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J*. 2015;46(2):364-74.
75. Taylor-Robinson DC, Pearce A, Whitehead M, Smyth R, Law C. Social inequalities in wheezing in children: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Eur Respir J*. 2016;47(3):818-28.
76. Ochoa Sangrador C, Vázquez Blanco A. Day-care center attendance and risk of Asthma - A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):578-84.
77. Tham EH, Tan PT, Loo EXL, Goh AEN, Teoh OH, Yap F, et al. Early childcare enrollment and childhood wheezing phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(1):122-7.
78. Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Mulholland JA, Tolbert PE, Strickland MJ. Air pollution and acute respiratory infections among children 0-4 years of age: an 18-year time-series study. *Am J Epidemiol*. 2014;180(10):968-77.
79. Knibbs LD, Woldeyohannes S, Marks GB, Cowie CT. Damp housing, gas stoves and the burden of childhood asthma in Australia. *Med J Aust*. 2018;208:299-302.
80. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J*. 2016;48(1):115-24.
81. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo Jr CA. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med*. 2018;140:21-6.
82. Hallit S, Leynaert B, Delmas MC, Rocchi S, De Blic J, Marguet C, et al. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201863.
83. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377(9760):139-46.
84. Mbulo L, Palipudi KM, Andes L, Morton J, Bashir R, Fouad H, et al. Secondhand smoke exposure at home among one billion children in 21 countries. *Tob Control*. 2016;25(e2):e95-e100.
85. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Um período e um processo. Disponível em: <https://ead.inca.gov.br/course/view.php?id=114>. Acesso em: 12/01/2019.
86. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(8):661-73.
87. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2014;44(8):219-41.
88. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
89. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: Effects on lung development, respiratory morbidities and lifelong lung health. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:27-33.
90. Polanska K, Krol A, Merecz-Kot D, Ligocka D, Mikolajewska K, Mirabella F, et al. Environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and child neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(7):796.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Sileyde Cristiane Bernardino Matos Póvoas Jucá
E-mail: mscjuca@gmail.com