

Prevalência e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida*

Prevalence of and risk factors for wheezing in the first year of life

João Antonio Bonfadini Lima, Gilberto Bueno Fischer,
Edgar Enrique Sarria, Rita Mattiello, Dirceu Solé

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência e os fatores de risco para sibilância em lactentes com até um ano de idade e residentes na cidade de Porto Alegre (RS). **Métodos:** Estudo transversal, parte de um projeto multicêntrico e multinacional. Os pais ou responsáveis dos lactentes foram entrevistados em unidades básicas de saúde ou durante visitas domiciliares. Utilizamos um questionário padronizado e validado para uso no Brasil. Potenciais fatores de risco foram avaliados mediante um modelo de regressão de Poisson com estimativa robusta de variância, utilizando-se o teste de Wald para determinar a significância de cada variável no modelo. **Resultados:** Foram incluídos 1.013 lactentes. A maioria era do sexo masculino (53%), e a média de idade foi de $13,5 \pm 1,2$ meses. Houve pelo menos um episódio de sibilância em 61% dos lactentes, e houve recorrência do sintoma em pelo menos três ocasiões em um terço daqueles lactentes. A média de idade no início dos episódios de sibilância foi de 5,16 meses (mediana, 5 meses). Mais de 40% dos lactentes com sibilância visitaram serviços de urgência em função desse sintoma, e 17% tiveram pelo menos uma hospitalização por essa causa no primeiro ano de vida. Na análise multivariada, os fatores de risco para sibilância foram os seguintes: sexo masculino, história de pneumonia, tabagismo na gravidez, frequência a creches, baixo nível de escolaridade da mãe, desmame precoce, número elevado de resfriados, primeiro quadro viral antes dos 3 meses, presença de irmãos e história familiar de asma. **Conclusões:** A prevalência de sibilância em lactentes no município de Porto Alegre é elevada. Vários fatores de risco para sibilância em lactentes foram identificados.

Descritores: Sons respiratórios/epidemiologia; Asma; Lactente; Fatores de risco.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of and the risk factors for wheezing in infants under one year of age and residing in the city of Porto Alegre, Brazil. **Methods:** This was a cross-sectional study and is part of a multicenter, multinational project. The parents or legal guardians of the infants were interviewed at primary health care clinics or during home visits. We used a standardized questionnaire, validated for use in Brazil. Potential risk factors were assessed by means of a Poisson regression model with robust variance estimation, using the Wald test to determine the significance of each variable in the model. **Results:** The sample comprised 1,013 infants. The majority of those were male (53%), and the mean age was 13.5 ± 1.2 months. In 61% of the infants, there had been at least one episode of wheezing, which had recurred at least three times in one third of those infants. The mean age at the first episode of wheezing was 5.16 months (median, 5 months). Over 40% of the infants with wheezing visited emergency rooms due to wheezing, and 17% of those were hospitalized at least once in the first year of life because of this symptom. In the multivariate analysis, the risk factors for wheezing were as follows: male gender; history of pneumonia; maternal smoking during pregnancy; day care center attendance; low maternal level of education; early weaning; multiple episodes of cold; first viral infection prior to 3 months of age; existence of siblings; and history of asthma in the nuclear family. **Conclusions:** The prevalence of wheezing is high among infants in the city of Porto Alegre. We identified various risk factors for wheezing in infants.

Keywords: Respiratory sounds/epidemiology; Asthma; Infant; Risk factors.

* Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre, Brasil.
Endereço para correspondência: João Antônio Bonfadini Lima. Rua Henrique Scliar, 225, Jardim Itu, CEP 91520-220, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3207-5363. E-mail: jabl@superig.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 18/12/2009. Aprovado, após revisão, em 20/4/2010.

Introdução

A sibilância é um achado clínico muito comum na pediatria, especialmente nos primeiros anos de vida. Estudos epidemiológicos têm encontrado prevalências elevadas nesse grupo etário. Levantamentos em países desenvolvidos encontraram prevalências entre 20% e 30%, com alta recorrência dos episódios.⁽¹⁻³⁾ Em países em desenvolvimento, as prevalências parecem ser maiores.^(4,5) Em uma coorte no Chile com 188 neonatos acompanhados por um ano, foram identificados episódios de sibilância em 80% dessas crianças, com recorrência em metade delas.⁽⁶⁾

O diagnóstico etiológico da sibilância no lactente pequeno é muito variável, e, na grande maioria das ocasiões, as manifestações clínicas são associadas às infecções virais.⁽⁷⁻⁹⁾ Presume-se que a asma pode manifestar-se precocemente no lactente; porém, tal diagnóstico é difícil nessa faixa etária, pois os métodos complementares de investigação, como a função pulmonar, são disponíveis em poucos centros, e o número de potenciais etiologias é grande.

Independentemente da etiologia, muitos fatores estão relacionados com o risco de ocorrência e recorrência de sibilância em lactentes. A história familiar de asma, especialmente na figura materna ou paterna, eleva significativamente esse risco. Também têm sido referidos outros fatores, como prematuridade, baixo peso ao nascimento, irmãos no domicílio, frequência a creches, desmame precoce, exposição ao tabaco durante a gestação e no pós-natal, baixo nível socioeconômico e cultural dos pais, dentre outros.⁽¹⁰⁻¹⁶⁾ O conhecimento da prevalência local e dos fatores de risco associados pode apoiar a orientação do tratamento, a prevenção de risco e o planejamento de medidas públicas de saúde.

São poucos os estudos populacionais nos quais a prevalência da sibilância em lactentes tenha sido avaliada, e são ainda menos frequentes aqueles com metodologias semelhantes para que populações de várias localidades possam ser comparadas. O primeiro estudo multicêntrico e multinacional organizado com esse objetivo foi o *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes* (EISL). Esse estudo envolveu localidades de nações latino-americanas, assim como da Espanha e Holanda, e visou, com o uso de questionários validados para as comunidades, obter dados que

pudessem responder algumas questões acerca da doença sibilante no lactente.⁽¹⁷⁾

O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência e alguns fatores de risco associados à ocorrência de sibilância em lactentes na cidade de Porto Alegre (RS).

Métodos

Este foi um estudo de prevalência, realizado como parte de um projeto multicêntrico e multinacional envolvendo centros da América Latina, Espanha e Holanda e estruturado para avaliar dados de sibilância em lactentes – EISL.⁽¹⁸⁾ Cada centro era responsável pela organização local da logística de coleta de dados, de validação do questionário e da tabulação e envio posterior dos dados. O presente levantamento foi realizado no período entre junho e dezembro de 2006 no município de Porto Alegre (RS).

O atendimento público de saúde em Porto Alegre é realizado em postos de saúde organizados em seis regionais. A população também é atendida em postos vinculados a hospitais da rede pública e privada. No período de coleta de dados, os pais e responsáveis por lactentes com idades entre 12 e 15 meses foram entrevistados e responderam um questionário escrito padrão devidamente validado em português para uso no Brasil.⁽¹⁹⁾ Esse questionário consta de 45 questões sobre aspectos demográficos, socioeconômicos e referentes a episódios de sibilância ocorridos no primeiro ano de vida da criança. Conforme dados do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do município de Porto Alegre, no período do estudo e na faixa etária exigida, residiam no município 3.639 crianças. Para atingir o número mínimo de 1.000 lactentes, as entrevistas foram realizadas durante a campanha de vacinação ocorrida nos postos de saúde (25 centros envolvendo todas as gerências de saúde da cidade), em visitas domiciliares e durante a procura para consulta pediátrica e vacinação nos postos de saúde da família. Todos os pais e responsáveis assinaram um termo de consentimento assistido e esclarecido, e foi garantida a confidencialidade dos dados.

O tamanho de amostra foi determinado previamente pela coordenação do estudo, visando que houvesse representatividade, para cada centro incluído, na análise global de dados e que os números de participantes de cada centro

fossem semelhantes, permitindo comparações entre esses e possibilitando, assim, condutas locais e gerais. Foi estimado um mínimo de 1.000 entrevistas por centro incluído.⁽¹⁷⁾

Foram determinadas as frequências das variáveis categóricas e médias com devidos desvios-padrão das variáveis ordinárias. Para a comparação de médias, foram utilizados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher.

As variáveis contínuas foram apresentadas em médias e IC95%, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas.

Foi calculada a razão de prevalência por meio do modelo de regressão de Poisson, com estimativa robusta da variância, tanto nas análises bivariadas, quanto nas multivariadas, considerando-se que a prevalência de sibilância era de 60% nessa população. O teste de Wald foi utilizado para testar a significância de cada variável do modelo. Para o modelo multivariado, consideraram-se inicialmente todas as covariáveis que apresentaram valores de $p < 0,10$. O procedimento a seguir foi a exclusão, de maneira individual, das covariáveis que apresentassem valores críticos de p (valores maiores e não significativos). Esse procedimento foi repetido até que todas as variáveis restantes no modelo apresentassem valores de $p < 0,10$.

Resultados

No período entre junho e dezembro de 2006, 1.013 lactentes foram incluídos na análise. A maioria era do sexo masculino (53%), e a média de idade foi de $13,5 \pm 1,2$ meses. No grupo entrevistado, 61% das crianças apresentaram pelo menos um episódio de sibilância e, daqueles, um terço repetiu o sintoma em pelo menos três ocasiões, caracterizando sua recorrência. A média de idade para o início dos episódios de sibilância foi de 5,16 meses (mediana, 5 meses). Em relação a sua gravidade, mais de 40% das crianças procuraram serviços de urgência em função do quadro de sibilância, e 17% tiveram pelo menos uma hospitalização por essa causa no primeiro ano de vida (Tabela 1).

Broncodilatadores foram utilizados em mais da metade dos lactentes; corticoides inalatórios e antileucotrieno, apesar de não serem indicados na fase aguda da sibilância, foram utilizados em alguns lactentes. O uso dessas medicações foi compatível com a gravidade de apresentação dos episódios de sibilância (Tabela 1).

A prevalência de doença alérgica, asma e rinite e/ou dermatite em algum membro da família foi de, respectivamente, 40%, 66% e 34%. O tabagismo foi um achado comum nesse grupo avaliado. Quase metade das crianças

Tabela 1 – Características demográficas da população analisada.

Características	Sibilantes, %	Não sibilantes, %	p
Sexo masculino	57	47	< 0,01
Pneumonia prévia	17	5	0,05
Internação por pneumonia	10	3	< 0,01
Tabagismo passivo	50	42	0,011
Tabagismo materno	29	22	0,016
Tabagismo na gravidez	23	14	< 0,01
Asma familiar (pais ou irmãos)	47	30	< 0,01
Rinite familiar	69	62	< 0,01
Dermatite atópica familiar	37	30	0,04
Frequência a creches	24	12	< 0,01
Animais domésticos ao nascimento	53	50	0,3
Animais domésticos no primeiro ano	51	52	0,9
Mãe com menos de 8 anos de estudo	79	72	< 0,01
Menos de 2 meses de aleitamento materno exclusivo	62	52	0,02
Menos de 2 resfriados no primeiro ano	26	48	0,06
Primeiro resfriado antes de 3 meses	42	29	0,09
Irmãos no domicílio	68	59	0,01
≤ 3 pessoas no domicílio	35	41	0,06
Dermatite atópica	64	56	0,02

foi exposta ao fumo no domicílio, sendo o tabagismo materno presente em 26% das famílias. Identificou-se que um quarto das mães fumou durante a gravidez.

Entre outros fatores de risco analisados, a frequência a creches não foi um achado muito comum (15%). A maioria dessas crianças tinha menos de 5 meses de idade ao iniciar os cuidados em creches. O abandono precoce da alimentação exclusiva com leite materno foi frequente. Na metade das famílias, foi referida a presença de animais no domicílio ao nascimento da criança e durante seu primeiro ano de vida.

Mais de dois terços das mães ou familiares das crianças incluídas tinham baixo nível educacional. Os lactentes do estudo tinham, na maioria das vezes, apenas um irmão, e, na mediana, quatro pessoas conviviam no mesmo domicílio.

Na análise multivariada, foram encontrados os seguintes fatores de risco para a presença de sibilância no primeiro ano de vida: sexo masculino (57%), história de pneumonia (17%), tabagismo na gravidez (23%), frequência a creches (24%), baixo nível educacional materno (79%), desmame precoce (62%), número elevado de resfriados (21%), primeiro quadro viral antes dos 3 meses (40%), presença de irmãos (68%) e presença de familiar com asma (47%), tanto nos pais, quanto nos irmãos. Outros dados de alergia familiar, como rinite e dermatite, não atingiram significância estatística. Alguns fatores associados ao risco de sibilância no primeiro ano de vida, tais como exposição ambiental ao tabaco,

mãe tabagista, hospitalização por pneumonia e dado pessoal de atopia (dermatite), apesar de apresentarem significância estatística na análise bivariada, não mantiveram essa significância no modelo de análise multivariada (Tabela 2).

Discussão

A prevalência de 61% obtida no presente estudo é comparável com os levantamentos realizados em populações de países em desenvolvimento.⁽⁴⁻⁶⁾ Os fatores de risco encontrados, como sexo masculino, história de pneumonia, tabagismo na gravidez, frequência a creches, baixo nível educacional materno, desmame precoce, número elevado de resfriados, primeiro quadro viral antes dos 3 meses, presença de irmãos e presença de familiar com asma (pais e/ou irmãos) também vão ao encontro dos achados obtidos em levantamentos prévios.^(4,5,10-14)

Em vários estudos populacionais, tentou-se dimensionar a importância do achado clínico de sibilância na infância. Sua complexidade faz com que os índices de prevalência variem, dependendo da época da coleta dos dados, do local e da população avaliada, assim como da ferramenta de pesquisa utilizada. É possível que o fato de o presente estudo haver envolvido essencialmente famílias de bairros pobres e periféricos que procuraram atendimento nos postos de saúde pública da prefeitura do município de Porto Alegre possa explicar, em parte, a elevada prevalência encontrada. Em

Tabela 2 - Fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida (análise multifatorial).

Características	RP (IC95%)	p
Sexo masculino	1,102 (1,030-1,211)	0,043
Pneumonia	1,183 (1,070-1,307)	0,001
Tabagismo na gravidez	1,135 (1,023-1,259)	0,017
Asma (pais)	1,203 (1,090-1,329)	< 0,001
Asma (irmãos)	1,172 (1,030-1,333)	0,016
Frequência a creches	1,295 (1,172-1,431)	< 0,001
Mãe com menos de 8 anos de estudo	1,332 (1,009-1,759)	0,043
Mãe com 8-11 anos de estudo	1,277 (0,947-1,723)	0,109
Irmãos no domicílio	1,144 (1,032-1,269)	0,011
Menos de 2 meses de aleitamento materno exclusivo	1,129 (1,021-1,249)	0,018
Episódios de resfriados > 6	1,440 (1,245-1,666)	< 0,001
Episódios de resfriados entre 3 e 6	1,197 (1,043-1,373)	0,01
Idade resfriado < 3 meses	1,244 (1,042-1,486)	0,016
Idade resfriado entre 3 e 6 meses	1,187 (0,994-1,417)	0,058

RP: razão de prevalência.

um estudo realizado na cidade de Pelotas (RS),⁽²⁰⁾ com uma população de mesmo perfil socioeconômico, encontrou-se um valor muito semelhante (55%).

Deve se considerar, porém, que um possível viés no relato de sibilância por familiares ou cuidadores pode ser devido ao fato de que o som da sibilância no lactente pequeno pode ser confundido com sons oriundos de secreções de vias aéreas superiores.⁽²¹⁾

Em um estudo participante do EISL e conduzido no estado do Paraná, obteve-se uma prevalência menor (45%).⁽⁴⁾ A duração do levantamento pode, nesse caso, justificar a diferença encontrada. O presente estudo compreendeu 5 meses, envolvendo o período de inverno e primavera, com maior prevalência das doenças respiratórias. Portanto, a lembrança dos familiares em relação aos achados clínicos e às ações efetuadas no manejo da doença sibilante em seus filhos poderia estar mais presente, enquanto o outro levantamento compreendeu um período mais prolongado (18 meses) para a coleta de dados. Ainda quanto à diferença entre essas prevalências, é relevante salientar a provável inclusão de um percentual maior de famílias com nível sociocultural mais elevado naquele estudo, como abordado pelo autor.⁽⁴⁾ No presente estudo, a maioria das mães tinha apenas o ensino básico, enquanto, no estudo do Paraná, esse percentual era quase um terço. Em um estudo conduzido em nosso estado,⁽¹²⁾ identificou-se que o risco de doença respiratória sibilante em menores de 5 anos estava diretamente relacionado ao baixo nível escolar materno.

A história familiar de asma e o sexo masculino são fatores de risco para sibilância, descritos quase universalmente nos levantamentos internacionais.^(13,22) Em nosso estudo, a presença de pais e irmãos com asma evidenciou um risco 20% maior de o lactente apresentar sibilância no seu primeiro ano de vida. Um percentual semelhante foi obtido em relação ao risco de lactentes de sexo masculino apresentar sibilância quando comparados aos de sexo feminino. Tais dados são concordantes com a literatura e refletem, possivelmente, o menor calibre da via aérea observado no sexo masculino nos primeiros anos de vida.⁽²³⁾

A frequência a creches foi associada a um risco quase 30% maior de sibilância. Em alguns estudos,^(22,24) realizados em populações de

países europeus, também houve uma associação entre frequência a creches e risco de sibilância precoce. Deve-se considerar que as crianças desses estudos iam para creches, em média, com mais de 6 meses. Em um estudo com uma coorte de 922 crianças na Inglaterra,⁽²⁴⁾ encontrou-se um risco aumentado para sibilância precoce nas crianças que iam para creches, assim como uma redução de risco para sibilância persistente até os 5 anos. Em um levantamento transversal, como nosso estudo, as diversas evoluções da sibilância em relação à frequência a creches não podem ser avaliadas.

O tabagismo foi um achado muito comum no presente levantamento, sendo a exposição intrauterina associada ao risco de sibilância na análise multifatorial. Não observamos, no entanto, uma associação entre a exposição ao tabagismo intradomiciliar pós-natal e o risco de sibilância. Em uma coorte de crianças na Alemanha,⁽²²⁾ o tabagismo em um dos pais, associado à história familiar de asma, triplicou o risco de sibilância quando comparado à história familiar de asma de forma isolada.

O desenho do presente estudo poderia justificar a diferença encontrada com relação à exposição ao tabagismo, já que a sibilância precoce transitória parece estar mais associada ao tabagismo intrauterino e pelas alterações que esse ocasiona na função imune do feto,⁽¹⁰⁾ no período pós-natal e na função pulmonar, enquanto a exposição ao tabaco intradomiciliar elevaria o risco de asma.⁽²⁵⁾ Em um levantamento realizado em Fortaleza (CE) com mais de 1.000 crianças menores de 5 anos,⁽²⁶⁾ identificou-se um risco duas vezes maior de sibilância ou dispneia entre crianças tabagistas passivas. Além disso, em uma coorte em Rio Grande (RS),⁽¹²⁾ o risco de sibilância foi 30-40% maior entre crianças com familiares tabagistas. Um grupo de autores,⁽²²⁾ em uma grande coorte de crianças na Dinamarca, observou que o tabagismo durante a gravidez também estava relacionado com sibilância durante os primeiros anos de vida, mas não com doença atópica. Outro grupo de autores,⁽²⁷⁾ estudando uma população com características semelhantes à nossa e após a análise multifatorial, encontrou que apenas o tabagismo durante a gravidez estava associado à sibilância no primeiro ano de vida. Em outro estudo,⁽²⁸⁾ o tabagismo intrauterino também foi associado ao fenótipo de sibilância transitória.

Uma limitação para o melhor entendimento da associação entre tabagismo passivo e sibilância é a ausência de medidas objetivas. Entretanto, como demonstrado em um estudo,⁽²⁹⁾ a tendência de pais e cuidadores de crianças com doença respiratória em subnotificar a frequência de tabagismo poderia indicar que essas associações são mais expressivas. Nesse estudo, cerca de 20% das crianças internadas por bronquiolite viral aguda e cujas mães negaram exposição ao tabaco apresentaram níveis de cotinina urinária elevadas.⁽²⁹⁾

Vários estudos apontam para a associação entre suspensão do aleitamento materno e risco de sibilância e de outras doenças alérgicas. O desmame precoce, no presente estudo, foi associado à sibilância independentemente da história familiar de asma ou atopia. Em uma coorte de crianças acompanhadas por 2 anos desde o nascimento, observou-se uma associação de desmame precoce e história familiar de asma com o risco aumentado de sibilância.⁽²⁾ Em um estudo na Dinamarca,⁽²²⁾ o desmame também foi associado com sibilância transitória, mas não com doença atópica. O desmame precoce é um fator de risco para infecção o que, por outro lado, está relacionado com o aumento do risco de doença sibilante do lactente, enquanto a exposição bacteriana precoce seria um fator protetor de doença alérgica de estabelecimento mais tardio, como a asma.⁽³⁰⁾

Essa também pode ser a explicação para que a presença de irmãos maiores estivesse independentemente relacionada a um risco aumentado de sibilância no primeiro ano de vida, pois o risco de contágio com doenças infecciosas virais é maior em ambientes com um maior número de pessoas, principalmente crianças.

Estudos como este, por demandarem um grande grupo de entrevistadores e por envolverem questões nem sempre de fácil interpretação, estão sujeitos a vieses. A definição de sibilância fica limitada por não envolver o diagnóstico médico, e a característica de uma população de baixo nível educacional e econômico pode justificar algumas das diferenças encontradas em relação aos estudos realizados em países desenvolvidos. Deve-se considerar também que algumas informações obtidas através do questionário, como o tabagismo intradomiciliar e na gestação, podem estar subquantificadas, além do fato de

que a intensidade da exposição ao tabaco não foi avaliada no presente levantamento.

Um grande levantamento populacional, como o estudo EISL, tem como objetivo avaliar possíveis diferenças entre populações com distintas características socioeconômicas e culturais, o que torna necessário aguardar um maior número de dados dos diversos centros onde o estudo foi aplicado para que se possa estabelecer comparações e análises.

A partir do presente estudo, pode-se concluir que há uma elevada prevalência de sibilância em lactentes na cidade de Porto Alegre, com acentuada morbidade. Medidas, como a suspensão do tabagismo na gestação e o estímulo ao aleitamento materno, teriam um impacto potencial na redução do percentual de sua ocorrência. Sendo este o levantamento de um único centro e com comparações limitadas, é difícil que se obtenham dados conclusivos. O conjunto de dados que advir dos diversos centros poderá mostrar se os fatores de risco aqui encontrados se mantêm e se, eventualmente, atingem valores mais significativos.

Referências

1. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, et al. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):490-6.
2. Kuiper S, Muris JW, Dompeling E, Kester AD, Wesseling G, Knottnerus JA, et al. Interactive effect of family history and environmental factors on respiratory tract-related morbidity in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):388-95.
3. 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.
4. 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.
5. Rullo VE, Arruda LK, Valente V, Zampolo AS, Cardoso MR, Nóbrega FJ, et al. Allergen and endotoxin exposure, infection and breastfeeding in early infancy, and recurrent wheezing in children: 30-month follow-up of a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:S269.
6. 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.
7. Watts KD, Goodman DM. Wheezing in infants: bronchiolitis. In: Behrman Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1173-77.

8. Straliootto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(4):283-91.
9. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32(4):1096-110.
10. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy.* 2003;58(10):1053-8.
11. Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol.* 2003;158(3):195-202.
12. Prietsch SO, Fischer GB, César JA, Fabris AR, Mehanna H, Ferreira TH, et al. Acute disease of the lower airways in children under five years of age: role of domestic environment and maternal cigarette smoking [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(5):415-22.
13. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res.* 2006;7:3.
14. Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *J Pediatr.* 2007;151(4):347-51, 351.e1-2.
15. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36(5):280-90.
16. Devulapalli CS, Carlsen KC, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax.* 2008;63(1):8-13.
17. Mallol J, Garcia-Marquez L. Observatorio del Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL). *Respirar.* [serial on the Internet] 2006. [cited 2007 Jan 17]; [about 6 p.] Available from: <http://www.respirar.org/eisl/index.htm>
18. Mallol J. Prevalence of wheezing in infants: propose of study. *Rev Bras Alergia Imunol.* 2007;30(3):94-100.
19. 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.
20. Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Wheezing phenotypes from birth to adolescence: a cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004. *J Bras Pneumol.* 2008;34(6):347-55.
21. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(1):1-17, ix.
22. Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):184-9.
23. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, Ownby DR, Johnson CC. Association of early life wheeze and lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(1):29-34.
24. Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):500-6.e5.
25. Martinez FD. Asthma Phenotypes: Wheezy Infants and Wheezy Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1998;18(1):25-33.
26. Carvalho LM, Pereira ED. Morbidade respiratória em crianças fumantes passivas. *J Pneumol.* 2002;28(1):8-14.
27. Mallol J, Brandenburg D, Madrid R, Sempertegui F, Ramirez NC, Jorquera D. Prevalence of tobacco smoking during pregnancy in Chilean women of low socioeconomic status. *Rev Chil Enferm Respir.* 2007;23(1):17-22.
28. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):661-75; quiz 676.
29. Girardi L. Efeito da exposição a fumo passivo em lactentes hospitalizados com bronquiolite viral aguda no primeiro ano de vida [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.
30. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):969-77; quiz 978.

Sobre os autores

João Antonio Bonfadini Lima

Doutorando em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Gilberto Bueno Fischer

Professor Titular de Pediatria. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSA – Porto Alegre (RS) Brasil.

Edgar Enrique Sarria

Pesquisador em Pneumologia Pediátrica. *Indiana University*, Indianapolis (IN) EUA.

Rita Mattiello

Doutoranda em Pediatria. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Dirceu Solé

Professor Titular de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.