

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA

JULIANA CRISTINA CASTANHEIRA GUARATO

**Prevalência, gravidade e fatores de risco associados à sibilância
recorrente em lactentes nascidos em Ribeirão Preto em 2010.**

Ribeirão Preto

2016

JULIANA CRISTINA CASTANHEIRA GUARATO

**Prevalência, gravidade e fatores de risco associados à sibilância
recorrente em lactentes nascidos em Ribeirão Preto em 2010.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto para obtenção de título de Doutor

Área de concentração: Pós-Graduação em Saúde da
Criança e do Adolescente.

Opção: Investigação em Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Virgínia Paes Leme Ferriani

Co-orientadora: Profa. Dra. Viviane Cunha Cardoso

Ribeirão Preto

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Departamento Técnico do Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade de São Paulo

Guarato, Juliana Cristina Castanheira

Prevalência, gravidade e fatores de risco associados à sibilância recorrente em lactentes nascidos em Ribeirão Preto em 2010.
103 p.

Tese (Doutorado), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2016.

Área de concentração: Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Opção: Investigação em Pediatria
Orientadora: Ferriani, Virgínia Paes Leme.

1. Sibilância. 2. Sibilância recorrente. 3. Epidemiologia. 4. Coorte.
5. Fatores de risco. 6. Asma

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: GUARATO, Juliana Cristina Castanheira

Título: Prevalência, gravidade e fatores de risco associados à sibilância recorrente em lactentes nascidos em Ribeirão Preto em 2010.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para obtenção de título de Doutor

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Opção: Investigação em Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Virgínia Paes Leme Ferriani

Co-orientadora: Profa. Dra. Viviane Cunha Cardoso

Aprovado em: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*“Se não houver frutos, valeu a beleza das flores;
Se não houver flores, valeu a sombra das folhas;
Se não houver folhas, valeu a intenção da semente.”*

(Henfil)

DEDICATÓRIA

*À minha filha Ana Luiza, que me permitiu o melhor título que eu poderia ter,
aos meus sobrinhos Manuela e João Pedro, que me enchem de orgulho e alegria e
a todas as crianças que me inspiram e fortalecem.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. **Virgínia Paes Leme Ferriani** pela orientação, carinho e por ser grande exemplo de competência e dedicação.

À Profa. **Viviane Cunha Cardoso** pela co-orientação, amizade e apoio em minha trajetória como pediatra.

Aos funcionários, **professores e pesquisadores, principalmente Profa. Heloísa Bettiol e Prof. Marco Antônio Barbieri**, envolvidos no estudo intitulado “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras”, também conhecido como estudo BRISA.

Aos **funcionários do Núcleo de estudos em Saúde da Criança e do Adolescente (NESCA)**, especialmente ao **Davi Aragon, Neuza, Stella, Fernanda e Laís**; e do **Departamento de Puericultura e Pediatria** da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

À **Simone Amaral Coelho de Oliveira** pela disponibilidade, acolhimento e ensinamentos na finalização deste trabalho.

Às grandes amigas, **Alessandra Kimie Matsuno, Aline Almeida, Ana Cristina S. Pinto, Mariana C. L Borges e Curi** pela amizade incondicional e pelo exemplo a ser seguido na vida acadêmica e profissional.

Ao amigo **Sílvio Zeppone** que também sempre esteve junto a mim nesta caminhada;

Aos **amigos pediatras da Universidade de Uberaba**, especialmente a minha parceira **Luciana Menezes** pelo exemplo de mãe de família, pela amizade verdadeira e pelo apoio em todos os momentos em que mais precisei.

Aos **amigos pediatras da Unidade de cuidados intermediários da UFTM** pela compreensão, companheirismo e exemplo profissional.

À **minha família** pelo amor e incentivo constante, em especial à minha **mãe** e à **vovó Myrtes** por serem meu porto seguro nos momentos difíceis e por cuidarem de nós.

Ao meu marido, **Luiz Gustavo** pelo apoio e carinho se sempre.

Aos **meus amigos queridos** e a todos que direta ou indiretamente estiveram ao meu lado durante esses anos.

O carinho e o apoio de vocês foram imprescindíveis para chegar até aqui.

RESUMO

GUARATO, Juliana Cristina Castanheira. **Prevalência, gravidade e fatores de risco associados à sibilância recorrente em lactentes nascidos em Ribeirão Preto em 2010**. 2016. 103 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Objetivo: Avaliar a prevalência, a gravidade e os fatores de risco associados à sibilância recorrente em crianças nos primeiros dois anos de vida em uma coorte de nascimentos. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo de 3167 crianças nascidas em Ribeirão Preto, SP, no ano de 2010 e avaliadas para esse estudo entre 12 e 24 meses. Os responsáveis pelos lactentes participantes responderam a questionários padronizados com questões referentes às características maternas, condições gestacionais, perinatais e pós-natais, antecedentes pessoais e familiares de doenças alérgicas, ocorrência e número de episódios de sibilância, ida a serviços de emergência, uso de medicações, diagnóstico de pneumonia e internações. O estudo das associações entre os desfechos e as variáveis independentes de interesse foi feito por meio de análise univariada e por modelos log-binomiais ajustados, obtendo-se medidas de risco relativo (RR) e seus intervalos de confiança (IC). **Resultados:** A prevalência de pelo menos um episódio de sibilância nos dois primeiros anos de vida foi de 56,3% (1785/3167), sendo que 35,8% (1136/3167) lactentes apresentaram sibilância ocasional (até dois episódios) e 20,1% (639/3167) apresentaram sibilância recorrente (três ou mais episódios). Sibilância recorrente grave (mais de 6 episódios) foi relatada em 8,7% lactentes (277/3167). Os fatores de risco independentes para apresentar de 3 a 6 episódios de sibilância foram: prematuridade (RR=1,46), tabagismo passivo (RR= 1,72, se menos de 10 cigarros/dia e RR=2,04, se mais de 10 cigarros/dia), frequentar a creche após os 6 meses (RR= 1,31), diagnóstico médico de rinite alérgica (RR= 1,52) e presença de carpete no domicílio (RR= 1,59). Os principais fatores de risco associados à sibilância grave foram: tabagismo passivo (RR= 2,89 para mais de 10 cigarros/dia), frequentar creche (RR= 2,43, se início até os 6 meses e RR: 1,49, se início após os 6 meses), resfriados nos 3 primeiros meses de vida (RR= 2,17), asma (RR= 1,50) e dermatite atópica na família (RR= 1,49) e diagnóstico de rinite alérgica (RR= 1,93). Lactentes brancos apresentaram prevalência menor de sibilância recorrente não grave (RR=0,68). Não houve associação entre o tempo de aleitamento materno e sibilância recorrente. **Conclusões:** Crianças nascidas em Ribeirão Preto apresentam alta prevalência de sibilância recorrente nos dois primeiros anos de vida. Nessa fase precoce da vida, medidas ambientais visando a diminuição da exposição à fumaça do cigarro e a prevenção de infecções virais poderiam resultar na redução dos casos de sibilância recorrente grave nesta população.

Palavras-chave: Sibilância, sibilância recorrente, epidemiologia, coorte, fatores de risco, asma.

ABSTRACT

GUARATO, Juliana Cristina Castanheira. **Prevalence, severity and risk factors associated with recurrent wheezing in infants was born in Ribeirão Preto in 2010.**

2016. 103 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Objective: To evaluate the prevalence, severity and risk factors associated with recurrent wheezing in children in early years of life. **Methods:** Prospective cohort study of 3167 children born in Ribeirão Preto, São Paulo, in 2010, and evaluated for this study at 12-24 months of age. A standardized questionnaire with questions regarding maternal characteristics, gestational, perinatal and postnatal conditions, family and children allergy, occurrence of wheezing, number of wheezing episodes, daycare attendance, visits to emergency, medication use, diagnosis of pneumonia and hospitalizations was applied to caregivers. Associations between outcomes and the independent variables of interest were done through univariate analysis and adjusted log-binomial models. Relative risks (RR) and confidence intervals (CI) were calculated. **Results:** The prevalence of at least one episode of wheezing in the first two years of life was 56.3% (1785/3167), 35.8% (1136/3167) infants had occasional wheezing (up to two episodes) and 20,1% (639/3167) had recurrent wheezing (three or more episodes). Severe recurrent wheeze (more than 6 episodes) was reported in 8.7% infants (277/3167). The independent risk factors for presenting 3 to 6 episodes of wheezing were prematurity (RR = 1.46), passive smoking (RR = 1.72 for less than 10 cigarettes / day, RR = 2.04 for more than 10 cigarettes / day), daycare attendance after 6 months (RR = 1.31), medical diagnosis of allergic rhinitis (RR = 1.52) and the presence of carpet at home (RR = 1.59). The main risk factors associated with severe wheezing were passive smoking (RR = 2.89 for more than 10 cigarettes / day), daycare attendance (RR = 2.43 if was started before 6 months and RR=1.49, if started after 6 months), acute upper respiratory infections during the first 3 months of life (RR = 2.17), asthma (RR = 1.50) and atopic dermatitis in the family (RR = 1.49) and diagnosis of allergic rhinitis (RR = 1.93). White infants have a lower prevalence of non-severe recurrent wheezing (RR = 0.68). There was no association between duration of breastfeeding and recurrent wheeze **Conclusions:** Children born in Ribeirão Preto have a high prevalence of recurrent wheezing in the first two years of life. In this early stage of life, environmental measures to reduce the exposure to cigarette smoke and prevention of viral infections could result in the reduction of severe recurrent wheezing in this population.

Keywords: wheezing, recurrent wheezing, epidemiology, cohort, risk factors, asthma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fenótipos de sibilância	33
Figura 2	Projeto temático Brisa	38
Figura 3	Coorte de nascimentos e avaliação do seguimento	44
Figura 4	Distribuição dos lactentes incluídos por faixa etária	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Causas de sibilância em lactentes.	20
Tabela 2	Prevalência de sibilância na América Latina, segundo o <i>EISL</i> .	22
Tabela 3	Prevalência de sibilância na Europa, segundo o <i>EISL</i> .	23
Tabela 4	Prevalência de sibilância em países da América do Sul, segundo <i>EISL</i> .	24
Tabela 5	Índice preditivo de asma (<i>API-Asthma Predictive Index</i>).	35
Tabela 6	Características ao nascimento das crianças incluídas no estudo.	55
Tabela 7	Características maternas e classificação econômica das famílias.	56
Tabela 8	Características das crianças incluídas no estudo à época da consulta de seguimento, no segundo ano de vida.	57
Tabela 9	Distribuição das crianças incluídas no estudo segundo a ocorrência sibilos, idas a serviços de emergência e uso de medicações.	59
Tabela 10	Frequência de diagnóstico de doenças alérgicas nas crianças e em parentes de primeiro grau e presença de alérgenos nos domicílios, na população de estudo.	61
Tabela 11	Frequência de resfriados nos 3 primeiros meses, diagnóstico prévio de pneumonia e internações por pneumonia, asma, bronquite ou bronquiolite nos lactentes incluídos no estudo.	62
Tabela 12	Características ao nascimento dos lactentes incluídos no estudo de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância.	63
Tabela 13	Características maternas dos lactentes incluídos no estudo de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância.	64
Tabela 14	Características dos lactentes incluídos no estudo de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância na avaliação do segundo ano de vida (seguimento).	65
Tabela 15	Frequência e número de episódios de sibilos, idas a serviços de emergência, e uso de medicações inalatórias e por via oral, de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância na avaliação do segundo ano de vida.	66

Tabela 16	Frequência de diagnóstico de doenças alérgicas nas crianças e em parentes de primeiro grau na população de estudo e presença de alérgenos ambientais nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete), de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância na avaliação do segundo ano de vida	67
Tabela 17	Ocorrência de resfriados, diagnóstico prévio de pneumonia e internações por pneumonia, asma, bronquite ou bronquiolite nos lactentes incluídos no estudo, de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância.	68
Tabela 18	Uso de corticoides, idas a serviços de emergência, diagnóstico de pneumonia e internações, de acordo com o número de episódios de sibilância.	69
Tabela 19	Análise de regressão log-binomial (não ajustada) de características maternas e classificação econômica das famílias associadas à sibilância recorrente em lactentes.	70
Tabela 20	Análise de regressão log-binomial (não ajustada) das características gestacionais e perinatais associadas à sibilância recorrente em lactentes.	71
Tabela 21	Análise de regressão log-binomial (não ajustada) das características das crianças incluídas no estudo à época da consulta do segundo ano (seguimento), associadas à sibilância recorrente em lactentes.	72
Tabela 22	Análise de regressão log-binomial (não ajustada) dos antecedentes pessoais e familiares de alergia e da presença de alérgenos nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete) associados com a sibilância recorrente.	73
Tabela 23	Análise de regressão log-binomial (ajustada) de características maternas e classificação econômica das famílias associadas à sibilância recorrente em lactentes.	74
Tabela 24	Análise de regressão log-binomial (ajustada) das características gestacionais e perinatais associadas à sibilância recorrente em lactentes.	75

Tabela 25	Análise de regressão log-binomial (ajustada) das características das crianças incluídas no estudo à época da consulta de seguimento, segundo ano de vida.	76
Tabela 26	Análise de regressão log-binomial (ajustada) dos antecedentes pessoais e familiares de alergia e da presença de alérgenos nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete) associados com a sibilância recorrente.	77
Tabela 27	Análise de regressão log-binomial (ajustada) das características maternas, perinatais e gestacionais e das características dos lactentes associados à sibilância recorrente.	78
Tabela 28	Análise de regressão log-binomial (ajustada) das antecedentes pessoais e familiares de alergia e da presença de alérgenos nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete) associados à sibilância recorrente.	79

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Alergia Alimentar
ABEP	Associação Brasileira de empresas de pesquisa
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
API	Asthma Predictive Index
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CI	Corticóide inalatório
<i>EISL</i>	Estudio internacional de sibilancias en lactentes
DA	Dermatite atópica
IgE	Imunoglobulina E
IL-8	Interleucina 8
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
OR	Odds ratio
PIAMA	Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy
RA	Rinite alérgica
RR	Risco Relativo
RP	Ribeirão Preto
SO	Sibilância ocasional
SP	São Paulo
SR	Sibilância recorrente
TCRS	Tucson Children's Respiratory Study
VO	Via oral
VSR	Vírus sincicial respiratório

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Definição	17
1.2 Fisiopatologia	18
1.3 Diagnóstico	19
1.4 Prevalência de sibilância em lactentes e pré-escolares	20
1.5 Determinantes associados à sibilância em lactentes e pré-escolares	24
1.5.1 Características da gestação e condições de nascimento	25
1.5.2 Sexo e raça	26
1.5.3 Infecções respiratórias	27
1.5.4 Sensibilização alérgica e história familiar de alergia	28
1.5.5 Tabagismo e poluição ambiental	30
1.5.6 Aleitamento materno	31
1.6 Fenótipos de sibilância	32
1.7 História natural da asma e índice preditivo de asma	34
2 OBJETIVO	37
2.1 Objetivo Geral	37
2.2 Objetivos Específicos	37
3 MÉTODO	38
3.1 Desenho e população do estudo	38
3.2 Tipo de Estudo	38
3.3 Local do Estudo	38
3.4 Recrutamento	39
3.4.1 Coleta de dados ao nascimento	39
3.4.2 Coleta de dados nos 2 primeiros anos de vida (seguimento)	41
3.4.3 Recrutamento por telefone	41
3.4.4 Recrutamento por carta enviada para residência	42
3.4.5 Recrutamento com folheto informativo	42
3.4.6 Recrutamento por motoboy enviado à residência	42
3.5 Amostra	42
3.5.1 Critérios de inclusão	42
3.5.2 Critérios de exclusão	43
3.5.3 Processo de obtenção da amostra	44

3.6 Instrumentos utilizados	45
3.6.1 Avaliação no Nascimento (questionário do nascimento)	45
3.6.2 Avaliação no seguimento (questionário do seguimento)	45
3.7 Organização do banco de dados	45
3.8 Definição dos desfechos	46
3.8.1 Variáveis dependentes	46
3.8.2 Variáveis independentes	47
3.8.2.1 Variáveis da avaliação do nascimento	47
3.8.2.2 Variáveis da avaliação do segundo ano	49
3.9 Análise dos resultados	53
3.10 Comitê de Ética	54
4 RESULTADOS	55
4.1 Caracterização da população de Estudo	55
4.2 Caracterização das crianças incluídas no estudo quanto à sibilância, uso de medicações, passado de internações, infecções respiratórias, história pessoal e familiar de alergias e exposição à alérgenos nos domicílios.	59
4.3 Análise do RR bruto (não ajustado) para sibilância recorrente (SR)	70
4.4 Análise do RR ajustado para sibilância recorrente (SR)	74
5 DISCUSSÃO	80
6 CONCLUSÕES	91
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

A sibilância é um dos sintomas respiratórios mais comuns da infância. Pode ser a primeira manifestação de asma em lactentes e pré-escolares, ser decorrente de outras doenças respiratórias, ou ainda de doenças extrapulmonares.^{1,2}

Estudo epidemiológico realizado por Taussig *et al.* (2003) em uma coorte com 1.246 crianças na cidade de Tucson, seguidas desde o nascimento, demonstrou que episódios de sibilância precoce e recorrentes são associados ao desenvolvimento posterior de asma. Nesse estudo, a maioria das crianças apresentou pelo menos um episódio de sibilância nos primeiros anos, e cerca de 40% continuaram sibilando na idade escolar. Mais da metade dos casos de asma persistente apresentou início dos sintomas antes dos 6 anos de idade e desses, 80% começaram os sintomas antes dos 3 anos.³

As crises de sibilância ou “chiado” são responsáveis por um grande número de atendimentos de emergência e por hospitalizações, com importante impacto econômico e social, principalmente se ocorrem de maneira recorrente. Além dos altos custos ao sistema de saúde, ocorrem muitas perdas em dias de trabalho pelos pais e prejuízo da qualidade de vida tanto da criança como da família. Em estudo finlandês, cerca de 44% das crianças menores de um ano de vida foram atendidas por sintomas respiratórios em unidades de emergência.⁴

Autores americanos demonstraram taxas elevadas de hospitalização para crianças menores de um ano com sintomas respiratórios, além de verificarem taxas de hospitalização até três vezes maiores que nas crianças que não apresentavam sibilância.⁵

Dentro deste contexto, as infecções virais desempenham um papel importante, pois podem ser responsáveis pelo desencadeamento da maioria dos episódios de sibilância em lactentes.⁶

1.1 Definição

Diferentes definições de sibilância recorrente e da síndrome do lactente sibilante já foram descritas na literatura.

A síndrome do bebê chiador, também denominada síndrome do lactente sibilante é definida, em crianças menores de 2 ou 3 anos, pela presença de sibilância

contínua há pelo menos 1 mês ou, no mínimo, 3 episódios de sibilos em um período de 2 meses.⁷

Estudo epidemiológico recente, o *Estudio internacional de sibilancias en lactentes (EISL)*, definiu a sibilância no primeiro ano de vida como sibilância ocasional (SO) quando ocorrem até 2 episódios de sibilância, e a sibilância recorrente (SR) quando ocorrem 3 ou mais episódios de sibilos.⁸

1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da sibilância tem base na obstrução precoce e súbita das pequenas vias aéreas provocada pelo edema de paredes, infiltrado inflamatório, acúmulo de secreções intraluminares e, no caso da asma, pela contração da musculatura lisa; e mais raramente, devido ao processo inflamatório crônico produzido pelo remodelamento destas vias.⁹

A sibilância recorrente é uma condição heterogênea e multicausal. Pode estar associada a fatores genéticos, gestacionais, demográficos, socioeconômicos, nutricionais e ambientais, entre outros.

Algumas características anatomo-funcionais do aparelho respiratório do lactente predisõem à obstrução precoce dessas vias:⁷

- Pequeno calibre, o que determina grande resistência ao fluxo aéreo;
- Maior número de glândulas mucosas no epitélio respiratório, predispondo à hipersecreção e estase das secreções;
- Cartilagens de sustentação da traqueia e dos brônquios pouco rígidas, condicionando o colapso das vias aéreas;
- Maior complacência da caixa torácica determinando o fechamento precoce das vias aéreas, a redução da ventilação alveolar, alterações de ventilação/perfusão e, conseqüentemente, hipoxemia.
- Número reduzido de poros de Kohn e de canais de Lambert, facilitando a ocorrência de atelectasias;
- Inserção horizontalizada do diafragma, tornando sua contração menos eficaz e levando à redução da ventilação nas regiões inferiores dos pulmões;
- Diafragma com pequeno número de fibras resistentes à fadiga, ocasionando falência respiratória precoce.

1.3 Diagnóstico

A história clínica com relato de sibilância pelos pais ou responsáveis é o principal instrumento diagnóstico na avaliação de lactentes e pré-escolares sibilantes, mas identificar a sibilância com acurácia a partir da história pode ser difícil.¹⁰

A investigação de sibilância está sujeita a viés de memória dos pais pelo tempo decorrido entre o episódio e a coleta dos dados. Além disso, os pais podem confundir outros ruídos respiratórios, principalmente os roncos com os sibilos. Porém, estudo realizado por Chong Neto *et al.*¹¹ em 2010, avaliando 209 crianças entre 12 e 15 meses atendidas em um serviço de emergência em Curitiba, mostrou boa concordância entre a detecção de sibilos ao exame físico e a percepção deste pelos pais.

É fundamental a realização de uma investigação diagnóstica criteriosa tanto para identificar possível asma de início precoce, como para afastar doenças de prognóstico grave como a fibrose cística e a bronquiolite obliterante, e também para identificar doenças com potencial para lesar estruturalmente as vias respiratórias, como as síndromes aspirativas.⁷

A tabela 1 mostra as causas de sibilância em lactentes, de acordo com o local da obstrução e modo de apresentação:

Tabela 1 - Causas de sibilância em lactentes.⁷

Obstrução predominante das grandes vias aéreas	
Aguda	Afecções da laringe: laringite aguda, laringoespasma e aspiração de corpo estranho.
Sub-aguda	Laringomalácia, adenomegalia tuberculosa com compressão ganglionar, malformações da traqueia e brônquios, anomalias vasculares e tumores.
Obstrução das grandes vias aéreas e pequenas vias aéreas	
Sintomatologia em crises	Asma, Infecções virais, hiperresponsividade brônquica pós-viral, tabagismo passivo, síndromes aspirativas eventuais, parasitoses com ciclo pulmonar, sequelas de doenças neonatais (atelectasias, aspiração, infecções), fibrose cística.
Sintomatologia perene	Asma grave, alergia alimentar, tabagismo passivo, síndromes aspirativas, parasitoses com ciclo pulmonar, sequelas de doenças neonatais (displasia broncopulmonar, aspiração meconial), imunodeficiências primárias e secundárias, cardiopatias, fibrose cística, tuberculose, bronquiolite obliterante.

Adaptado de Rozov et al⁷

1.4 Prevalência de sibilância em lactentes e pré-escolares

Estudos transversais e prospectivos realizados em diferentes países contribuíram para o conhecimento sobre a prevalência de sibilância nos primeiros anos de vida e os fatores de risco associados.^{8,12,13,14}

Existe ampla variação na prevalência de sibilância relatada na literatura em estudos de coorte. Os diferentes estudos mostram que 10 a 80,3% dos lactentes apresentaram pelo menos um episódio e oito a 43,1% apresentaram três ou mais episódios de sibilos. Esta variação está relacionada ao local onde foi realizado o estudo, ao seu delineamento, à definição de sibilância, ao instrumento utilizado para identificar esse sintoma e à idade das crianças estudadas.^{15,16}

Assim como observado na asma em crianças maiores,¹⁷ é provável que as taxas de prevalência e de gravidade da sibilância recorrente em lactentes de países em desenvolvimento sejam maiores do que as de países desenvolvidos.

Na Austrália, estudo publicado em 2003, de uma coorte com 2.456 lactentes teve como objetivo de avaliar a relação entre a duração do aleitamento materno e a morbidade respiratória no primeiro ano de vida. Os autores observaram prevalência de sibilância, relacionada à doença do trato respiratório inferior, de 25%; sendo que 13% dos lactentes tiveram pelo menos um episódio, e 12% tiveram dois ou mais episódios de sibilância.¹⁸

Em 2004, Guerra *et al.* publicaram dados do *Infant Immune Study* realizado nos Estados Unidos (Arizona). Neste, foram acompanhados prospectivamente um grupo de 238 lactentes cujas mães foram convidadas e concordaram em iniciar o seguimento no pré-natal. O principal objetivo foi investigar as associações entre alterações da maturação do sistema imune e a sibilância recorrente. Foram relatadas taxas de 39,5% e 17,2% de sibilância e sibilância recorrente, respectivamente. Neste estudo, a sibilância recorrente foi definida pela presença de dois ou mais episódios de sibilos no primeiro ano de vida.¹⁹

Em 2005 foram publicados dados de uma coorte de nascimentos de 188 lactentes acompanhados mensalmente durante o primeiro ano de vida, em uma região de baixa renda da cidade de Santiago, no Chile. Os autores encontraram alta prevalência de sibilância (80,3%) e de sibilância recorrente (43,1%) utilizando a definição de sibilância segundo o *EISL*.¹⁵

Estudo transversal realizado em São Paulo, também em uma amostra representativa de população de baixa renda, demonstrou a prevalência de sibilância recente (definida como um ou mais episódios nos últimos 12 meses) de 11% entre seis e 11 meses e de 14,3% em crianças de 12 a 23 meses.²⁰

O estudo internacional de sibilância em lactentes (*EISL*) foi desenvolvido com o objetivo de determinar a prevalência, os fatores de risco e o impacto da sibilância recorrente no primeiro ano de vida, na América Latina (Chile, Brasil, Colômbia e Venezuela), na Espanha e Holanda. Foi padronizado e validado um questionário escrito composto por 45 questões sobre sintomas respiratórios, antecedentes pessoais e familiares de alergia, internações, tempo de amamentação, exposição a poluentes e alérgenos, condições demográficas e socioeconômicas.¹⁴ Este foi aplicado aos responsáveis pelos lactentes com idade entre 12 e 15 meses

que compareceram às unidades de saúde para procedimentos de rotina, como vacinação, em 17 centros da Europa e América Latina. Um total de 28.687 questionários válidos foi incluído (23.624 questionários de 11 centros na América Latina e 5.063 questionários de cinco centros na Europa). No Brasil, o questionário foi aplicado em sete centros distribuídos por todas as regiões do país.⁸

As tabelas 2 e 3 apresentam as taxas de prevalência de sibilância encontradas nos diferentes centros participantes do *EISL*.

Tabela 2 – Prevalência de sibilância na América Latina, segundo o *EISL*.⁸

Local	Amostra	S*	SO**	SR***
Santiago (Chile)	2.988	60,6%	38,6%	22%
Valdivia (Chile)	3.075	54,5%	33,4%	21,1%
Fortaleza (Brasil)	1.209	45,2%	23,1%	22,1%
Recife (Brasil)	1.063	43,2%	18,2%	25%
Belo Horizonte (Brasil)	2.532	49,9%	22,5%	27,4%
São Paulo (Brasil)	1.012	45,8%	19,1%	26,7%
Curitiba (Brasil)	3.003	45,1%	22,5%	22,6%
Porto Alegre (Brasil)	1.016	63,3%	27%	36,3%
Belém (Brasil)	3.029	46,1%	24,2%	21,9%
Caracas (Venezuela)	3.009	41,4%	23,9%	17,5%
Barranquilla (Colômbia)	1.688	46%	30,1%	15,9%
Total America Latina	23.624	50,5%	26,8%	23,7%

* Prevalência de pelo menos um episódio de sibilância ** Prevalência de sibilância ocasional (um ou dois episódios)

*** Prevalência de sibilância recorrente (três ou mais episódios)

A Tabela 2 mostra que, no Brasil, a prevalência de pelo menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida variou de 43,2% em Recife a 63,3% em Porto Alegre. A prevalência de sibilância recorrente variou de 21,9% a 36,3% em Belém e Porto Alegre, respectivamente.⁸ Dos outros países da América Latina, a cidade de Santiago, no Chile, apresentou a maior prevalência de pelo menos um episódio de sibilância (60,6%) e também de sibilância recorrente (22%). Barranquilla, na Colômbia, apresentou a menor taxa de sibilância recorrente (15,9%). Em Caracas, na Venezuela, foi observada a menor taxa de pelo menos um episódio de sibilância de toda a América Latina (41,4%). Neste estudo, de todas as cidades participantes, Porto Alegre apresentou a maior taxa de sibilância recorrente, 36,3%.

Tabela 3 - Prevalência de sibilância na Europa, segundo o *EISL*.⁸

Local	Amostra	S*	SO**	SR***
Zwolle (Holanda)	1.079	28,7%	14,9%	13,8%
Valencia (Espanha)	886	28,8%	16,7%	12,1%
Cartagena (Espanha)	1.172	38,5%	22,3%	16,2%
Bilbao (Espanha)	996	38,9%	20,3%	18,6%
La Corunã (Espanha)	930	32,5%	18,7%	13,8%
Total Europa	5.063	33,6%	18,6%	15%

* Prevalência de pelo menos um episódio de sibilância ** Prevalência de sibilância ocasional (um ou dois episódios)

*** Prevalência de sibilância recorrente (três ou mais episódios)

Na Europa, as taxas de sibilância recorrente foram menores quando comparadas às da América Latina (Tabela 3). Entre os centros europeus, Bilbao na Espanha apresentou as maiores taxas de sibilância (28,9%) e de sibilância recorrente (18,6%). A Holanda apresentou a menor taxa de sibilância (28,7%) e em Valencia foi relatada a menor taxa de sibilância recorrente (12,1%).

A prevalência total de sibilância no estudo foi de 47,6%, sendo 25,4% de sibilância ocasional e 22,2% de sibilância recorrente.⁸ Neste estudo, foram observadas diferenças dentro de um mesmo país e dentro de uma mesma região, sugerindo influência do ambiente na frequência e gravidade das crises de sibilância.

Após a validação do questionário do *EISL*, várias publicações com dados de prevalência permitiram o maior conhecimento desta no Brasil. Em 2010, Dela Bianca *et al.* publicaram estudo determinando a prevalência de sibilância, sua gravidade e a relação dessa com o diagnóstico médico de asma, nos primeiros 15 meses de vida, na região centro-sul da cidade de São Paulo. De uma amostra de 1.040 lactentes, 467 (46%) apresentaram sibilância e 270 (26,6%) apresentaram sibilância recorrente¹. Anteriormente, nesta mesma região, foi realizado o estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* fase um e fase três.

De agosto de 2005 a dezembro de 2006, Chong Neto *et al.* fizeram um estudo transversal em Curitiba em 35 unidades sorteadas da secretaria municipal de saúde com o objetivo de verificar a prevalência de sibilância recorrente. Foram incluídos 1.334 lactentes; desses, 45,4% apresentaram pelo menos um episódio de sibilância e 22,6% (678) apresentaram sibilância recorrente.²¹

Estudo transversal recente com 12.405 lactentes foi realizado com o objetivo de determinar a prevalência de sibilância recorrente, sua gravidade, os fatores de risco e os tratamentos prescritos durante o primeiro ano de vida na América Latina.

Foram incluídos 11 centros de seis países da América do Sul (Argentina, Brasil, Colômbia, Peru, Uruguai e Chile). A prevalência de sibilância recorrente encontrada foi de 16,6%. Dos participantes, 39,9% apresentaram pelo menos um episódio de sibilância.²²

Tabela 4 - Prevalência de sibilância em países da América do Sul, segundo *EISL*.

Centro	Número de participantes	1 ou mais episódios de sibilância	3 ou mais episódios de sibilância
Bucaramanga	1.060	22,4%	7,5%
Buenos Aires	1.063	58,9%	26,3%
Cuiabá	1.041	27,1%	12,7%
Curitiba	980	39,5%	19,7%
Lima	958	33,4%	16,6%
Montevideo	762	54,5%	26,4%
Santiago	892	58,6%	20,4%
São Carlos*	336	40,8%	21,1%
São José do Rio Preto	2.920	38,5%	11,8%
São Paulo	1.334	44,6%	21,7%
Uruguaiana	1.059	25,4%	14%
Total:	12.405	39,9%	16,6

*A cidade de São Carlos não obteve o número suficiente de participantes e por isso não foi incluída na análise.

Pela tabela 4, observamos que a maior taxa de sibilância foi encontrada em Buenos Aires (58,9%) e a menor em Bucaramanga (22,4%). No que diz respeito à sibilância recorrente (também definida por três ou mais episódios de sibilos no primeiro ano), a maior prevalência encontrada foi em Montevideo (26,4%) e a menor em Bucaramanga (7,5%). Dentre as cidades brasileiras, São Paulo apresentou as maiores prevalências de sibilância (44,6%) e de sibilância recorrente (21,7%). Já a cidade de Uruguaiana apresentou a menor prevalência de pelo menos um episódio de sibilância (25,4%) e a cidade de São José do Rio Preto a menor prevalência de sibilância recorrente (11,8%).

1.5 Determinantes associados à sibilância em lactentes e pré-escolares

A demonstração de que sintomas relacionados à obstrução recorrente de vias aéreas inferiores têm início em idade precoce e que tendem a persistir ao longo da infância em determinadas crianças, leva-nos a pensar que o tratamento profilático

deva ser instituído o mais cedo possível. O grande desafio para o profissional de saúde é determinar qual criança que apresenta determinados fatores de risco para persistência de sibilância deverá iniciar tratamento profilático precoce ou não, visto que muitas destas crianças podem apresentar remissão espontânea do quadro de sibilância no futuro.

Em estudo realizado por Garcia-Marcos *et al.* (2010)¹⁵ os fatores de risco mais importantes para sibilância ocasional (SO) ou recorrente (SR), tanto na América Latina quanto na Europa, foram ter apresentado pelo menos um episódio de resfriado nos primeiros três meses de vida (OR=3,12 e 3,15, respectivamente para SO e SR), e frequentar creches ou berçários (OR= 2,5 e 3,09, respectivamente para SO e SR). Sexo masculino, tabagismo materno durante gestação, presença de mofo em casa e história familiar de asma ou rinite nos pais e eczema na criança foram outros fatores de risco encontrados. Ainda nesse estudo, os autores observaram diferenças entre a prevalência, os fatores de risco e a gravidade da sibilância nas regiões estudadas, sugerindo ação de fatores ambientais locais.

1.5.1 Características da gestação e condições de nascimento

Hábitos e condições maternas durante a gravidez estão relacionados à ocorrência de sibilância em lactentes.²³ Prematuridade, baixo peso ao nascer e síndrome do desconforto respiratório agudo são preditores bem documentados para sibilância persistente em lactentes e pré-escolares. As vias aéreas menores, menos calibrosas e defeitos na resposta imune destes pacientes podem ser responsáveis pelas altas taxas de sintomas respiratórios nos primeiros anos de vida ^{24,25,26}.

Tanto prematuros saudáveis quanto prematuros com displasia broncopulmonar apresentam função pulmonar reduzida e hiperreatividade brônquica, com tosse e sibilância recorrentes nos primeiros anos de vida.²⁷

Estudo populacional com 15.609 crianças realizado na Itália demonstrou associação entre o uso de antibióticos pela gestante, a sibilância transitória precoce (OR=1.21; 95% CI, 1.01–1.46) e a sibilância persistente (OR=1.39; 95% CI, 1.10–1.75) em crianças de 6-7 anos. Hipertensão materna e pré-eclampsia foram associadas com aumento do risco de sibilância transitória precoce, persistente e tardia. Esse estudo utilizou as definições dos fenótipos de sibilância propostas por Martinez *et al.*²⁸

Estudo finlandês demonstrou que filhos de mães que tiveram tempo prolongado de ruptura de membranas antes do parto tiveram risco significativamente mais alto de diagnóstico médico de sibilância aos 12 meses, quando comparados às crianças nascidas com menor tempo de bolsa rota. No mesmo estudo, houve menor prevalência de diagnóstico médico de sibilância e de sensibilização alérgica aos 12 meses entre as crianças que nasceram por cesárea eletiva, quando comparadas às crianças que nasceram de parto normal. Todas as crianças acompanhadas neste estudo nasceram a termo.²⁹

Na Dinamarca, um estudo mostrou que a colonização vaginal materna com *Ureaplasma urealyticum* durante a gravidez estava associada à sibilância (OR 2.0; 95% CI, 1.2-3.6), definida pela presença de uma ou mais hospitalizações por sintomas de asma até os três anos. Porém, não estava associada com uso de medicações para asma aos quatro e cinco anos. Apesar desses achados, são necessários mais estudos de coorte para avaliar a hipótese da associação entre a microbiota vaginal materna, infecções subclínicas intraparto e o risco de sibilância e asma nos filhos.³⁰

1.5.2 Sexo e raça

Grande parte dos estudos de prevalência aponta maiores taxas de sibilância em lactentes do sexo masculino, entretanto, esta relação pode ser invertida com o passar dos anos e na adolescência.^{21,31,32}

A predominância da sibilância em meninos ocorre devido a uma somatória de fatores, como vias aéreas mais estreitas até a puberdade, maior prevalência de sensibilização alérgica e hiper-reatividade brônquica.^{33,34}

Como já foi comentado, no estudo internacional de sibilância (*EISL*) o sexo masculino foi fator de risco independente tanto para sibilância ocasional, quanto para sibilância recorrente na maioria dos centros participantes, na América Latina e na Europa. Além disso, os autores sugeriram que a raça pode ter influência na frequência dos episódios de sibilância. No Brasil, mais de 30% dos participantes eram de origem afro-americana e esta foi mais associada à sibilância recorrente que à sibilância ocasional.⁸

1.5.3 Infecções respiratórias

No primeiro ano de vida, a maioria dos episódios de infecção do trato respiratório inferior que se manifestam com sibilância são associadas à infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR). O papel das infecções pelo VSR causando sibilância ou exacerbações de asma em lactentes há muitos anos é bem estabelecido em estudos realizados em áreas de clima temperado.^{6,12} No hemisfério norte, o VSR é responsável por 60-80% dos episódios de sibilância em crianças menores de 2 anos, principalmente no inverno e início da primavera.^{35,36}

Estudo realizado em Ribeirão Preto mostrou que as infecções por vírus respiratórios, especialmente o VSR, foram independentemente associadas com sibilância em lactentes. Entre as crianças com menos de dois anos, os vírus respiratórios foram encontrados em 60,8% dos lactentes com sibilância e em 13,3% dos controles, e o VSR foi detectado em 39% dessas crianças, e em nenhuma dos controles. Os autores não encontraram associação entre infecção pelo rinovírus e episódios de sibilância nessas crianças.³⁷

Por outro lado, nos Estados Unidos, as infecções virais, especialmente pelo rinovírus, foram o fator de risco dominante para sibilância em crianças hospitalizadas antes dos três anos, e o VSR foi o principal patógeno, nos meses do inverno, em crianças com até dois anos.³⁸

Fatores genéticos podem ter papel na determinação da resposta ao rinovírus em diferentes populações. Além disso, sorotipos de rinovírus circulantes em áreas tropicais podem ser diferentes daqueles de climas temperados, particularmente no que diz respeito à sua capacidade de replicação no trato respiratório inferior.³⁷

Outros vírus também estão associados à infecção do trato respiratório inferior e sibilância em menor frequência, incluindo influenza, metapneumovírus humano, parainfluenza, coronavírus, adenovírus e bocavírus.^{37,39}

Os resultados dos estudos realizados em diferentes áreas mostram diferenças no padrão de distribuição dos vírus respiratórios e na associação de vírus respiratórios e sibilância em áreas temperadas e subtropicais, ou seja, os vírus ocorrem em diferentes padrões sazonais quando essas duas regiões são comparadas.³⁷

Vários estudos sugerem que a exposição precoce a agentes infecciosos, incluindo certos vírus respiratórios, possa ter um papel importante no início da doença

pulmonar e na modulação de respostas imunes que podem facilitar o desenvolvimento de asma.^{6,40}

Fatores genéticos, o tipo de vírus, a exposição concomitante a alérgenos e a idade na qual ocorreu a infecção podem influenciar nesta evolução. No estudo de Tucson no Arizona, foi demonstrada a associação de infecção precoce do trato respiratório inferior pelo VSR com sibilância recorrente aos três e seis anos, mas não aos 13 anos de idade.^{3,41}

Há relatos de efeito sinérgico da sensibilização alérgica com a exposição à alérgenos e infecções virais concomitantes no desenvolvimento de resposta inflamatória nas vias aéreas.⁴²

A relação entre infecções respiratórias e indução de asma e sibilância persistente é complexa e envolve interações entre fatores do hospedeiro como idade e estágio do desenvolvimento de mecanismos imunes inatos e adaptativos no momento da infecção e fatores patogênicos como número e gravidade das infecções.⁴³

Em populações da baixa renda, as pneumonias também foram associadas com sibilância recorrente.¹⁵

Tanto na América Latina quanto Europa, apresentar pelo menos um episódio de resfriado nos primeiros três meses de vida e frequentar creches ou berçários foram os mais importantes e consistentes fatores de risco encontrados para sibilância recorrente e ocasional.⁸

1.5.4 Sensibilização alérgica e história familiar de alergia

Há alguns anos a associação entre sensibilização alérgica e sibilância é bem conhecida. Os estudos realizados a partir da coorte de Tucson sugerem que o início precoce da sibilância e a sensibilização alérgica precoce podem ser considerados fatores de risco importantes para doença obstrutiva mais grave, com maior repercussão na função pulmonar na infância e na adolescência.^{3,12,41} A sibilância persistente foi associada à sensibilização a aeroalérgenos aos seis anos nesta mesma coorte.³

Segundo Holt *et al.*⁴⁴, os níveis de IgE específica para poeira doméstica aos dois anos e o número de infecções respiratórias graves até o segundo ano de vida

estão associados ao risco de sibilância aos cinco anos em crianças com história familiar de atopia.

Estudo recente realizado no Japão avaliou a influência do ambiente pré-natal no desenvolvimento de sensibilização alérgica na criança. Os autores observaram associação entre altas concentrações de IL-8 no cordão umbilical e sibilância recorrente no primeiro ano de vida. Nesse estudo foram incluídas crianças nascidas a termo e sem doenças respiratórias ao nascimento. Foi coletado sangue do cordão umbilical de 269 recém-nascidos e 213 desses foram acompanhados até um ano de idade. Ao final do seguimento, 33 (15,4%) apresentaram dois ou mais episódios de sibilância ou tiveram diagnóstico médico de asma. Outros fatores de risco para sibilância identificados foram a idade gestacional, peso de nascimento, parto cesárea e a presença de eczema materno.²⁴

*Camara et al.*³⁷ estudaram o papel das infecções virais e da exposição à alérgenos domiciliares como fatores de risco para sibilância aguda em crianças de 0-12 anos na cidade de Ribeirão Preto (SP). Nesse estudo caso-controle, 132 crianças atendidas em serviços de emergência por sibilância foram comparadas a 65 crianças sem história de sibilância. Os autores encontraram que, em menores de dois anos, as infecções respiratórias virais e a história familiar de alergia foram significativa e independentemente associadas com sibilância. A sensibilização alérgica a inalantes e a alimentos não teve associação significativa com sibilância neste grupo. Por outro lado, entre as crianças de 2-12 anos, a sensibilização alérgica para inalantes foi o fator de risco mais importante para sibilância.³⁷

Posteriormente, as crianças que apresentaram sibilância antes dos 2 anos de idade foram reavaliadas entre dois e quatro anos para identificação dos fatores de risco para sibilância persistente. Nesse estudo, após dois anos de seguimento, 38 das 73 crianças incluídas (52%) relataram três ou mais episódios de sibilância nos últimos 12 meses (sibilantes persistentes). Fatores de risco independentes para sibilância persistente identificados foram a sensibilização alérgica e exposição à barata na cozinha.⁴⁵

A sensibilização a alérgenos, particularmente derivados da poeira doméstica, também foi identificada como fator de risco para desenvolvimento de sibilância, asma persistente, hiperresponsividade brônquica e diminuição de função pulmonar entre 2-3 anos de idade em estudo realizado nos Estados Unidos.⁴⁶

1.5.5 Tabagismo e poluição ambiental

Vários estudos avaliam os efeitos de condições socioeconômicas e ambientais, como as estações do ano, aglomeração, poluição atmosférica, poluição doméstica e tabagismo na cadeia causal de doenças respiratórias das vias aéreas inferiores, dentre elas a sibilância recorrente e a asma.

A poluição ambiental é particularmente mais nociva às crianças tanto pela maior vulnerabilidade das vias aéreas quanto pelo tempo de exposição em seus domicílios.

A fumaça do cigarro é o principal e mais nocivo poluente doméstico. Também existem evidências que o tabagismo durante a gestação pode prejudicar o crescimento pulmonar, além de estar associado às repercussões na função pulmonar, doença pulmonar crônica e asma.⁴⁷

Em estudo prospectivo realizado em Londres, a prevalência de sibilância no primeiro ano foi significativamente associada à história materna de asma (OR=4.3; IC 95%, 1.3-13.8; p=0.016) e ao tabagismo materno durante a gestação (OR=4.9; IC 95%, 1.6-15.0; p=0.005).¹⁶

Exposição intrauterina ao cigarro e asma de início precoce foram associadas a perdas da função pulmonar na infância e adolescência em estudo de coorte com 5.933 participantes realizado na Califórnia.⁴⁸

Nos Estados Unidos foi desenvolvido um estudo de coorte de 1.000 lactentes com o objetivo de avaliar a relação causal entre exposição ao cigarro e presença de sintomas respiratórios durante a infância. Foi demonstrada associação entre tabagismo durante a gestação e sibilância no primeiro ano de vida. Os autores sugerem que o fumo durante a gestação pode causar sintomas transitórios que ocorrem devido a alterações no pulmão em fase de desenvolvimento.⁴⁹

Tabagismo durante a gestação também foi associado à sibilância recorrente no primeiro ano de vida na América Latina (OR 1,44; IC95% 1,22-1,71) e Europa (OR 1,61; IC 95%: 1,15-2,25).⁸

No Brasil, a associação significativa entre condições ambientais desfavoráveis como presença de fogão de lenha no domicílio e sibilância recorrente foi demonstrada em estudo transversal realizado na cidade de Rio Grande (RS).⁵⁰

No Chile, foi encontrada alta taxa de sibilância (80,3%) em lactentes de baixa renda, filhos de mães que não fumaram durante a gestação, mas que, após o

nascimento, foram expostos a muitos poluentes ambientais como fumaça de cigarro, combustão de querosene, gás de cozinha e poluição atmosférica. Foi demonstrada associação significativa entre sibilância recorrente no primeiro ano e uso de querosene para aquecimento do domicílio ($p=0,027$).¹⁵

1.5.6 Aleitamento materno

A associação entre aleitamento materno e ocorrência de asma e sintomas asmáticos têm despertado bastante interesse na literatura.

Apesar de resultados controversos, em geral os estudos revelam que os lactentes que receberam fórmulas a base de proteína do leite de vaca ou soja têm alta incidência de sibilância quando comparados aos que receberam aleitamento materno.^{18,51,52}

Revisões recentes apontam para um efeito benéfico da dieta na prevenção de doenças alérgicas em crianças com alto risco. A maioria dos regimes efetivos recomenda aleitamento materno exclusivo por pelo menos quatro a seis meses, ou alternativamente, o uso de fórmulas hidrolisadas do leite de vaca quando o aleitamento materno não for possível, evitando alimentos sólidos e leite de vaca pelo menos nos primeiros quatro meses.^{53,54}

Em uma coorte brasileira de 685 crianças menores 13 anos, os autores encontraram risco duas vezes maior para sibilância recorrente atual nas crianças que não foram amamentadas ($OR=2,06$; $IC95\%: 1,10 -3,85$).⁵⁰

No Brasil, o aleitamento materno por pelo menos um mês foi fator protetor para a persistência de chiado entre dois e quatro anos em Ribeirão Preto,⁴⁵ assim como amamentação por mais de três meses foi identificada como fator de proteção para sibilância recorrente no primeiro ano de vida.⁸

A divergência na metodologia e na idade das crianças incluídas nos diversos estudos pode ser considerada uma limitação para avaliação de fatores determinantes para a sibilância recorrente em lactentes. Porém, no estudo *EISL* que utilizou metodologia padronizada e incluiu crianças entre 12-15 meses, fatores como resfriados nos três primeiros meses de vida e frequência a creche foram fortemente associados à sibilância recorrente na América Latina e Europa. Sexo masculino, tabagismo durante a gestação, história familiar de asma ou rinite e diagnóstico médico

de eczema atópico no lactente foram também identificados como fatores de risco para sibilância nesses locais.⁸

Medidas preventivas como o combate ao tabagismo e estímulo ao aleitamento materno, assim como a melhoria das condições socioeconômicas poderiam reduzir a morbidade por doenças respiratórias na infância.

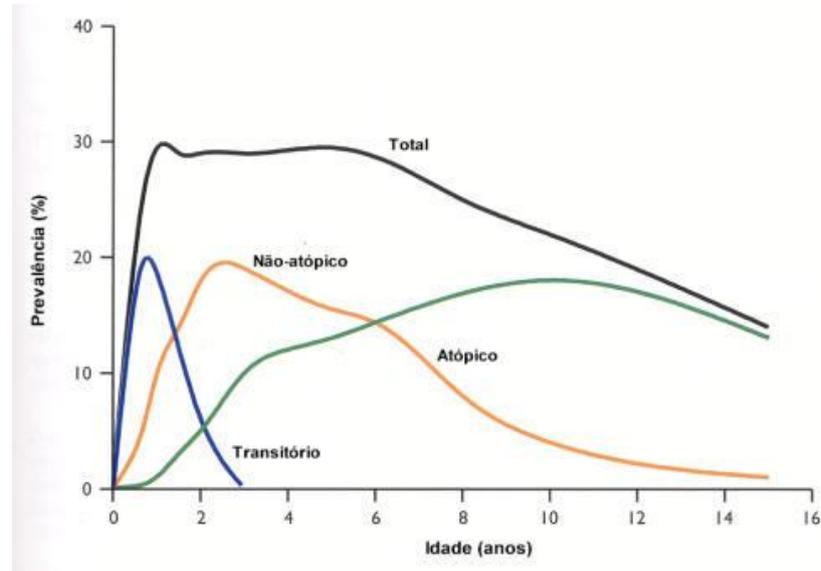
1.6 Fenótipos de sibilância

Há mais de uma década, estudos longitudinais permitiram o reconhecimento de diferentes fenótipos de sibilância, assim como dos fatores determinantes associados à ocorrência das crises de sibilância e ao possível desenvolvimento de asma.¹²

Para alguns autores esses fenótipos apresentam características e origens distintas e sua prevalência pode variar entre países e, até mesmo, entre regiões dentro de um mesmo país.⁵⁵

A coorte de Tucson (*Tucson Children's Respiratory Study- TCRS*), um dos estudos de maior impacto no reconhecimento dos diferentes fenótipos de sibilância, acompanhou um grupo de 1.246 crianças desde o nascimento com o objetivo de investigar potenciais fatores de risco durante os primeiros anos de vida e o desenvolvimento de asma em escolares e adultos. Os fatores de risco estudados foram sexo, raça, peso ao nascer, nível de educação da família, história familiar de doenças respiratórias, número de crianças em casa, aleitamento materno, infecções respiratórias, frequência a creches, exposição a poluentes e alérgenos ambientais, sensibilização alérgica, nível de IgE total e função pulmonar medida antes do primeiro episódio de infecção respiratória e aos seis anos.^{12,56,57}

Na avaliação prospectiva das crianças da coorte de Tucson aos três e seis anos de idade, os autores identificaram quatro grupos de crianças, de acordo com a ocorrência e evolução das crises de sibilância: o grupo dos que **nunca apresentou sibilos** (51,5% das 826 crianças incluídas nas duas avaliações); o grupo com **sibilância precoce transitória** (19,9%), composto pelas crianças que apresentaram sibilos até os três anos de idade, e que na avaliação aos seis anos negavam esse sintoma; o grupo com **sibilância de início tardio** (15,3%), que não sibilavam nos primeiros três anos de vida e o apresentaram aos seis anos; e o de **sibilantes persistentes** (13,7%), que apresentaram sibilância aos três e também aos seis anos.



Adaptado de Stein *et al.* 1997

Figura 1- Fenótipos de sibilância.⁵⁸

Os fatores de risco associados ao fenótipo **de sibilância precoce transitória** encontrado nesse estudo foram função pulmonar reduzida ao nascimento e o tabagismo materno durante a gestação. Esse grupo de crianças também apresentava comprometimento da função pulmonar aos seis anos, quando comparado ao grupo das que nunca sibilaram, mas não apresentava maior hiperreatividade brônquica nem alteração da função pulmonar aos 11 anos.^{12,58} Os autores sugerem que esse grupo de crianças nasce com vias aéreas de menor calibre, o que as torna mais susceptíveis a apresentar crises de sibilos associadas a infecções respiratórias.^{12,49}

No estudo de Tucson, sexo masculino, asma materna e tabagismo materno foram identificados como fatores de risco tanto para sibilância de início tardio, como para sibilância persistente. Outros fatores de risco identificados para fenótipo de sibilância persistente, nesse estudo, foram os altos níveis de IgE no primeiro ano de vida, e manutenção de níveis altos de IgE e função pulmonar reduzida aos seis anos de idade.^{12,49} A função pulmonar dessas crianças também mostrou-se diminuída na avaliação realizada aos 11 anos.^{3,12,49}

Estudos de coorte realizados no Reino Unido (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children-ALSPAC*) e na Holanda (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy – PIAMA*) identificaram outros fenótipos de sibilância e diferentes

fatores de risco para o desenvolvimento de asma e de sensibilização alérgica, mostrando a importância da realização de pesquisas sobre evolução da sibilância precoce e associações com fatores de risco em diferentes populações.^{59,60}

Sabe-se que nem todas as crianças que apresentam sibilância precoce desenvolvem asma na idade escolar ou na idade adulta. Por outro lado, no estudo de Tucson, mais da metade dos casos de asma persistente apresentaram início dos sintomas antes dos seis anos de idade e desses, 80% começaram os sintomas antes dos três anos.⁴⁹

Evidências sugerem que as crianças com asma de início precoce, antes dos três anos, podem desenvolver anormalidades permanentes da função pulmonar. O controle dos sintomas em pré-escolares pode ser uma medida preventiva importante para evitar o comprometimento da função pulmonar e progressão da doença.^{61,62}

Dessa forma, a identificação das crianças com alto risco de desenvolver asma entre aquelas que apresentam sibilância recorrente nos primeiros anos de vida é importante.

1.7 História natural da asma e índice preditivo de asma

Apesar dos consensos e estudos já publicados, existe uma grande dificuldade no diagnóstico de asma nos primeiros anos de vida, pois outras doenças respiratórias podem cursar com crises de sibilância como a bronquiolite viral aguda, a sibilância transitória, as síndromes aspirativas e a doença pulmonar obstrutiva crônica de causa multifatorial.¹¹ A prova de função pulmonar por meio da espirometria é considerada o método de escolha para a confirmação do diagnóstico de asma,⁶³ mas em crianças menores de cinco anos esse diagnóstico é baseado principalmente em critérios clínicos, devido à grande dificuldade na realização da espirometria nesta faixa etária. Portanto, nem a limitação ao fluxo aéreo nem a inflamação de vias aéreas podem ser avaliadas rotineiramente em lactentes e pré-escolares.⁶⁴

Castro-Rodriguez *et al.*⁶⁵ (2000) utilizaram dados da coorte de Tucson para desenvolver um índice preditivo de asma (*API- Asthma Predictive Index*) baseado em características clínicas. Dessa forma, reconheceram o subgrupo de pré-escolares com sibilância recorrente que apresentava risco para desenvolver asma. Esse índice é

baseado na presença de critérios maiores e menores conforme mostrado na tabela abaixo:

Tabela 5 - Índice preditivo de asma (*API - Asthma Predictive Index*)

Critérios Maiores	Critérios Menores
1- História de pais com asma*	1- Rinite alérgica***
2- Eczema**	2- Sibilância não relacionada a resfriado
	3- Eosinofilia ($\geq 4\%$)

* História de diagnóstico médico de asma.

** Diagnóstico médico de dermatite atópica (eczema) entre 2-3 anos de idade.

*** Diagnóstico médico de rinite alérgica entre 2-3 anos de idade.

O *API* é considerado positivo na presença de episódios recorrentes de sibilos durante os três primeiros anos de vida e um dos dois critérios maiores, ou dois dos três critérios menores. Os autores também subdividiram este índice em:

- *Loose index*: definido pela ocorrência de sibilância precoce (<3 episódios sibilância/ano) e pelo menos um dos dois critérios maiores ou dois dos três critérios menores.

- *Stringent index*: definido pela ocorrência de sibilância precoce recorrente (≥ 3 episódios de sibilância/ano) e pelo menos um dos dois critérios maiores ou dois dos três critérios menores.

As crianças que apresentaram o “*Stringent API*” positivo aos três anos tinham 77% de chance de ter asma entre seis e 13 anos e as crianças com *API* negativo aos três anos tinham 3% de chance de apresentarem asma na idade escolar.

Segundo Taussig *et al.*³ (2003) mais de $\frac{3}{4}$ de todas as crianças com índice (*API*) positivo tiveram sintomas consistentes com asma ativa entre seis e 13 anos, enquanto 68% daquelas com índice negativo nunca tiveram sintomas consistentes com asma ativa na idade escolar. Tendo como base esses dados, os autores concluíram que é possível prever o desenvolvimento de asma, com razoável acurácia, usando parâmetros clínicos simples e de fácil execução na prática clínica.

Após a criação do *API*, outros escores preditivos de asma foram desenvolvidos, com algumas modificações.^{13,17,66,67} O *API* modificado, criado em 2004, difere do *API* por requerer quatro ou mais episódios de sibilância e incluir a sensibilização alérgica para aeroalérgenos como critério maior, e sensibilização para alimentos (leite, ovo ou amendoim) como critério menor, substituindo o diagnóstico

médico de rinite alérgica do estudo original.⁶³ No entanto, estudos longitudinais continuam usando API original pela praticidade e custo, e também porque a sensibilização a diferentes alérgenos varia conforme a região.^{68,69}

O uso do API pode identificar crianças que tem maior chance de desenvolver asma e, conseqüentemente, ajudar o clínico na decisão de tratar pré-escolares com sintomas recorrentes de asma antes que eles desenvolvam alterações crônicas e persistentes da função pulmonar.⁷⁰ Porém, atualmente alguns autores têm questionado sua validade para predizer o diagnóstico de asma persistente, tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos, por ser baseado em critérios clínicos e laboratoriais simples e por apresentar algumas limitações metodológicas.⁷¹

Diante dos diversos contextos que envolvem a sibilância na infância, verificou-se a necessidade de um estudo populacional para determinar a prevalência de sibilância recorrente e os fatores de risco associados em crianças brasileiras nos primeiros anos de vida, possibilitando o melhor conhecimento de suas características, fatores relacionados à sua gravidade, a identificação precoce e tratamento adequado dessas crianças.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a prevalência e os fatores de risco associados à sibilância recorrente em crianças até dois anos de vida participantes de uma coorte de nascimentos no município de Ribeirão Preto, no ano 2010.

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar a influência das características socioeconômicas e demográficas como: escolaridade materna, situação conjugal e classe econômica sobre a ocorrência de sibilância recorrente nos dois primeiros anos de vida.

- Analisar a influência das condições gestacionais e perinatais, como: prematuridade, baixo peso ao nascer, tipo de parto, tabagismo na gestação e número de cigarros consumidos pela mãe na gestação sobre a ocorrência de sibilância recorrente nos dois primeiros anos de vida.

- Investigar a influência das exposições e das características demográficas, como: cor, gênero, tempo de amamentação exclusiva, idade de início à creche, ocorrência de resfriados nos três primeiros meses de vida, exposição a alérgenos nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete) e ao tabagismo passivo na ocorrência de sibilância recorrente nos dois primeiros anos de vida.

- Verificar a associação entre história pessoal e familiar (diagnóstico médico) de asma, rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar sobre a ocorrência de sibilância recorrente nos 2 primeiros anos de vida.

- Avaliar a gravidade da sibilância comparando variáveis como, ida a serviços de emergência, uso de corticoide oral e história de internação por asma/bronquite, bronquiolite ou pneumonia entre lactentes sibilantes ocasionais, sibilantes recorrentes e recorrentes graves.

- Avaliar a associação entre diagnóstico de pneumonia, internação por pneumonia e sibilância ocasional e sibilância recorrente.

3 MÉTODO

3.1 Desenho e população do estudo

Este estudo é parte do projeto temático “*Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras*”⁷² e está inserido no 2º subprojeto: “*Coorte populacional de nascimentos em duas cidades brasileiras: condições de nascimento e seguimento no primeiro ano de vida em Ribeirão Preto, São Paulo e São Luís, Maranhão*” (processo FAPESP nº 08/53593-0), também denominado BRISA (*Brazilian Birth Cohort Studies Ribeirao Preto and Sao Luis*).

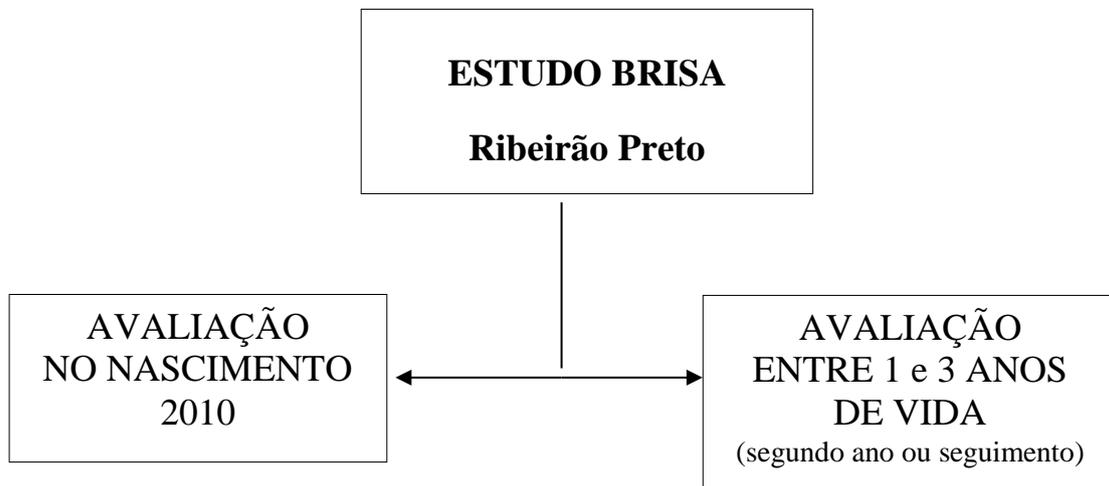


Figura 2 - Projeto Temático BRISA.

3.2 Tipo de Estudo

Estudo de coorte, descritivo, prospectivo e analítico, o qual envolveu as mães e filhos participantes da coorte de nascimentos de 2010, na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo.

3.3 Local do Estudo

O estudo foi realizado na cidade de Ribeirão Preto, um importante município do interior de São Paulo. Localiza-se 320 km a nordeste da capital do estado

e a 700 km de Brasília. Seu território de 650 km² abriga uma população de 612 339 habitantes (IBGE, 2011)⁷³ o que o classifica como oitavo município mais populoso do estado e a terceira maior cidade do interior paulista. Sua área urbanizada corresponde a 127 km², sendo a 17^o maior do Brasil em área urbana. Segundo dados divulgados em dezembro de 2010 referentes a 2008, o município possui o 28^o maior PIB do país, representando 0,46% do total do PIB da nação (IBGE, 2011)⁷⁴. É um dos mais importantes centros do interior do Estado de São Paulo. As suas principais atividades econômicas são a cultura de cana-de-açúcar, o comércio, as finanças e a prestação de serviços. É uma das regiões mais ricas do Estado de São Paulo apresentando elevado padrão de vida. Além disso, possui bons indicadores sociais (saúde, educação e saneamento), localização privilegiada, próxima a importantes centros consumidores, e acesso facilitado devido à boa qualidade da infraestrutura de transportes e comunicação ⁷⁵. O Índice de Desenvolvimento Municipal (IDH-M), que avalia a esperança de vida ao nascer, nível de alfabetização e renda *per capita*, foi de 0,855 no ano de 2000, ocupando o 6^o lugar no *ranking* nacional, segundo divulgado pelo Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento ⁷⁶ com base no Censo de 2000. Segundo o IFDM 2009, ⁷⁷ Ribeirão Preto estava na 4^o posição no Estado de São Paulo e no Brasil, no que se refere a desenvolvimento municipal, tendo três vertentes básicas primordiais analisadas, como Emprego e Renda, Educação e Saúde.

3.4 Recrutamento

3.4.1 Coleta de dados ao nascimento

Uma equipe composta por supervisoras e entrevistadoras trabalhou na busca dos participantes e na coleta de dados nas sete maternidades do município: Hospital das Clínicas (Hospital público e universitário), Mater (Hospital público), Maternidade Sinhá Junqueira, Hospital Ribeirão e Hospital São Paulo (Hospitais privados, com atendimento particular, convênios e seguro-saúde), Santa Casa (Hospital filantrópico conveniado ao SUS) e Hospital Santa Lydia (Hospital privado, conveniado ao SUS somente para atender a UTI neonatal).

Foi feito contato com a Secretaria da Saúde da Prefeitura Municipal e com todas as maternidades da cidade explicando os objetivos e a metodologia do projeto. Foi obtida a permissão da Secretaria e dos Diretores Clínicos dos hospitais para a realização do estudo. Os questionários e o manual de instruções para aplicação das perguntas foram formulados para coleta de informações das mães e dos recém-nascidos, e em dezembro de 2009 foram finalizados e testados. Esse processo incluiu todos os pesquisadores envolvidos e resultou nos instrumentos de pesquisa validados: **questionário geral da mãe e questionário do recém-nascido (RN)**.

No final de dezembro de 2009, durante 10 dias foi feito o teste piloto com puérperas de um dos hospitais envolvidos no estudo, que concordaram em colaborar e em seguida feita a impressão dos questionários definitivos, após os ajustes e correção das falhas dos questionários iniciais.

A partir do dia 01/01/2010, todos os dias, as entrevistadoras foram a todas as maternidades para incluir todos os recém-nascidos e as mães que concordaram em participar do estudo. Todos os nascimentos vivos ou mortos foram catalogados na ficha de controle de nascimentos.

Após o preenchimento na maternidade, os questionários foram levados para a central do projeto onde foram registrados e encaminhados à equipe de supervisão. Estas pessoas realizaram a análise geral dos formulários, identificaram os erros ou falta de informações e fizeram contato com a entrevistadora responsável para que a mesma corrigisse o problema. Depois os questionários foram codificados e digitalizados no banco de dados.

As entrevistas também foram submetidas a controle de qualidade sistematizado. Uma das supervisoras telefonou, de forma aleatória, para mães que foram entrevistadas na maternidade e confrontou as informações recebidas pelo telefone com as informações anotadas pela entrevistadora no questionário na maternidade. Havendo discrepâncias, elas eram corrigidas pela supervisora e, imediatamente, a entrevistadora era convocada para a discussão dos problemas e erros com a supervisora para superação das dificuldades.

Para a identificação de cada participante em todas as fases do projeto (nascimento e seguimento) foi criado um código de identificação alfanumérico de tal forma que pudesse ser feita a ligação de todos os dados de todos os momentos do estudo. Foi adotado o sistema de código de barras para a elaboração das etiquetas

de identificação para os questionários e os espécimes biológicos contendo o código identificador de casa participante.

O total de questionários preenchidos ao nascimento de 1° de janeiro até 31 de dezembro de 2010 foi de 7702, incluindo os nascimentos gemelares.

3.4.2 Coleta de dados nos dois primeiros anos de vida (seguimento)

A localização e coleta de dados das crianças, que começaram a completar um ano de idade a partir de 1 de janeiro de 2011, foram obtidas pelas informações contidas nos questionários de nascimento, como: endereço, número do telefone pessoal das mães, do seu local de trabalho, telefone do cônjuge, de outros familiares e de vizinhos). O primeiro grande obstáculo que a equipe encontrou foi a dificuldade de contato com essas mães. A maioria dos números de telefones informados era de celular e muitas vezes o número não existia mais ou havia sido alterado.

Houve atraso no início das avaliações do seguimento que ocorreu principalmente pela dificuldade de contato e pela negativa das voluntárias em comparecer. A avaliação dos lactentes e de suas mães foi iniciada no dia 22 de fevereiro de 2011 e finalizada em 26 de setembro de 2013. Portanto, houve prorrogação do prazo de coleta dos dados da avaliação do seguimento, que inicialmente tinha programação de ser feita até o final do segundo ano e passou a ser feita até o final do terceiro ano. Essas avaliações foram agendadas de segunda a sábado das 8 horas às 17 horas, e contavam com 20 binômios, mãe-criança, ao dia. O tempo médio de duração da avaliação de cada binômio foi de quatro horas.

3.4.3 Recrutamento por telefone

Foi realizado treinamento para contato por telefone com ênfase na necessidade de, ao contatar uma voluntária, lembrar a sua participação na coorte de nascimento em 2010, apresentando a importância da pesquisa e convidando a mesma e o seu filho (a) para esta fase da avaliação, no 2° ano de vida da criança, seguindo com o agendamento da sua entrevista.

3.4.4 Recrutamento por carta enviada para residência

Foram enviadas cartas para lembrar a participação na coorte de nascimento em 2010, reforçar a importância da pesquisa e convidar para reavaliação da dupla mãe/filho. Essas cartas foram enviadas a todas as voluntárias da pesquisa com as quais não se conseguiu contato por telefone e continham o telefone de contato da equipe de agendamento.

3.4.5 Recrutamento com folheto informativo

Foram distribuídos cartazes com informações sobre a fase atual da pesquisa, lembrando a participação da coorte de nascimentos em 2010, apresentando a importância do estudo e solicitando a colaboração dos profissionais de saúde, coordenadores de creches e escolas para que pudessem incentivar as voluntárias a participarem da pesquisa.

3.4.6 Recrutamento por motoboy enviado à residência

Para as mulheres cuja localização não foi possível por meio de contato telefônico, foi enviado um motoboy às residências, já que possuíamos registros dos endereços. Nesse contato, os números de telefone das mães ou de outros contatos eram atualizados. Também era entregue folheto informativo com os dados sobre a pesquisa, além de telefone e endereço de contato dos pesquisadores.

3.5 Amostra

Foram estudados os lactentes nascidos em 2010 e suas mães, participantes da coorte de nascimentos BRISA, que compareceram na avaliação de seguimento realizada entre o 1º e 2º ano de vida destas crianças.

3.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo:

- Lactentes menores de dois anos, cujas mães compareceram à visita de seguimento e concordaram em participar do estudo.

3.5.2 Critérios de exclusão

Dos 7702 pares mães-RN avaliados ao nascimento, 92 foram excluídos por serem gemelares ou trigemelares. Nesta coorte houve 44 natimortos e 68 óbitos durante o primeiro ano de vida.

Das 7498 crianças passíveis de serem reavaliadas no estudo de seguimento da coorte, 3709 responderam ao chamado (49,5%). Deste grupo foram excluídas 537 acima dos dois anos e cinco casos que não possuíam informações sobre sibilância no período estudado, sendo a amostra final constituída por 3167 crianças e suas mães (Figura 3).

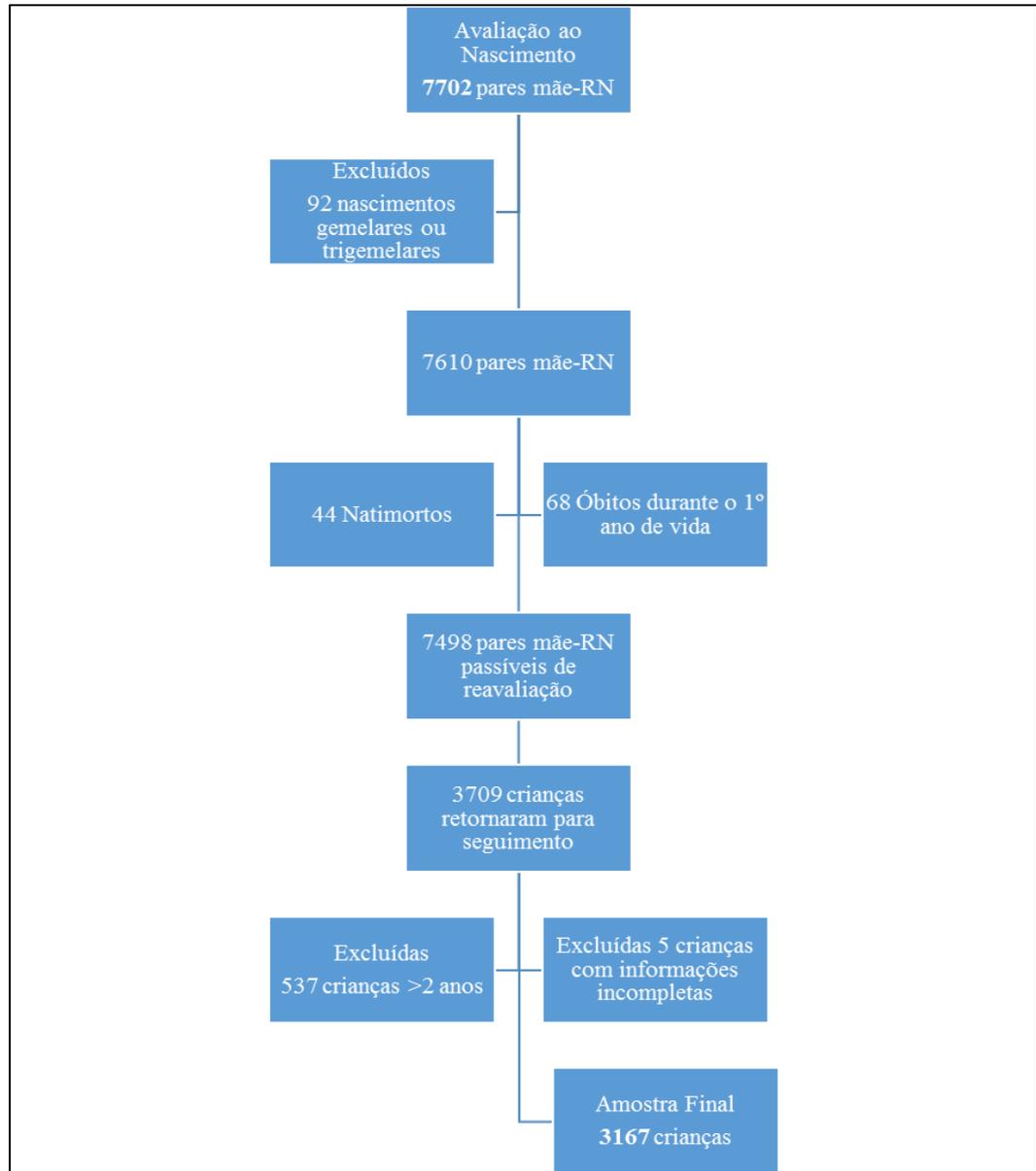


Figura 3 - Coorte de nascimentos e avaliação do seguimento.

3.5.3 Processo de obtenção da amostra

Foram aplicados dois questionários ao nascimento, um com informações referentes às mães e outro referente aos dados dos recém-nascidos. Posteriormente, na entrevista realizada entre um e dois anos de vida (avaliação do seguimento), foram aplicados novos questionários aos responsáveis, com informações maternas e informações relacionadas às crianças.

3.6 Instrumentos utilizados

3.6.1 Avaliação no Nascimento (questionário do nascimento):

- **Questionário nascimento – Mãe (Anexo 1)** - questionário padronizado dirigido às puérperas, do qual foram obtidas as seguintes informações: dados de identificação, idade materna, tipo de parto, escolaridade materna, situação conjugal e hábitos maternos (tabagismo durante a gestação e quantidade de cigarros consumidos ao dia durante a gestação).

- **Questionário nascimento – RN (Anexo 1)** - questionário padronizado com informações do recém-nascido: sexo e antropometria. O peso de nascimento foi obtido por informação contida no prontuário médico.

3.6.2 Avaliação no seguimento (questionário seguimento, entre 1-2 anos):

- **Questionário do seguimento – Mãe (Anexo 2)**: questionário padronizado do qual foram obtidas informações como: hábito de fumar (para avaliação do tabagismo passivo) e quantidade de cigarros consumidos ao dia.

- **Questionário do seguimento – Criança (Anexo 2)**: questionário padronizado do qual foram obtidas as seguintes informações: classe econômica, cor, hábito de frequentar a creche, idade de início na creche, tempo de amamentação exclusiva, ocorrência de sibilância, número de episódios de sibilância, necessidade de idas à emergência, uso de medicações por via oral e inalatória, ocorrência de resfriados nos três primeiros meses de vida, história pessoal (diagnóstico médico) de asma, rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar e história familiar (diagnóstico médico) de rinite alérgica, asma e dermatite atópica, presença de mofo, carpete e de animais de estimação nos domicílios, diagnóstico prévio de pneumonia, internação por pneumonia, asma ou bronquite e bronquiolite ⁷⁸.

3.7 Organização do banco de dados

Foi realizado um plano de codificação e desenvolvido um manual, transformando todas as variáveis-resposta dos questionários em uma classificação numérica para digitação no banco de dados. Os questionários foram codificados e

digitados no banco de dados por pessoas treinadas e capacitadas, em duplicata. A codificação foi conferida pela supervisora de campo, por técnica de amostragem (10% do total das fichas) para detecção de erros sistemáticos nessa fase do processo. O banco de dados foi criado em MS-Access 2010. Este banco interliga as variáveis maternas e dos recém-nascidos pelo número identificador que permite maior controle dos dados. Todas as variáveis que compõem o banco passaram por testes de consistência na entrada da digitação dos dados.

Os questionários da avaliação do seguimento foram processados por um software adquirido exclusivamente para esta finalidade: o Teleform. Os dados dos questionários foram armazenados numa base de dados em Access, de forma que as informações do seguimento pudessem ser ligadas às informações do banco da avaliação ao nascimento.

3.8 Definição dos desfechos

3.8.1 Variáveis dependentes

- Sibilância ocasional - definida pela ocorrência de menos de três episódios de sibilos, nos dois primeiros anos.

- Sibilância recorrente – definida pela ocorrência de três ou mais episódios de sibilos nos dois primeiros anos. Esta foi dividida em: de três a seis episódios e mais de seis episódios de sibilos (sibilância recorrente grave).

Essas informações foram obtidas por meio das perguntas:

“Seu bebê teve chiado no peito, bronquiolite, bronquite ou sibilância alguma vez na vida?”

“Quantos episódios de chiado no peito, bronquite ou sibilância ele já teve?”

As possibilidades de respostas eram: menos de três episódios, de três a seis episódios, mais de seis episódios e não sabe quantos episódios.

3.8.2 Variáveis independentes

3.8.2.1 Variáveis da avaliação ao nascimento

As informações utilizadas neste estudo relacionadas aos fatores maternos, gestacionais e perinatais foram obtidas dos questionários aplicados à época do nascimento e estão descritas a seguir:

1- Nível de escolaridade da mãe: variável composta e categorizada em anos de estudo a partir de perguntas como: “**Até que série a senhora estudou?**” ou “**Qual o último curso frequentado?**”. Foi classificada nas seguintes categorias:

- Não sabe ler
- Primário completo, ginásio completo: 8 anos ou menos de estudo
- Ensino médio completo: de 9 a 11 anos de estudo
- Superior ou pós-graduação completo: 12 anos ou mais anos de estudo

O nível superior ou pós-graduação completos foram considerados como referência.

2- Situação conjugal: variável obtida a partir da pergunta: “**Qual a situação conjugal da sra?**”

Foram classificadas nas seguintes categorias:

- Com companheiro (casada ou união consensual)
- Sem companheiro (solteira, separada, desquitada, divorciada, viúva)

A situação conjugal ter companheiro foi considerado como referência.

3- Tabagismo materno na gestação: variável categórica obtida a partir da pergunta: “**A sra fumou durante esta gravidez?**”

As possibilidades de resposta eram sim, não, não sabe e não se aplica.

A categoria não fumante foi considerada a referência.

4- Tabagismo em toda a gestação: variável composta obtida pela informação das mães que fumaram nos três trimestres da gestação.

A categoria não fumou foi considerada a referência.

5- Quantidade de cigarros consumidos ao dia durante a gestação: variável contínua obtida por meio da pergunta: “**Quantos cigarros a sra fumava por dia?**”

Posteriormente, foi categorizada em: menos de 10 cigarros e 10 ou mais cigarros ao dia.⁷⁹

6- Tipo de parto: variável obtida por meio da pergunta: “**Qual foi o tipo de parto?**”

Com as seguintes opções de resposta: normal, cesárea, fórceps, vácuo-extração.

Posteriormente, foi categorizada em: parto não cirúrgico (normal, fórceps ou vácuo-extração) ou parto cirúrgico (cesárea).

O parto não cirúrgico foi considerado como a referência.

7- Gênero: variável obtida por meio da pergunta: “**Qual o sexo do recém-nascido?**”

Com as seguintes opções de resposta: masculino, feminino e não sabe.

O gênero feminino foi considerado como a referência.

8- Baixo peso ao nascer: variável categorizada em sim ou não, baseado no peso de nascimento anotado no prontuário pela equipe médica. O baixo peso foi definido como peso abaixo de 2500 gramas. Peso adequado (não baixo peso) definido como peso maior ou igual a 2500g.⁸⁰

O peso adequado foi considerado como a referência.

9- Prematuridade: variável obtida através da idade gestacional calculada pela DUM, USG, método de Capurro ou Ballard. Para a definição da idade gestacional (IG) havia mais de uma fonte de informação disponível: data da última menstruação (DUM) fornecida pela mãe por ocasião da internação para o parto, ou anotada na carteira do pré-natal que a gestante deveria trazer para a internação; informação do exame de ultrassonografia (USG) mais precoce realizado pela gestante e anotado no prontuário hospitalar ou na carteira do pré-natal; quando as informações dessas fontes não estavam disponíveis no prontuário, anotava-se a observação pelo exame de Capurro ou Ballard, se realizado. Inicialmente foi calculado o erro de 7% para o

primeiro USG. Este erro foi acrescido para mais e para menos à idade gestacional calculada por esta USG. Comparou-se, então, à idade gestacional obtida a partir da DUM. Se a DUM estivesse dentro da margem de erro da USG, a idade gestacional a partir da DUM foi considerada a idade gestacional correta. Caso esta idade gestacional estivesse fora da margem de erro da USG, a idade gestacional calculada a partir da USG foi assumida como a idade gestacional correta.⁷² A idade gestacional foi utilizada para a classificação do recém-nascido em pré-termo ou a termo.

As duas categorias foram: RN termo ou não prematuro: definido como RN com Idade gestacional maior ou igual a 37 semanas e, RN pré-termo aquele com idade gestacional menor que 37 semanas.⁸⁰

A referência utilizada foi o nascimento a termo ou não prematuro.

3.8.2.2 Varáveis da avaliação do segundo ano

1- Classe Econômica: variável obtida seguindo o sistema de pontos da Associação Brasileira de empresas de pesquisa (ABEP)⁷⁸. O Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) tem a função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. A divisão de mercado definida é exclusivamente de classes econômicas.

A pontuação é obtida pela avaliação dos seguintes tópicos: Posse de itens (televisão em cores, rádio, banheiro, automóvel, empregada mensalista, videocassete, máquina de lavar, geladeira e freezer) e grau de instrução do chefe de família (1- Analfabeto / Primário incompleto; 2- Primário completo / Ginásial incompleto; 3- Ginásial completo / Colegial incompleto; 4- Colegial completo / Superior incompleto; 5- Superior completo).

Por este sistema, oito classes são obtidas: A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E. As categorias A e B incluem indivíduos que possuem mais bens de consumo e com o mais alto nível educacional dos chefes de família. A classe C é intermediária e as classes D e E com menor posse de bens de consumo e menor nível educacional dos chefes de família.

Para este estudo, as categorias A1 e A2 foram unidas na categoria A, assim como B1 e B2 na categoria B e C1 e C2 na categoria C. As categorias D e E formaram a categoria D/E.

2- Cor da criança (referida pelos pais): variável obtida por meio da pergunta: **“Qual a cor da criança?”**

No questionário havia as seguintes opções de resposta: branca, preta/negra, parda ou mulata, amarelo/oriental e indígena. Porém, as duas últimas com pequeno número de observações e, por isso, foram incluídas na classificação não branca.

As duas categorias finais foram, cor branca ou não branca.

A referência utilizada foi a categoria não branca.

3- Idade de início à creche: variável obtida por meio das perguntas: **“A criança vai à creche ou escolinha?”** e **“Desde de que idade a criança frequenta a creche ou escolinha?”**

Para a análise descritiva, as crianças que frequentavam a creche foram classificadas em três categorias: iniciaram com seis meses ou menos; iniciaram com mais seis meses e menos de um ano (7 a 11m); iniciaram com um ano ou mais.

Para a análise dos fatores de risco, duas categorias foram avaliadas: aqueles que iniciaram com seis meses ou menos e aqueles que iniciaram com mais de seis meses.

A referência utilizada foi não frequentar a creche ou escolinha.

4- Tempo de amamentação exclusiva: variável contínua obtida por meio da pergunta: **“Até que idade seu filho ficou em aleitamento materno exclusivo?”**

Para a análise descritiva, três categorias foram criadas: tempo de aleitamento materno exclusivo por três ou mais meses de idade, por mais de um mês a menos de três meses de idade, e por até 30 dias de idade.

Para a análise dos fatores de risco os lactentes foram novamente divididos em duas categorias: amamentação exclusiva por menos de três meses e amamentação exclusiva por três meses ou mais.

A referência foi não amamentar.

5- Uso de medicamentos por via oral: variável obtida por meio das perguntas: **“A criança recebeu remédio na boca? Se sim, qual?”**

6- Uso de medicamentos por via inalatória: variável obtida por meio das perguntas: ***“A criança recebeu remédio por nebulização ou inalação de “bombinha”? Se sim, qual?”***

7- Necessidade de idas a serviços de emergência pela sibilância: variável categórica (sim, não, não se aplica ou não sabe) obtida pela seguinte pergunta: ***“Desde que a criança nasceu o chiado no peito (bronquite ou bronquiolite) foi tão intenso a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência?”***

A negativa foi usada como referência.

8- História de asma, rinite alérgica ou eczema na família (pais ou irmãos): variáveis categóricas obtidas por meio das seguintes perguntas direcionadas aos responsáveis:

“Seu bebê tem pai, mãe ou irmão com asma?”

“Seu bebê tem pai, mãe ou irmão com alergia no nariz ou rinite alérgica?”

“Seu bebê tem pai, mãe ou irmão com dermatite atópica ou eczema?”

As opções de resposta eram: sim, não, não sabe.

A negativa foi usada como referência.

9- História de com asma, rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar na criança: variáveis categóricas obtidas por meio das seguintes perguntas direcionadas aos responsáveis:

“Algum médico já disse alguma vez que seu bebê tem asma?”

“Algum médico já disse alguma vez que seu bebê tem rinite alérgica?”

“Desde que a criança nasceu, algum médico já diagnosticou dermatite atópica?”

“Algum médico já disse que seu bebê tem alergia a algum alimento?”

As opções de resposta eram: sim, não, não sabe.

A negativa foi usada como referência.

10- Ocorrência de resfriados nos três primeiros meses de vida: variável categórica obtida por meio da seguinte pergunta direcionada aos responsáveis: ***“O***

seu bebê teve episódios breves de resfriado, com nariz escorrendo, espirros, obstrução nasal, tosse leve, com ou sem febre baixa, nos 3 primeiros meses de vida?”

As opções de resposta eram: sim, não, não sabe.

A negativa foi usada como referência.

11- Diagnóstico prévio de pneumonia: variável categórica obtida por meio da pergunta: **“A criança já teve pneumonia alguma vez?”**

As opções de resposta eram: sim, não, não sabe.

A negativa foi usada como referência.

12- Presença de carpete em casa: variável categórica obtida por meio da pergunta: **“A sra. tem carpete em casa?”**

As opções de resposta eram: sim, não, não sabe.

A negativa foi usada como referência.

13- Presença de animais de estimação em casa: variável categórica obtida por meio da pergunta: **“Desde que seu filho nasceu a sra. teve ou tem algum animal de estimação (cachorro, gato, passarinho ou coelho) em sua casa?”**

As opções de resposta eram: sim, não, não sabe.

A negativa foi usada como referência.

14- Presença de mofo em casa: variável categórica obtida por meio da pergunta: **“Existe mofo (bolor) ou manchas de umidade em sua casa?”**

As opções de resposta eram: sim, não, não sabe.

A negativa foi usada como referência.

15- Internação por pneumonia, bronquite ou asma e bronquiolite: variável obtida pela informação referida pelos responsáveis sobre as causas de internação da criança.

16- Exposição pós-natal ao tabagismo (tabagismo passivo): variável obtida por meio da pergunta: **“A sra. tem o hábito de fumar?”**

17- Quantidade de cigarros consumidos ao dia pela mãe: variável obtida através da seguinte pergunta: “Quantos cigarros a sra. fuma por dia?”

Posteriormente, esta variável foi categorizada em: menos de 10 cigarros e 10 ou mais cigarros ao dia.

3.9 Análise dos resultados

Os dados foram codificados, corrigidos e categorizados. A análise dos dados com ajuste foi realizada utilizando o software SAS 9.3 (SAS Institute Inc., SAS/STAT® User’s Guide, Version 9.3, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2012).

Para se quantificar as associações entre as variáveis de interesse e a ocorrência de sibilância recorrente, foram ajustados modelos de regressão log-multinomiais.⁸¹ Inicialmente, foram estimados riscos relativos brutos e seus intervalos de confiança 95%, resultantes do ajuste de modelos simples e, posteriormente, foram ajustados modelos múltiplos, obtendo-se riscos relativos ajustados.

Foram construídos os seguintes modelos para análise ajustada:

Modelo 1- com características sócio econômicas, contendo as variáveis: escolaridade materna, situação conjugal, classe econômica.

Modelo 2- com as características gestacionais e perinatais, contendo as variáveis: prematuridade, baixo peso, sexo, tipo de parto e quantidade de cigarros consumidos ao dia durante a gestação.

Modelo 3- com as características das crianças, contendo as variáveis: tempo de aleitamento materno exclusivo, idade de início na creche, tabagismo passivo (quantidade de cigarros consumidos ao dia) e ocorrência de resfriados nos 3 primeiros meses.

Modelo 4- com dados sobre doenças alérgicas (rinite alérgica, asma, dermatite atópica e alergia alimentar) na criança, alergias em parentes de primeiro grau (asma, rinite alérgica e dermatite atópica) e presença de alérgenos nos domicílios (mofo, carpete e animais de estimação).

Modelo 5- Modelo ajustado contendo todas as variáveis de interesse para este estudo, citadas anteriormente.

3.10 Comitê de Ética

A pesquisa foi enviada ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e foi aprovada com o Processo número HCRP nº11157/2008 (Anexo 3).

Todas as participantes receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre Informado, sendo que todas as suas dúvidas foram esclarecidas pela equipe de coleta em campo.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da população de estudo

As tabelas 6 e 7 mostram as características das crianças incluídas no estudo, ao nascimento, e de suas mães. A tabela 8 mostra as características das crianças à época da avaliação no segundo ano de vida.

Tabela 6- Características ao nascimento das crianças incluídas no estudo.

Variáveis	Crianças incluídas (n= 3167) n (%)
Sexo	
Masculino	1574 (49,7%)
Feminino	1592 (50,3%)
Sem informação	1 (0,03%)
Cor	
Branca	2225 (70,3%)
Não Branca	931 (29,4%)
Não sabe/sem informação	11 (0,3%)
Prematuridade	
Sim	454 (14,3%)
Não	2713 (85,7%)
Tipo de parto	
Não cirúrgico	1352 (42,7%)
Cirúrgico	1815 (57,3%)
Baixo peso	
Sim	266 (8,4%)
Não	2901(91,6%)

A grande maioria dos 3167 lactentes da coorte que foram incluídos no presente estudo é de cor branca (70,3%), nasceu a termo (85,6%) e com o peso adequado (91,6%). Apenas em 42,7% dos nascimentos o parto foi normal.

Tabela 7- Características maternas e classificação econômica das famílias.

Variáveis	Crianças incluídas n= 3167 n (%)
Idade materna (anos)	
Média	27
Mediana (intervalo)	27,3(12 - 46)
Tabagismo na gestação	
Sim	349 (11,0%)
Não	2818 (89,0%)
Cigarros/dia na gestação	
Não fumaram	2818
Menos de 10 cigarros	196 (56,2%)
10 ou mais cigarros	142 (40,6%)
Não sabe	11 (3,2%)
Tabagismo em toda a gestação	
Sim	245 (7,7%)
Não	2922 (92,3%)
Classe econômica (ABEP)[¶]	
A1	6 (0,2%)
A2	141 (4,5%)
B1	366 (11,6%)
B2	870 (27,5%)
C1	933 (29,5%)
C2	595 (18,8%)
D/E	256 (8,1%)
Situação conjugal	
Com companheiro	2741 (86,6%)
Sem companheiro	425 (13,4%)
Sem informação	1 (0,03%)
Escolaridade materna	
Mais de 12 anos	679 (21,8%)
9 a 11 anos	1719 (55,2%)
Até 8 anos	702 (22,6%)
Não sabe ler	13 (0,4%)
Sem informação	54 (1,7%)

¶ Classificação econômica da Associação brasileira de pesquisa (ABEP): Classes A e B incluem famílias com maior posse de bens de consumo e chefe com melhores níveis de escolaridade. Classe C nível intermediário e classes D e E com menores níveis de escolaridade e menor posse de bens de consumo.

As mães das crianças incluídas no estudo eram jovens e a grande maioria não fumou durante a gestação (89%). Dentre as que fumaram (349 mães), a maioria, 70,2%, manteve o hábito durante toda a gestação (245/349). No que diz respeito à classe econômica, a maior parte das famílias estavam dentro das classes B2 (27,5%) e C1 (29,5%).

A maioria das mães vivia com companheiro (86,6%) e referiram ter entre nove e 11 anos de estudo (55,2%).

Tabela 8 - Características das crianças incluídas no estudo à época da consulta de seguimento, no segundo ano de vida.

Variáveis	Crianças incluídas n=3167 n (%)
Idade (meses)	
Média (DP)	18,67
Mediana (limites)	19 (12-24)
Frequência à creche	
Sim	1178 (37,2%)
Não	1989 (62,8%)
Idade de início na creche (n=1178)	
Até 6 m	283 (24%)
Entre 7 m e 1 ano	441 (37,4%)
Mais de 1 ano	443 (37,6%)
Não sabe/sem informação	12 (0,3%)
Amamentação exclusiva	
Não amamentou	173 (5,5%)
Por até 30 dias	574 (18,2%)
Mais de 30 dias e menos de 3 m	557 (17,7%)
Mais de 3 m	1821 (57,7%)
Não sabe/sem informação	42 (1,3%)
Tabagismo passivo	
Sim	404 (12,8%)
Não	2734 (87,1%)
Sem informação	29 (0,9%)
Cigarros/dia pela mãe (n=404)	
Menos de 10 cigarros	185 (45,7%)
10 ou mais cigarros	205 (50,4%)
Sem informação	41(10,1%)

A média de idade dos lactentes incluídos foi de 18,7 meses. A maior parte deles não frequentava creches à época da visita de seguimento (62,8%) e, dos que frequentavam (1178), três quartos havia iniciado com mais de seis meses de idade.

Com relação ao tempo de amamentação exclusiva, a maioria foi amamentada exclusivamente ao seio por mais de três meses (57,7%); apenas 173 (5,5%) crianças não foram amamentadas. Quanto ao tabagismo materno após o nascimento da criança, das 404 mães (12,9%) que referiram o hábito de fumar, a maioria (50,5%) fumava 10 ou mais cigarros por dia.

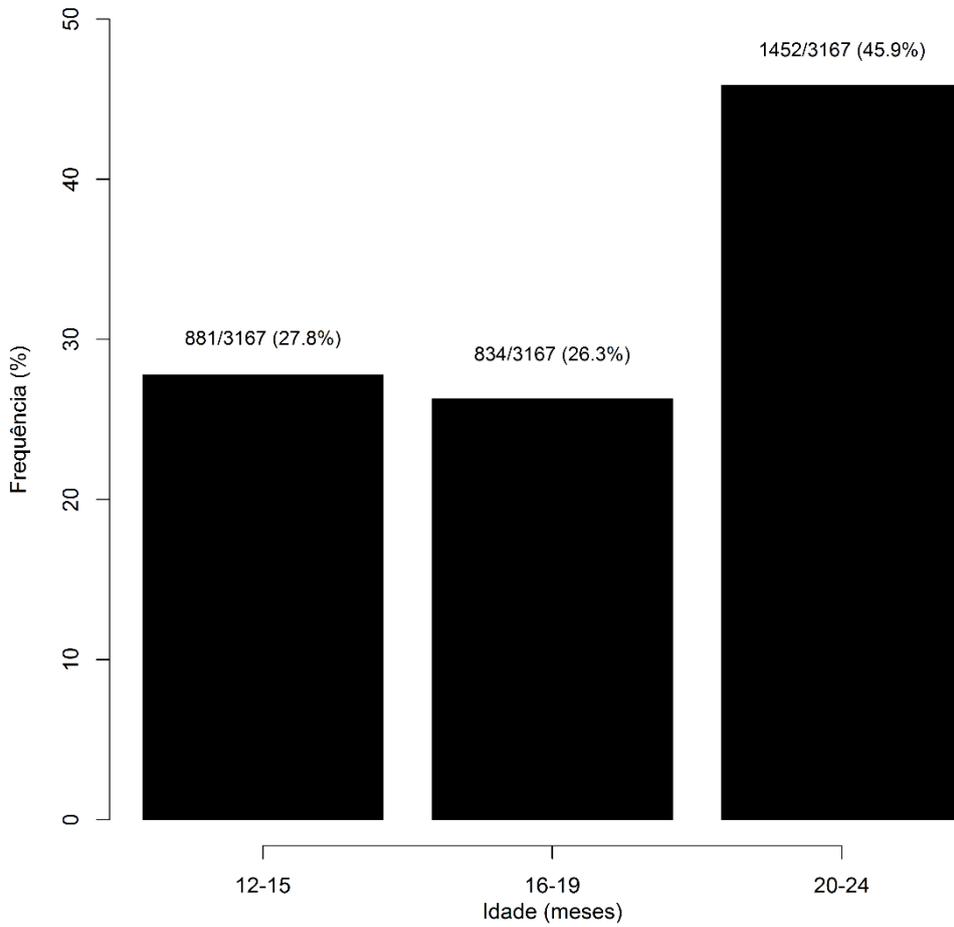


Figura 4 – Distribuição dos lactentes incluídos por faixa etária

Pela figura 4, observamos que a maior parte dos lactentes avaliados no seguimento tinha entre 16-24 meses (72,1%).

4.2 - Caracterização das crianças incluídas no estudo quanto à sibilância, uso de medicações, passado de internações, infecções respiratórias, história pessoal e familiar de alergias e exposição à alérgenos nos domicílios.

Tabela 9 - Distribuição das crianças incluídas no estudo segundo a ocorrência sibilos, idas a serviços de emergência e uso de medicações.

Variáveis	Crianças incluídas n=3167 n (%)
Sibilância/Chiado*	
Sim	1785 (56,3%)
Não	1382 (43,6%)
Episódios de sibilância	
Menos de 3	1136 (35,8%)
De 3 a 6	362 (11,4%)
Mais de 6	277 (8,7%)
Não Sabe	10 (0,5%)
Idas a serviços de emergência	
Sim	1373 (43,3%)
Não	1794 (56,6%)
Uso de medicações inalatórias	
Sim	2097 (66,2%)
Não	1070 (33,7%)
Medicamentos inalatórios (n=2097)	
Broncodilatadores	1773 (84,5%)
Brocodilatadores +CI	6 (0,2%)
Corticoides (CI)	5 (0,2%)
Adrenalina	3 (0,1%)
Soro fisiológico	203 (9,6%)
Não sabe	107 (5,1%)
Uso de medicações orais	
Sim	1336 (42,1%)
Não	1802 (56,9%)
Não sabe	29 (0,9%)
Medicamentos via oral (n= 1336)	
Antibióticos	330 (24,7%)
Anti-histamínicos	273 (20,4%)
Broncodilatadores	25 (1,8%)
Corticóides	308 (23%)
Outros#	400(29,9%)

* Pelo menos um episódio de sibilos ou chiado.

Outros= vitaminas, antitussígenos, mucolíticos e antitérmicos. CI: corticoides inalatórios

A maioria dos lactentes apresentaram pelo menos um episódio de sibilância (56,3%), sendo 35,8% a prevalência de sibilância ocasional (menos de três episódios) e 20,1% a prevalência de sibilância recorrente.

Dentre os 1785 lactentes que apresentaram sibilância, 1136 (63,6%) apresentaram menos de três episódios, 362 (20,2%) apresentaram de três a seis episódios, 277 (15,5%) apresentaram mais de seis episódios de sibilância. Os responsáveis referiram necessidade de procurar a emergência por este motivo em 76,9% dos lactentes que sibilaram.

Quanto ao uso de medicações inalatórias, 2097 (66,2%) lactentes usaram algum tipo de medicamento por esta via, sendo que a grande maioria fez uso de broncodilatadores de curta duração (84,5%).

Dentre aqueles que usaram algum tipo de medicação por via oral, a maioria fez uso de antibióticos, 330 (24,7%), corticoides (23%) e de anti-histamínicos (20,4%). Apenas 25 (1,8%) lactentes fizeram uso de broncodilatadores orais.

Tabela 10 - Frequência de diagnóstico de doenças alérgicas nas crianças e em parentes de primeiro grau e presença de alérgenos nos domicílios, na população de estudo.

Variáveis	Crianças incluídas n=3167 n (%)
Diagnóstico médico de Asma	
Sim	119 (3,8%)
Não	3035 (95,8%)
Não sabe	13 (0,4%)
Diagnóstico médico de Rinite Alérgica	
Sim	692 (21,8%)
Não	2442 (77,1%)
Não sabe	33 (1,0%)
Diagnóstico médico de Dermatite atópica	
Sim	275 (8,6%)
Não	2885 (91,1%)
Não sabe/sem informação	7 (0,2%)
Diagnóstico médico de Alergia alimentar	
Sim	171 (5,4%)
Não	2980 (94,1%)
Não sabe	16 (0,5%)
Asma na família	
Sim	450 (14,2%)
Não	2706 (85,5%)
Não sabe/sem informação	11 (0,3%)
Rinite Alérgica na família	
Sim	1834 (57,9%)
Não	1313 (41,4%)
Não sabe/sem informação	20 (0,63%)
Dermatite atópica na família	
Sim	365 (11,5%)
Não	2785 (87,9%)
Não sabe/sem informação	17 (0,5%)
Mofo no domicílio	
Sim	651 (21,1%)
Não	2423 (78,5%)
Não sabe/sem informação	93 (2,9%)
Carpete	
Sim	229 (7,2%)
Não	2924 (92,5%)
Não sabe/sem informação	14 (0,4%)
Animais de estimação	
Sim	1403 (44,4%)
Não	1743 (55,2%)
Não sabe/sem informação	21 (0,6%)

A tabela 10 mostra que a doença alérgica mais frequentemente diagnosticada por médico nos lactentes incluídos no estudo foi rinite alérgica (21,8%),

seguida da dermatite atópica (8,6%), alergia alimentar (5,4%) e, por último, da asma (3,8%).

Das 119 crianças com diagnóstico médico de asma, 10 (8,4%) não apresentaram sibilos, 38 (31,9%) apresentaram menos de três episódios de sibilância, 25 (21%) apresentaram de três a seis episódios e 46 (38,6) apresentaram mais de seis episódios de sibilos. Portanto, 71 (59,6%) lactentes com diagnóstico de asma apresentaram sibilância recorrente (mais de três episódios).

Com relação ao diagnóstico médico de alergias em parentes de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos), a maioria também referiu o diagnóstico de rinite alérgica (57,9%), seguido de asma (14,2%) e dermatite atópica (11,5%). Quanto à presença de possíveis alérgenos nos domicílios, 1403 (44,4%) tinham animais de estimação, 651 (21,1%) relatavam presença de mofo e 229 (7,2%) tinham carpete (Tabela 10).

Tabela 11 - Frequência de resfriados nos três primeiros meses, diagnóstico prévio de pneumonia e internações por pneumonia, asma, bronquite ou bronquiolite nos lactentes incluídos no estudo.

Variáveis	Crianças incluídas n=3167 n (%)
Resfriados nos 3 primeiros meses de vida	
Sim	1006 (31,8%)
Não	2116 (66,9%)
Não sabe/sem informação	45 (1,4%)
Diagnóstico prévio de pneumonia	
Sim	563 (17,8%)
Não	2573 (81,3%)
Não sabe/sem informação	31 (0,9%)
Internação	
Sim	544 (17,2%)
Não	2593 (82,2%)
Não sabe/sem informação	30 (0,9%)
Causas de Internação (n= 544)	
Pneumonia	83 (15,2%)
Bronquite ou Asma	38 (6,9%)
Bronquiolite Viral	101 (18,5%)
Outras	322 (59,1%)

A maior parte dos lactentes não apresentou quadros de resfriados nos primeiros três meses de vida (66,9%).

Dos 3167 lactentes, 563 (17,8%) já apresentaram pneumonia e 544 (17,2%) foram internados por algum motivo. A bronquiolite foi a principal causa de internação por problemas respiratórios nesse grupo (18,5%).

Tabela 12- Características ao **nascimento** dos lactentes incluídos no estudo de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância.

Variáveis	Sibilância		
	Não	Sim n=1775#	
	Não sibilantes n= 1382 n (%)	SO* n= 1136 n (%)	SR** n= 639 n (%)
Tipo de parto			
Não cirúrgico	568 (41,1%)	484(42,6%)	294(46%)
Cirúrgico	814 (58,%)	652 (53,3%)	345 (54%)
Sexo			
Masculino	664(48%)	567(49,9%)	341(53,3%)
Feminino	717(51,9%)	569 (50,1%)	298(46,6%)
Cor			
Branca	1039 (75,1%)	785(69,1%)	395(61,8%)
Não Branca	340 (24,6%)	347(30,5%)	241(37,7%)
Sem informação	3 (0,2%)	4 (0,3%)	3 (0,4%)
Prematuridade			
Sim	179(12,9%)	159(14%)	116 (18,2%)
Não	1203(87,1%)	977(86%)	523 (81,8%)
Baixo Peso			
Sim	97 (7%)	102 (8,9%)	64 (10%)
Não	1285 (93%)	1034 (91,1%)	575 (90%)

Total de sibilantes incluídos=1785

10 responsáveis não souberam informar quantos episódios apresentaram.

*SO: sibilos ocasionais (menos de três episódios)

**SR: sibilos recorrentes (três ou mais episódios)

Na tabela 12 chama a atenção a maior frequência de meninos entre os lactentes com sibilos recorrentes e as baixas prevalências de prematuridade (12,9%) e de baixo peso (7%) observadas entre os lactentes que não apresentaram nenhum episódio de sibilância. A maior prevalência de prematuridade (116/639 -18,2%) e de baixo peso (64/639 -10%) foi observada no grupo com sibilância recorrente.

Tabela 13 - Características **maternas** dos lactentes incluídos no estudo de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância.

Variáveis	Sibilância		
	Não	Sim	
	n=1382 n (%)	SO* n= 1136 n (%)	SR** n= 639 n (%)
Idade materna			
Média(dp)	27,6	27,1	26,6
Mediana(limites)	28 (14 - 45)	27 (12 - 46)	27 (15 - 44)
Escolaridade Materna			
Mais de 12 anos	340(24,6%)	229(20,1%)	109 (17%)
9 a 11 anos	696(50,3%)	636 (55,9%)	382(59,7%)
Até 8 anos	304(21,9%)	256 (22,3%)	139(21,7%)
Não sabe ler	5(0,3%)	3 (0,2%)	4 (0,6%)
Sem informação	37(2,6%)	12(1%)	5(0,7%)
Situação conjugal			
Com companheiro	1221(88,4%)	978 (86,1%)	535(83,7%)
Sem companheiro	161 (11,6%)	157 (13,9%)	104(16,2%)
Tabagismo na gestação			
Sim	121(8,7%)	132(11,6%)	94(14,7%)
Não	1261(91,2%)	1004(88,3%)	545(85,2%)
Cigarros/dia na gestação (n= 347)	n= 121	n= 132	n=94
Menos de 10 cigarros	72(59,5%)	70(53%)	52 (55,3%)
10 ou mais cigarros	47(38,8%)	57(43,1%)	38 (40,4%)
Não sabe	2(1,6%)	5 (3,7%)	4 (4,2%)
Tabagismo em toda a gestação			
Sim	82(5,9%)	90(7,9%)	72(11,2%)
Não	1300(94,1%)	1046(92,1%)	567(88,7%)
Classe econômica¶			
A1	4 (0,2%)	1 (0,08%)	1 (0,15%)
A2	71 (5,1%)	52 (4,5%)	18 (2,8%)
B1	186 (13,4%)	122 (10,7%)	57 (8,9%)
B2	400 (28,9%)	295 (25,9%)	173 (27%)
C1	402 (29%)	341 (30%)	185(28,9%)
C2	231 16,7%)	223 (19,6%)	140(21,9%)
D/E	88 (6,3%)	102 (8,9%)	65 (10,1%)

* SO: sibilos ocasionais (menos de três episódios)

** SR: sibilos recorrentes (três ou mais episódios)

¶ Classificação econômica da Associação brasileira de pesquisa (ABEP): Classes A e B incluem famílias com maior posse de bens de consumo e chefe com melhores níveis de escolaridade. Classe C nível intermediário e classes D e E com menores níveis de escolaridade e menor posse de bens de consumo.

A maioria das mães tinha companheiro e entre 9 e 11 anos de estudo em todos os grupos. O tabagismo na gestação foi proporcionalmente maior no grupo dos

lactentes que apresentaram sibilância recorrente (14,7%) e a maior parte das famílias foram classificadas nas classes B2 e C1, em todos os grupos de lactentes.

Tabela 14 - Características dos **lactentes** incluídos no estudo de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância na avaliação do segundo ano de vida (seguimento).

Variáveis	Sibilância		
	Não	Sim	
	Não sibilantes n=1382 n (%)	SO* (Menos de 3) n= 1136 n (%)	SR** (Mais de 3) n= 639 n (%)
Idade (meses)			
Média(dp)	18,4	18,7	19,1
Mediana(limites)	19 (12 - 24)	19 (12 - 24)	20 (12 - 24)
Frequente Creche			
Sim	448 (32,4%)	418 (36,7%)	308 (48,2%)
Não	934 (67,5%)	718 (63,2%)	331 (51,8%)
Idade de início na creche (n= 1174)	n= 448(32,41%)	n=418 (36,79%)	n=308(48,2%)
Até 6 m	91(20,3%)	98 (23,4%)	93 (30,1%)
Entre 7 m e 1 ano	169(37,7%)	148 (35,%)	122 (39,6%)
Mais de 1 ano	184(41%)	166 (39,7%)	92 (29,8%)
Não sabe/sem informação	5 (1,1%)	6 (1,4%)	1 (0,3%)
Amamentação exclusiva			
Não amamentou	87(6,2%)	48 (4,2%)	35 (5,4%)
Por até 30 dias	220 (15,9%)	225 (19,8%)	128 (20%)
Mais de 30 dias e menos de 3 m	232(16,7%)	201 (17,6%)	124 (19,4%)
Mais de 3 m	820(59,3%)	651(57,3%)	344 (53,8%)
Não sabe/sem informação	23(1,6%)	11(0,9%)	8 (1,2%)
Tabagismo passivo			
Sim	136 (9,8%)	144 (12,6%)	122 (19%)
Não	1230 (89%)	984 (86,6%)	512 (80,1%)
Sem informação	16 (1,1%)	8 (0,7%)	5 (0,7%)
Cigarros fumados /dia após o nascimento	n=136	n=144	n=122
Menos de 10 cigarros	79 (58%)	55 (38,1)	50 (40,9%)
10 ou mais cigarros	57 (42%)	84 (58,3%)	63 (51,6%)
Não sabe/sem informação	0	5 (3,4%)	9 (7,3)

* SO: sibilos ocasionais (menos de 3 episódios)

** SR: sibilos recorrentes (3 ou mais episódios)

Frequentar a creche e tabagismo passivo foram, proporcionalmente, mais frequentes no grupo dos sibilantes recorrentes (48,2% e 19%). Neste mesmo grupo, a proporção de lactentes que iniciaram na creche com até seis meses foi maior que

nos outros dois grupos. A frequência de crianças que receberam amamentação exclusiva foi semelhante nos três grupos de lactentes.

Tabela 15 - Frequência e número de episódios de sibilos, idas a serviços de emergência, e uso de medicações inalatórias e por via oral, de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância na avaliação do segundo ano de vida.

Variáveis	Sibilância		
	Não	Sim	
	Não sibilantes n=1382 (%)	SO* n= 1136 (%)	SR** n= 639 (%)
Resfriados nos 3 primeiros meses			
Sim	340(24,6%)	376 (33%)	287(44,9%)
Não	1021(73,8%)	744 (65,4%)	344(53,8%)
Não sabe/sem informação	21 (1,5%)	16 (1,4%)	5 (1,25%)
Idas a serviços de emergência			
Sim	33(0,02%)	807 (71%)	527(82,4%)
Não	1349 (97,6%)	329 (28,9%)	112(17,5%)
Medicamentos via inalatória			
Broncodilatadores	268(19,3%)	920 (80,9%)	579(90,6%)
Corticoides	2 (0,1%)	0	3 (0,4%)
Corticoides +BD	1(0,07%)	2(0,17%)	3 (0,4%)
Medicamentos via oral			
Antibióticos	34 (2,4%)	181(15,9%)	114 (8,2%)
Anti-histamínicos	38(2,7%)	138 (12,1%)	97 (15,1%)
Corticoides	16 (11,5%)	162 (14,2%)	129(20,1%)

* SO: sibilos ocasionais (menos de três episódios)

** SR: sibilos recorrentes (três ou mais episódios)

A ocorrência de resfriados nos três primeiros meses de vida foi proporcionalmente maior nos lactentes que apresentaram sibilos: 33% nos sibilantes ocasionais (SO) e 44,9% nos sibilantes recorrentes (SR). A busca por serviços de emergência (82,4%), o uso de broncodilatadores inalatórios (90,6%) e de corticoides orais (20,1%) foi proporcionalmente maior no grupo de sibilantes recorrentes. O uso de antibióticos foi proporcionalmente maior no grupo de sibilantes ocasionais (15,9%).

Tabela 16 - Frequência de diagnóstico de doenças alérgicas nas crianças e em parentes de primeiro grau na população de estudo e presença de alérgenos ambientais nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete), de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância na avaliação do segundo ano de vida.

Variáveis	Sibilância		
	Não	Sim	
	Não sibilantes n= 1382 n (%)	SO* n= 1136 n (%)	SR** n= 639 n (%)
Diagnóstico médico de asma			
Sim	10 (0,7%)	38 (3,3%)	71 (11,1%)
Não	1369 (99,0%)	1096 (96,4%)	561 (87,7%)
Não sabe	3 (0,2%)	2(0,1%)	7 (1%)
Diagnóstico médico de Rinite Alérgica			
Sim	223 (16,1%)	249 (21,9%)	218 (34,1%)
Não	1155 (83,5%)	871 (76,6%)	410 (64,1%)
Não sabe	4 (0,2%)	16 (1,4%)	11 (1,7%)
Diagnóstico médico de dermatite atópica			
Sim	105 (7,5%)	105 (9,2%)	65 (10,1%)
Não	1276 (92,3%)	1026 (90,3%)	573 (89,6%)
Não sabe	0	4 (0,3%)	1 (0,1%)
Sem informação	1 (0,07%)	1 (0,08%)	0
Diagnóstico médico de alergia alimentar			
Sim	67 (4,8%)	61 (5,3%)	42 (6,5%)
Não	1309 (94,7%)	1072 (94,3%)	590 (92,3%)
Não sabe	6 (0,4%)	0	0
Antecedente familiar de asma			
Sim	156 (11,2%)	172 (15,1%)	121 (18,9%)
Não	1221 (88,3%)	963 (84,7%)	513 (80,2%)
Não sabe	5 (0,3%)	1 (0,08%)	2 (0,3%)
Sem informação	0	0	3 (0,4%)
Antecedente familiar de Rinite Alérgica			
Sim	760 (54,9%)	681 (59,9%)	389 (60,8%)
Não	615 (44,5%)	448 (39,4%)	244 (38,1%)
Não sabe	6 (0,4%)	7 (0,6%)	6 (0,9%)
Antecedente familiar de dermatite atópica			
Sim	134 (9,6%)	142 (12,%)	88 (13,7%)
Não	1242 (89,8%)	988 (86,9%)	546 (85,4%)
Não sabe	6 (0,4%)	5 (0,4%)	4 (0,6%)
Sem informação	0	1 (0,08%)	1 (0,1%)
Mofo no domicílio			
Sim	259 (18,74%)	249 (21,91%)	140 (21,9%)
Não	1081 (78,21%)	858 (75,52%)	478 (74,8%)
Não sabe	6 (0,43%)	2 (0,17%)	1 (0,15%)
Sem informação	36 (2,6%)	27 (2,37%)	20 (3,12%)
Carpete			
Sim	103 (7,4%)	74 (6,5%)	50 (7,8%)
Não	1272 (92%)	1059 (93,2%)	587 (91,8%)
Não sabe	4 (0,2%)	1(0,08%)	2 (0,3%)
Sem informação	3 (0,2%)	2 (0,1%)	0
Animal de estimação			
Sim	624 (45,1%)	491 (43,2%)	286 (44,7%)
Não	748 (54,1%)	638 (56,1%)	349 (54,6%)
Não sabe	6 (0,4%)	3 (0,2%)	2 (0,3%)
Sem informação	4 (0,2%)	4 (0,3%)	2(0,3%)

* SO: sibilos ocasionais (menos de três episódios)

** SR: sibilos recorrentes (três ou mais episódios)

O diagnóstico médico de asma, rinite alérgica, dermatite atópica e de alergia alimentar foi mais frequente entre os sibilantes recorrentes, assim como os antecedentes familiares de rinite alérgica, dermatite atópica e de asma.

Não houve diferenças importantes na frequência de alérgenos (mofo, carpete e animais) nos domicílios, entre os três grupos.

Tabela 17- Ocorrência de resfriados, diagnóstico prévio de pneumonia e internações por pneumonia, asma, bronquite ou bronquiolite nos lactentes incluídos no estudo, de acordo com a ocorrência e número de episódios de sibilância.

Variáveis	Sibilância		
	Não	Sim	
	Não sibilantes n= 1382 n (%)	SO* n= 1136 n (%)	SR* n= 639 n (%)
Diagnóstico prévio de pneumonia			
Sim	128 (9,2%)	209 (18,3%)	223(34,8%)
Não	1239 (89,6%)	916 (80,6%)	412(64,4%)
Não sabe/sem informação	15 (1%)	11 (0,9%)	4 (0,6%)
Internação			
Sim	163 (11,7%)	204 (17,9%)	176(27,5%)
Não	1203 (87%)	924 (81,3%)	457(71,5%)
Não sabe/sem informação	16 (1,1%)	8 (0,7%)	6(0,9%)
Causas de internação			
Pneumonia	17 (1,2%)	31(2,7%)	53 (8,2%)
Bronquite/asma	0	15 (1,3%)	23 (3,5%)
Bronquiolite	0	41 (3,6%)	42 (6,5%)

* SO: sibilos ocasionais (menos de três episódios)

** SR: sibilos recorrentes (três ou mais episódios).

Os lactentes sibilantes ocasionais e os recorrentes apresentaram frequência maior de pneumonia, 18,3% e 34,8%, respectivamente. Internação por pneumonia, bronquite ou asma e por bronquiolite foi mais frequente nos sibilantes recorrentes, 8,2%, 3,5% e 6,5%, respectivamente.

Tabela 18 - Uso de corticoides, ida a serviços de emergência, diagnóstico de pneumonia e internações, de acordo com o número de episódios de sibilância.

Variáveis	Episódios de sibilância			pValor
	Menos de 3 n=1136	3 a 6 ep. n=362	Mais de 6 ep. n=277	
Uso de corticoide oral	n=572	n=209	n=188	
Sim	162 (28,3%)	63 (30,1%)	66 (35,1%)	
Não	410 (71,6%)	146 (69,8%)	122 (64,8%)	0,21
Ida a serviços de emergência	n=1136	n=362	n=277	
Sim	807 (71%)	290 (80,1%)	237(85,5%)	
Não	329 (28,9%)	72 (19,8%)	40 (14,4%)	<0,01
Pneumonia	n=1125	n=362	n=273	
Sim	209 (18,5%)	117 (32,3%)	106(38,8%)	
Não	916 (81,42%)	245 (67,68%)	167 (61,17)	<0,01
Internação por pneumonia	n=212	n=88	n=94	
Sim	31 (14,6%)	27 (30,6%)	26 (27,6%)	
Não	181 (85,3%)	61 (69,3%)	68 (72,3%)	<0,01
Internação por bronquite/asma	n=212	n=88	n=94	
Sim	15 (7%)	5 (5,6%)	18 (19,1%)	
Não	197 (92,9%)	83 (94,3)	76 (80,5%)	<0,01
Internação por bronquiolite	n=212	n=88	n=94	
Sim	41 (19,3%)	18 (20,4%)	24(25,3%)	
Não	171 (80,6%)	70 (79,5%)	70 (74,47%)	0,46

Pela tabela 18, observa-se que os lactentes que apresentaram mais de três episódios de sibilância foram os que mais fizeram uso de corticoides orais, embora não tenha sido significativo quando comparados aos outros grupos. Além disso, aqueles com sibilância recorrente grave (mais de 6 episódios) apresentaram mais pneumonias e internações por asma/bronquite, bronquiolite e por pneumonias.

Foi demonstrada associação estatisticamente significativa entre sibilância recorrente e ida a serviços de emergência, pneumonia, internação por pneumonia e internação por bronquite/asma.

4.3 Análise do RR bruto (não ajustado) para sibilância recorrente (SR)

Tabela 19 - Análise de regressão log-binomial (não ajustada) de características maternas e classificação econômica das famílias associadas à sibilância recorrente em lactentes.

Variável	RR Bruto 3- 6 episódios	RR Bruto > 6 episódios
Escolaridade materna		
Mais de 12 anos	Ref.	Ref.
Menos de 12 anos	1,31 (1,01 - 1,70)	1,39 (1,03 - 1,89)
Situação conjugal materna		
Com companheiro	Ref.	Ref.
Sem companheiro	1,14 (0,87 – 1,49)	1,43 (1,07 – 1,90)
Classe Econômica ¶		
A	Ref.	Ref.
B	1,55 (0,83 – 2,88)	1,32 (0,68 – 2,56)
C	1,78 (0,96 – 3,28)	1,51 (0,79 – 2,90)
D/E	2,19 (1,13 - 4,26)	1,73 (0,84 – 3,57)

¶ Classificação econômica da Associação brasileira de pesquisa (ABEP): Classes A e B incluem famílias com maior posse de bens de consumo e chefe com melhores níveis de escolaridade. Classe C nível intermediário e classes D e E com menores níveis de escolaridade e menor posse de bens de consumo.

A baixa escolaridade materna foi fator de risco para sibilância recorrente, independentemente de quantos episódios de sibilos. A mãe não ter companheiro foi fator de risco para apresentar mais de seis episódios de sibilância e estar em uma classe econômica mais baixa foi fator de risco para três a seis episódios de sibilos.

Tabela 20 - Análise de regressão log-binomial (não ajustada) das características gestacionais e perinatais associadas a sibilância recorrente em lactentes.

Variáveis	RR Bruto 3- 6 episódios	RR Bruto > 6 episódios
Tabagismo na gestação		
Sim	1,01 (0,74 – 1,37)	1,96 (1,49 – 2,58)
Não	Ref.	Ref.
Cigarros/dia na gestação		
Menos de 10 cigarros	0,90 (0,58 - 1,38)	2,08 (1,47 – 2,92)
10 ou mais cigarros	1,04 (0,66 – 1,65)	1,86 (1,23 – 2,82)
Não	Ref.	Ref.
Tipo de parto		
Normal	Ref.	Ref.
Cirúrgico	0,90 (0,74 – 1,09)	0,84 (0,67 – 1,05)
Sexo		
Masculino	1,04 (0,86 – 1,26)	1,32 (1,05 – 1,65)
Feminino	Ref.	Ref.
Cor		
Branca	0,65 (0,53 - 0,79)	0,74 (0,59 – 0,94)
Não branca	Ref.	Ref.
Baixo Peso		
Sim	1,10 (0,79 – 1,54)	1,39 (0,98 – 1,97)
Não	Ref.	Ref.
Prematuridade		
Sim	1,35 (1,06 – 1,73)	1,28 (0,96 – 1,71)
Não	Ref.	Ref.

A cor branca foi fator de proteção para sibilância recorrente independentemente do número de episódios de sibilos. A prematuridade foi fator de risco para apresentar de três a seis episódios de sibilância e tabagismo na gestação e sexo masculino foram fatores de risco para apresentar mais de seis episódios de sibilância. Filhos de mães que fumaram menos de 10 cigarros durante a gestação tiveram um risco duas vezes maior de apresentar mais de seis episódios de sibilância [RR 2,08 (IC 1,47 – 2,92)].

Tabela 21 - Análise de regressão log-binomial (não ajustada) das características das crianças incluídas no estudo à época da consulta do segundo ano (seguimento), associadas à sibilância recorrente em lactentes.

Variáveis	RR Bruto 3- 6 episódios	RR Bruto > 6 episódios
Tabagismo Passivo		
Sim	1,33 (1,02 – 1,72)	2,02 (1,56 – 2,63)
Não	Ref.	Ref.
Cigarros/dia pela mãe		
Menos de 10	1,33 (0,92 – 1,91)	1,61 (1,07 – 2,42)
10 ou mais	1,24 (0,87 – 1,78)	2,22 (1,59 – 3,07)
Não fumou	Ref.	Ref.
Idade de início na creche (meses)		
6m ou menos	1,35 (0,99 – 1,87)	2,94 (2,20 – 3,94)
Mais de 6m	1,35 (1,09 – 1,66)	1,62 (1,26 - 2,09)
Não frequentar	Ref.	Ref.
Amamentação exclusiva (meses)		
Menos de 3m	1,15 (0,74 – 1,78)	0,99 (0,59 – 1,67)
3m ou mais	0,87 (0,56 – 1,34)	0,99 (0,59 – 1,65)
Não amamentou	Ref.	Ref.
Resfriados nos 3 primeiros meses		
Sim	1,41 (1,15 – 1,71)	2,33 (1,86 – 2,92)
Não	Ref.	Ref.

Pela tabela 21, observamos que tabagismo passivo, frequentar a creche em qualquer idade e apresentar resfriados nos primeiros três meses foram fatores de risco para sibilância recorrente, independentemente do número de episódios de sibilos.

Tabagismo passivo [RR 2,02 (IC 1,56-2,63)], consumo materno de 10 ou mais cigarros ao dia [2,22 (1,59-3,07)], iniciar na creche com seis meses ou menos [2,94 (2,20-3,94)] e apresentar resfriados nos três primeiros meses [2,33 (1,86-2,92)] foram os principais fatores de risco para apresentar mais de seis episódios de sibilos. Todos aumentando em duas vezes ou mais a chance de apresentar sibilância recorrente.

Tabela 22 - Análise de regressão log-binomial (não ajustada) dos antecedentes pessoais e familiares de alergia e da presença de alérgenos nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete) associados com a sibilância recorrente.

Variáveis	RR Bruto 3- 6 episódios	RR Bruto > 6 episódios
Diagnóstico de Rinite alérgica		
Sim	1,53 (1,24 – 1,89)	2,41 (1,92 – 3,02)
Não	Ref.	Ref.
Diagnóstico de dermatite atópica		
Sim	1,01 (0,71 – 1,43)	1,42 (1,01 – 1,99)
Não	Ref.	Ref.
Diagnóstico médico de alergia alimentar		
Sim	0,98 (0,63 – 1,51)	1,60 (1,08 -2,38)
Não	Ref.	Ref.
Rinite alérgica na família		
Sim	1,06 (0,74 – 1,36)	1,26 (0,99 – 1,59)
Não	Ref.	Ref.
Dermatite atópica na família		
Sim	1,00 (0,74 -1,36)	1,54 (1,15 – 2,08)
Não	Ref.	Ref.
Asma na família		
Sim	1,28 (0,99 -1,65)	1,60 (1,21 – 2,10)
Não	Ref.	Ref.
Mofo no domicílio		
Sim	0,93 (0,72 – 1,19)	1,33 (1,02 – 1,72)
Não	Ref.	Ref.
Carpete		
Sim	1,38 (0,99 – 1,89)	0,74 (0,44 – 1,22)
Não	Ref.	Ref.
Animal de estimação		
Sim	1,10 (0,90 – 1,33)	0,92 (0,72 – 1,15)
Não	Ref.	Ref.

Pela tabela 22, observamos que o diagnóstico de rinite alérgica no lactente foi o único fator de risco associado à sibilância recorrente independentemente do número de episódios de sibilos. Essa associação se mostrou mais forte em lactentes que apresentaram mais de seis episódios de sibilos [2,41 (1,92-3,02)].

O diagnóstico médico de dermatite atópica e de alergia alimentar também foram fatores de risco para os lactentes apresentarem mais de seis episódios de sibilos [1,42 (1,01-1,99) e 1,60 (1,08-2,38), respectivamente]. Assim como, dermatite atópica e asma na família e a presença de mofo nos domicílios.

4.4 Análise ajustada para sibilância recorrente (SR) e sibilância recorrente grave (mais de 6 episódios de sibilos)

Tabela 23 - Análise de regressão log-binomial (ajustada) de características maternas e classificação econômica das famílias associadas à sibilância recorrente em lactentes.

Variável	RR ajustado 3- 6 episódios	RR ajustado > 6 episódios
Escolaridade materna		
Mais de 12 anos	Ref.	Ref.
Menos de 12 anos	1,16 (0,86 – 1,56)	1,28 (0,91 – 1,82)
Situação conjugal materna		
Com companheiro	Ref.	Ref.
Sem companheiro	1,09 (0,83 – 1,44)	1,38 (1,03 – 1,86)
Classe Econômica ¶		
A	Ref.	Ref.
B	1,42 (0,74 – 2,69)	1,12 (0,56 – 2,23)
C	1,52 (0,78 – 2,94)	1,15 (0,56 – 2,35)
D/E	1,88 (0,92 – 3,84)	1,29 (0,59 – 2,83)

Pela análise da tabela 23, observamos que a mãe não ter companheiro foi o único fator de risco associado à sibilância recorrente grave neste modelo ajustado.

Tabela 24 - Análise de regressão log-binomial (ajustada) das características gestacionais e perinatais associadas à sibilância recorrente em lactentes.

Variáveis	RR ajustado 3- 6 episódios	RR ajustado > 6 episódios
Tabagismo na gestação (cigarros/dia na gestação)		
Menos de 10 cigarros	0,86 (0,55 – 1,31)	1,99 (1,41 – 2,81)
10 ou mais cigarros	1,00 (0,63 – 1,59)	1,80 (1,19 – 2,73)
Tipo de parto		
Normal	Ref.	Ref.
Cirurgico	0,94 (0,77 – 1,15)	0,91 (0,72 – 1,15)
Sexo		
Masculino	1,06 (0,86 -1,27)	1,31 (1,05 – 1,65)
Feminino	Ref.	Ref.
Cor		
Branca	0,65 (0,52 – 0,79)	0,76 (0,60 – 0,96)
Não branca	Ref.	Ref.
Baixo Peso		
Sim	0,91 (0,62 – 1,32)	1,20 (0,81 – 1,78)
Não	Ref.	Ref.
Prematuridade		
Sim	1,38 (1,05 – 1,81)	1,16 (0,83 – 1,62)
Não	Ref.	Ref.

A análise da tabela 24 mostra que a prematuridade foi o único de fator de risco para apresentar de três a seis episódios de sibilância. O tabagismo na gestação e o sexo masculino foram fatores de risco para apresentar mais de seis episódios de sibilos. Filhos de mães que fumaram menos de 10 cigarros ao dia durante a gestação tem quase duas vezes mais risco para sibilância recorrente grave [1,99 (1,41 – 2,81)]. A cor da pele referida pela mãe como branca foi fator de proteção para sibilância, independente do número de episódios de sibilos.

Tabela 25 - Análise de regressão log-binomial (ajustada) das características das crianças incluídas no estudo à época da consulta de seguimento, segundo ano de vida.

Variáveis	RR ajustado 3- 6 episódios	RR ajustado > 6 episódios
Tabagismo passivo (cigarros/dia pela mãe)		
Menos de 10 cigarros	1,35 (0,94 – 1,94)	1,71 (1,11 – 2,65)
10 ou mais cigarros	1,23 (0,86 – 1,78)	2,65 (1,84 – 3,81)
Não fumou	Ref.	Ref.
Idade de início na creche (meses)		
6m ou menos	1,24 (0,89 – 1,74)	2,90 (2,08 – 4,04)
Mais de 6m	1,35 (1,10 – 1,68)	1,72 (1,31 – 2,27)
Não frequentou	Ref.	Ref.
Amamentação exclusiva (meses)		
Menos de 3m	1,13 (0,72 – 1,77)	0,99 (0,56 – 1,73)
3m ou mais	1,35 (1,10 – 1,68)	1,14 (0,66 – 1,98)
Não amamentou	Ref.	Ref.
Resfriados nos 3 primeiros meses		
Sim	1,38 (1,05 -1,81)	2,37 (1,85 – 3,02)
Não	Ref.	Ref.

Iniciar na creche com mais de seis meses e apresentar resfriados nos três primeiros meses foram fatores de risco para apresentar de três a seis episódios de sibilos. Tabagismo passivo, frequentar a creche em qualquer idade e apresentar resfriados nos três primeiros de meses de vida foram fatores de risco para mais de seis episódios de sibilância. Para esta, observamos que as associações mais fortes foram com a exposição ao tabagismo passivo de mais de 10 cigarros/dia [2,65 (1,84 – 3,81)], entrar na creche com 6 meses ou menos [2,90 (2,08 – 4,04)] e apresentar resfriados nos três primeiros meses de vida [2,37 (1,85 – 3,02)].

Tabela 26 - Análise de regressão log-binomial (ajustada) dos antecedentes pessoais e familiares de alergia e da presença de alérgenos nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete) associados com a sibilância recorrente.

Variáveis	RR ajustado 3- 6 episódios	RR ajustado > 6 episódios
Diagnóstico de Rinite alérgica		
Sim	1,61 (1,29 -2,02)	2,09 (1,62 – 2,70)
Não	Ref.	Ref.
Diagnóstico de dermatite atópica		
Sim	0,99 (0,69 – 1,42)	1,11 (0,75 – 1,63)
Não	Ref.	Ref.
Diagnóstico médico de alergia alimentar		
Sim	0,99 (0,64 – 1,52)	1,20 (0,77 – 1,88)
Não	Ref.	Ref.
Rinite alérgica na família		
Sim	0,96 (0,78- 1,19)	0,92 (0,71 – 1,20)
Não	Ref.	Ref.
Dermatite atópica na família		
Sim	0,95 (0,68 – 1,43)	1,36 (0,98 – 1,88)
Não	Ref.	Ref.
Asma na família		
Sim	1,33 (1,03 – 1,72)	1,56 (1,17 – 2,08)
Não	Ref.	Ref.
Mofo no domicílio		
Sim	0,95 (0,74 – 1,21)	1,25 (0,96 – 1,64)
Não	Ref.	Ref.
Carpete		
Sim	1,48 (1,08 – 2,06)	0,69 (0,38 – 1,24)
Não	Ref.	Ref.
Animal de estimação		
Sim	1,09 (0,89 – 1,33)	0,97 (0,76 – 1,24)
Não	Ref.	Ref.

A tabela 26 mostra que o diagnóstico médico de rinite alérgica, asma na família e ter carpete no domicílio foram os fatores de risco observados para apresentar de três a seis episódios de sibilos; e o diagnóstico médico de rinite alérgica e ter asma na família foram fatores de risco para apresentar seis ou mais episódios de sibilos. Ter rinite alérgica aumentou este risco em mais de duas vezes [2,09 (1,62 – 2,70)].

As tabelas 27 e 28 correspondem à análise de regressão log-binomial ajustado com todas as variáveis de interesse no estudo que representa o modelo estatístico 5. Essa análise foi subdividida em parte I, referente à associação de

sibilância com características maternas, perinatais e gestacionais e características dos lactentes (tabela 27) e parte II, relativa à associação de sibilância com antecedentes pessoais e familiares de alergia e da presença de alérgenos no domicílio (tabela 28).

Tabela 27- Análise de regressão log-binomial (ajustada) das características maternas, perinatais e gestacionais e das características dos lactentes associados à sibilância recorrente.

Variáveis	RR ajustado 3 - 6 episódios	RR ajustado > 6 episódios
Escolaridade materna		
Mais de 12 anos	Ref.	Ref.
Menos de 12 anos	1,09 (0,77 – 1,53)	1,25 (0,84 – 1,90)
Situação conjugal materna		
Com companheiro	Ref.	Ref.
Sem companheiro	1,02 (0,74 – 1,41)	1,16(0,81 – 1,67)
Classe Econômica ¶		
A	Ref.	Ref.
B	1,46 (0,72 – 2,94)	1,16 (0,52 – 2,58)
C	1,55 (0,75 - 3,24)	1,19 (0,52 – 2,75)
D/E	1,88 (0,84 – 4,19)	1,43 (0,57 – 3,58)
Tabagismo na gestação		
Menos de 10 cig/dia	0,54 (0,29 - 0,98)	1,02 (0,56 – 1,84)
10 ou mais cig/dia	0,54 (0,26 – 1,14)	0,67 (0,31 - 1,47)
Não fumou	Ref	Ref.
Tipo de parto		
Normal	Ref.	Ref.
Cirúrgico	0,96 (0,76 – 1,22)	0,91 (0,68 – 1,20)
Sexo		
Masculino	1,02 (0,82 – 1,27)	1,29 (0,99 – 1,68)
Feminino	Ref.	Ref.
Cor		
Branca	0,68 (0,54 – 0,86)	0,86 (0,65 – 1,14)
Não branca	Ref.	Ref.
Baixo Peso		
Sim	0,89 (0,57 – 1,37)	1,46 (0,92 – 2,32)
Não	Ref.	Ref.
Prematuridade		
Sim	1,46 (1,07 – 2,01)	1,03 (0,70 -1,53)
Não	Ref.	Ref.
Tabagismo passivo		
Menos de 10 cig/dia	1,72 (1,08 -2,73)	1,64 (0,95 – 2,83)
10 ou mais cig/dia	2,04 (1,10 – 3,76)	2,89 (1,53 – 5,45)
Não fumou	Ref.	Ref.
Idade de início na creche (meses)		
6m ou menos	1,29 (0,75- 2,03)	2,43 (1,66 – 3,57)
Mais de 6m	1,31 (1,03 -1,67)	1,49 (1,11 – 2,00)
Não frequentou	Ref.	Ref.
Amamentação exclusiva (meses)		
Menos de 3m	1,23 (0,75- 2,03)	0,99 (0,54 – 1,81)
3m ou mais	0,96 (0,59 – 1,59)	1,22 (0,68 – 2,18)
Não amamentou	Ref.	Ref.
Resfriados nos 3 primeiros meses		
Sim	1,25 (0,99 – 1,57)	2,17 (1,66 – 2,83)
Não	Ref.	Ref.

Tabela 28 - Análise de regressão log-binomial (ajustada) dos antecedentes pessoais e familiares de alergia e da presença de alérgenos nos domicílios (mofo, animais de estimação e carpete) associados à sibilância recorrente.

Variáveis	RR ajustado 3 - 6 episódios	RR ajustado > 6 episódios
Diagnóstico de Rinite alérgica		
Sim	1,52 (1,19 – 1,95)	1,93 (1,45 – 2,57)
Não	Ref.	Ref.
Diagnóstico de dermatite atópica		
Sim	0,93 (0,62 – 1,41)	0,91 (0,58 – 1,43)
Não	Ref.	Ref.
Diagnóstico médico de alergia alimentar		
Sim	0,98 (0,61- 1,59)	1,31 (0,80 – 2,14)
Não	Ref.	Ref.
Rinite alérgica na família		
Sim	1,02 (0,81 – 1,29)	0,91 (0,68 – 1,21)
Não	Ref.	Ref.
Dermatite atópica na família		
Sim	0,97 (0,67 – 1,39)	1,49 (1,04 – 2,16)
Não	Ref.	Ref.
Asma na família		
Sim	1,31 (0,99 – 1,75)	1,50 (1,09 – 2,07)
Não	Ref.	Ref.
Mofo no domicílio		
Sim	0,88 (0,67 – 1,16)	1,17 (0,87 – 1,59)
Não	Ref.	Ref.
Carpete		
Sim	1,59 (1,11 – 2,29)	0,65 (0,34 – 1,24)
Não	Ref.	Ref.
Animal de estimação		
Sim	1,08 (0,86 – 1,34)	1,00 (0,77 – 1,30)
Não	Ref.	Ref.

Pela análise das tabelas 27 e 28 podemos observar que prematuridade, tabagismo passivo de 10 ou mais cigarros/dia [2,04 (1,10; 3,76)], início na creche após os seis meses, diagnóstico médico de rinite alérgica e ter carpete no domicílio foram fatores de risco para apresentar de três a seis episódios de sibilância. Cor branca foi fator e proteção contra sibilância recorrente não grave (três a seis episódios)

Tabagismo passivo maior que 10 cigarros/dia [2,89 (1,53; 5,45)], início na creche em qualquer idade, principalmente, principalmente até o sexto mês de vida, [2,43 (1,66; 3,57)], apresentar resfriados nos três primeiros meses [2,17 (1,66; 2,83)], ter asma e dermatite na família e diagnóstico de rinite alérgica foram fatores de risco para mais de seis episódios de sibilância.

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo brasileiro de coorte que avaliou a prevalência, a gravidade e os fatores de risco associados à sibilância recorrente em lactentes utilizando um questionário baseado no utilizado pelo Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (*EISL*).

Foram avaliados 3.167 lactentes menores de dois anos com diferentes características sociais e demográficas, visto que foram incluídos na coorte todos os nascimentos ocorridos na cidade de Ribeirão Preto no ano de 2010, tanto em hospitais públicos quanto privados. Optamos por adotar a definição de sibilância recorrente utilizada no *EISL* para o presente estudo, embora a média de idade dos lactentes aqui incluídos (18,6 meses) seja maior que a faixa etária estudada no *EISL* (12-15 meses). Tal decisão poderia ter causado aumento da prevalência de sibilância recorrente, pela extensão da faixa etária das crianças incluídas, assim como maior chance de erros de memória pelos responsáveis. Apesar disso, a prevalência de pelo menos um episódio de sibilância obtida no presente estudo (56,3%) é comparável a encontrada em estudos realizados em outras populações de cidades brasileiras.⁸ Estes mostraram uma variação de 43,2% a 63,3% em Recife e Porto Alegre, respectivamente. Por outro lado, Mallol *et al.*¹⁵, ao estudarem crianças menores de um ano com baixa condição socioeconômica no Chile, observaram que 80,3% delas apresentaram pelo menos um episódio de sibilos, a maior taxa descrita na literatura.

A prevalência de sibilância recorrente encontrada no presente estudo, de 20,1%, foi menor quando comparada à obtida em Porto Alegre (36,3%), a capital brasileira com maior prevalência de sibilos recorrentes.⁸ Porém, foi semelhante a outras cidades brasileiras, como Belém (21,9%) e Recife (25%), e mais elevada que a encontrada em outros países da América Latina, como na Venezuela (17,5%).

Os fatores de risco independentes para apresentar três a seis episódios de sibilância identificados no presente estudo foram: prematuridade, tabagismo passivo, frequentar creche, diagnóstico médico de rinite alérgica e presença de carpete no domicílio. Quanto à sibilância recorrente grave, além do tabagismo passivo e de frequentar creche, a ocorrência de resfriados nos três primeiros meses de vida, existência de asma e de dermatite atópica na família e diagnóstico de rinite alérgica no lactente foram identificados como fatores de risco independentes. Lactentes brancos apresentaram prevalência menor de sibilância recorrente (RR=0,68), porém

a raça branca não foi fator de proteção para sibilância grave. Não houve associação entre o tempo de aleitamento materno e sibilância recorrente.

O projeto inicial do estudo BRISA tinha como objetivo avaliar as crianças logo após completarem o primeiro ano de vida, seguindo os moldes do *EISL*, mas pelas dificuldades descritas na metodologia (impossibilidade de localização das mães por mudanças de endereço e telefone; não aceitação em participar da avaliação do seguimento, entre outras) o número de crianças que compareceram à entrevista de seguimento, logo após completarem 12 meses, foi bem inferior ao esperado pela equipe do estudo. Diante disso, foi estendida a idade para avaliação do seguimento das crianças da coorte do estudo BRISA para até os três anos. No entanto, para o presente estudo, foram excluídas 537 crianças que compareceram com idade entre 24 e 36 meses pelo risco do maior viés de memória e pelo fato de a idade poder influenciar na prevalência e nas características da sibilância recorrente.

As perdas ocorridas entre o nascimento e a avaliação do seguimento, visto que apenas 3.709 (49,46%) dos 7.498 pares mãe-filhos passíveis de reavaliação compareceram e o possível viés de memória constituem limitações do presente estudo. Apesar disso, a prevalência de sibilância recorrente encontrada no presente estudo é comparável a outros estudos com metodologia semelhante já publicados.⁸

No momento da avaliação do seguimento, 37,2% dos lactentes frequentavam creche ou escola e a maioria deles (61,4%) iniciou no primeiro ano de vida. No presente estudo, frequentar creche com até seis meses de vida e apresentar resfriados nos três primeiros meses aumentou em mais de duas vezes o risco para sibilância recorrente grave. O hábito de frequentar creche, principalmente em idades precoces, expõe as crianças ao maior risco de adquirir infecções. Sabe-se que as infecções virais são comuns nos primeiros anos de vida e também que os vírus respiratórios são os principais desencadeantes de quadros de sibilância em lactentes e pré-escolares.^{3,6,12} Em estudo prévio realizado em Ribeirão Preto,³⁷ os autores demonstraram que em menores de dois anos as infecções respiratórias virais e a história familiar de alergia foram significativa e independentemente associadas com sibilância.

Apesar de não ter sido investigada a etiologia dos quadros virais e quais desses evoluíram com sibilância, é importante destacar o papel da infecção pelo vírus sincicial respiratório como fator preditor de asma futura, já demonstrado na literatura.⁴¹ Resultados de estudo de coorte publicados recentemente destacam o papel da

sibilância pelo Rinovírus associada à sensibilização precoce à aeroalérgenos no risco de asma em adolescentes⁸².

Nestes casos, a instituição de medidas preventivas, como evitar frequentar a creche nos primeiros anos de vida poderia reduzir a ocorrência da sibilância e, conseqüentemente o risco de desenvolvimento de asma, principalmente em crianças com predisposição genética.

No presente estudo, na análise ajustada para as condições gestacionais e perinatais (modelo 2), os lactentes do sexo masculino apresentaram maior risco de desenvolver sibilância recorrente grave do que os do sexo feminino. Porém, na análise ajustada para todas as variáveis de interesse (modelo 5) esta associação deixou de ser significativa. A possível causa da associação entre o sexo masculino e sibilância ainda não está bem definida, porém tal fato tem sido verificado em grande parte dos estudos de prevalência. Além disso, sabe-se que esta associação pode ser invertida com o passar dos anos e na adolescência.^{21,31,32} Algumas hipóteses têm sido levantadas para justificar a maior ocorrência de sibilos em meninos, dentre essas, o menor calibre das vias aéreas, maior prevalência de sensibilização alérgica e conseqüentemente maior hiper-reatividade brônquica.^{33,34} Provavelmente, alertar as famílias de meninos que apresentam história pessoal e familiar de alergias, no sentido de evitar a exposição ao tabagismo passivo, postergar a entrada em creches, entre outras, pode ser uma medida eficaz.

A prevalência de tabagismo durante a gestação e tabagismo passivo foi de 11% e 12,8%, respectivamente. Ambos foram importantes fatores de risco para sibilância recorrente na análise ajustada para as condições gestacionais e perinatais (modelo 2) e para características das crianças incluídas à época da consulta de seguimento (modelo 3), respectivamente. Tabagismo na gestação não permaneceu como fator de risco na análise ajustada para todas as variáveis (modelo 5), enquanto que tabagismo passivo aumentou em mais de duas vezes o risco para sibilância recorrente em todos os modelos estatísticos ajustados.

Diversos estudos correlacionaram a exposição ao fumo com doenças respiratórias na criança, tanto durante a gestação,^{8,16,47,49} como após o nascimento.¹⁵ Ao contrário do encontrado no presente estudo, trabalho realizado em Porto Alegre utilizando a metodologia do *EISL* demonstrou associação entre a exposição intrauterina ao tabagismo e sibilância.⁸³

Dados da coorte de Tucson demonstraram associação entre a sibilância precoce transitória com redução da função pulmonar ao nascimento e com o tabagismo materno durante a gestação. Nesse mesmo grupo, as crianças apresentaram comprometimento da função pulmonar aos seis anos, quando comparadas ao grupo daquelas que nunca sibilaram, mas não apresentaram maior hiper-reatividade brônquica nem alteração da função pulmonar aos 11 anos.^{12,58} Esses autores sugeriram que a suscetibilidade para apresentar as crises de sibilos estava relacionada ao menor calibre das vias aéreas e a infecções respiratórias.^{12,49}

Metanálise recente⁸⁴ avaliou três estudos de coorte e quatro estudos transversais. Esta envolveu 8579 lactentes com sibilância recorrente e concluiu que o tabagismo na gestação pode aumentar o risco para sibilância recorrente na infância. No presente estudo, os lactentes não foram avaliados por meio de exame físico e nem foram submetidos a exames complementares. Portanto, não é possível sabermos objetivamente se há algum grau de comprometimento precoce da função pulmonar. Porém, é possível aventarmos a possibilidade de que existe associação de fatores contribuindo de forma sinérgica na ocorrência da sibilância recorrente precoce.

Observamos que o tabagismo passivo mostrou um efeito dose-resposta, pois o risco para sibilância recorrente foi maior quanto maior a quantidade de cigarros consumidos ao dia pela mãe. O tabagismo passivo de 10 ou mais cigarros ao dia foi fortemente associado à sibilância recorrente grave. Embora não tenhamos observado associação independente entre o tabagismo durante a gestação e a sibilância recorrente, o combate a este é uma importante medida de saúde pública e deve ser um esforço diário dos profissionais de saúde em busca da prevenção e do controle de sintomas respiratórios em crianças e adultos. Nos últimos anos, uma série de ações educativas, de comunicação e de atenção à saúde, associadas às medidas legislativas e econômicas, possibilitaram a prevenção da iniciação ao tabagismo, o estímulo à cessação de fumar e a redução importante da exposição ambiental à fumaça do tabaco.

No presente estudo, a prevalência de prematuridade foi de 14,3% e esta foi fator de risco para sibilância recorrente, mas não foi associada à sibilância recorrente grave. A associação entre prematuridade e sibilância persistente em lactentes e pré-escolares está bem documentada na literatura. Crianças prematuras apresentam vias aéreas menos calibrosas e defeitos na resposta imune que podem ser responsáveis pelas altas taxas de sintomas respiratórios, principalmente, nos primeiros anos de

vida.^{24,25,26} Sabe-se que, tanto prematuros com displasia bronco-pulmonar, quanto prematuros sem esta comorbidade apresentam função pulmonar reduzida e hiperreatividade brônquica com tosse e sibilância recorrentes.²⁷ Revisão recente demonstrou que mesmo o nascimento pré-termo tardio pode aumentar o risco de complicações respiratórias, dentre essas, a sibilância na infância.⁸⁵ Neste sentido, intervenções que possam prevenir o parto prematuro e, conseqüentemente, as complicações respiratórias associadas à prematuridade devem ser sempre motivadas. Dentre elas, destaca-se a realização de pré-natal adequado, estímulo ao parto normal e o uso de corticoides para gestações com risco de nascimento prematuro. Algumas medidas de suporte às crianças prematuras podem ser de grande importância na prevenção da morbidade respiratória, como nutrição adequada, visando bom ganho pondero-estatural, seguimento regular de puericultura e profilaxia contra a infecção pelo VSR, quando indicada.

A história familiar de asma é reconhecidamente um dos mais importantes determinantes de asma na infância, principal doença crônica que cursa com sibilância recorrente em crianças.^{2,65} A prevalência de asma em pais ou irmãos observada no presente estudo foi de 14,2% e esta foi identificada como fator de risco para sibilância recorrente grave. Esses dados são semelhantes aos encontrados na maioria dos centros participantes do *EISL*, tanto na América Latina como na Europa.⁸ Em Curitiba, lactentes cujos pais [1,34 (1,20-1,50)] e irmãos [1,45 (1,27-1,64)], isoladamente tinham história de asma apresentaram maior chance de crises de sibilos no primeiro ano do que aqueles que não apresentavam história familiar de asma.²¹ Outros estudos demonstraram que a asma materna é um importante fator de risco para o desenvolvimento de sibilância persistente e tosse no primeiro ano de vida.²³ A história de pais com asma foi considerado um dos critérios maiores para o desenvolvimento de asma em lactentes com sibilância recorrente.⁶⁵

No presente estudo, o diagnóstico médico de rinite alérgica também foi identificado como fator de risco para sibilância recorrente, principalmente para sibilância grave, aumentando em quase duas vezes o risco para sibilância nesses lactentes. Em uma coorte no Rio Grande do Sul, composta por crianças menores de 13 anos, foi demonstrada fortíssima associação entre rinite e sibilância recorrente atual, sendo o risco de sibilância recorrente 45 vezes maior nas crianças com diagnóstico de rinite alérgica.² Deve ser ressaltada a diferença entre a faixa etária do presente estudo e daquele realizado no Sul. Assim como a história familiar de asma,

vale destacar a importância deste fator como um dos critérios menores para o possível desenvolvimento de asma em lactentes com sibilância recorrente já documentada por estudos relevantes.⁶⁵

A publicação brasileira mais recente sobre o manejo de asma, baseada principalmente no estudo da *Global Initiative for Asthma (GINA)*, no *National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)* e em consensos britânicos e canadenses destaca o pouco conhecimento sobre a existência de limitação ao fluxo aéreo ao nascimento e da evolução da sibilância e hiperresponsividade brônquica no lactente. Porém, aponta que alguns fatores associados à sibilância recorrente podem indicar o desenvolvimento de asma na infância e na vida adulta. São eles: diagnóstico de eczema ou rinite alérgica nos 3 primeiros anos de vida, pai ou mãe com asma, sibilância sem doença viral e eosinofilia na ausência de parasitoses.⁸⁶

A associação entre rinite alérgica e sibilância em lactentes encontrada no presente estudo não foi demonstrada em outras publicações nacionais.^{21,74} A divergência nesses resultados pode estar relacionada à dificuldade no diagnóstico de rinite em crianças pequenas. Nesta fase, existem outras condições comuns, como os resfriados, que podem tanto dificultar o diagnóstico como superestimar os casos da mesma a depender de como foi feita a avaliação do lactente.

No presente estudo o diagnóstico de dermatite atópica não foi fator de risco para sibilância recorrente como já demonstrado por outros autores.⁶⁵ A prevalência de dermatite encontrada foi de 8,6%. Estudo recente demonstrou prevalência de DA semelhante em lactentes sibilantes recorrentes (16,8%) e em não sibilantes (16,6%) e não encontrou associação entre o diagnóstico de dermatite atópica e sibilância recorrente no primeiro ano de vida.²² No presente estudo, a prevalência de DA foi de 10,1% nos sibilantes recorrente e de 7,5% nos não sibilantes. A prevalência de dermatite atópica na família foi 11,5% e esta foi identificada como fator de risco independente para sibilância recorrente grave. Estudo holandês que também avaliou a prevalência e os fatores de risco associados à sibilância demonstrou que a história familiar de qualquer doença alérgica (asma, rinite e dermatite atópica) foi fator de risco independente para apresentar pelo menos um episódio de sibilância [1,48(1,08-2,03)] no primeiro ano de vida.⁸⁷ Porém, a história familiar de dermatite isoladamente não foi demonstrada como fator de risco para sibilância em outros estudos com metodologia semelhante.^{21,83}

No presente estudo, ter carpete no domicílio foi outro fator de risco ambiental identificado para a sibilância recorrente. A sibilância persistente foi associada à sensibilização a aeroalérgenos aos seis anos em outra coorte.³ Segundo *Holt et al*⁴⁴, os níveis de IgE específica para poeira doméstica aos dois anos e o número de infecções respiratórias graves até o segundo ano de vida estão associados ao risco de sibilância aos cinco anos em crianças que apresentam história familiar de atopia. Estudos avaliaram a influência do ambiente pré-natal e no desenvolvimento de sensibilização alérgica e os autores observaram associação entre altas concentrações de IL-8 no cordão umbilical e sibilância recorrente no primeiro ano de vida, sugerindo a existência de uma resposta antígeno-específica intrauterina.²⁴

Classe econômica, escolaridade e situação conjugal materna foram variáveis utilizadas na avaliação das condições socioeconômicas das famílias. Na análise não ajustada, baixos níveis de classe econômica (classe D/E), de escolaridade materna e a mãe não ter um companheiro foram associados à sibilância recorrente. Porém, no modelo ajustado com todas as variáveis, nenhuma dessas permaneceu como fator de risco. Dados do *EISL* mostraram que o nível universitário de escolaridade materna foi fator protetor para sibilância.⁸ A taxa de escolaridade superior encontrada no presente estudo foi de apenas 21,8%.

Ao avaliar uma coorte de lactentes de baixa renda no Chile, *Mallol et al.*¹⁵ demonstraram alta prevalência de sibilância recorrente e início precoce dos sintomas, antes dos três meses de vida. Esses autores sugeriram que as diferenças encontradas nas prevalências e características da sibilância entre países desenvolvidos e em desenvolvimento possam estar relacionadas à exposição precoce e sustentada a uma alta carga de fatores de risco ambientais, principalmente relacionados ao baixo nível socioeconômico. Em alguns casos, a mãe não ter companheiro pode, indiretamente, sugerir a falta de estrutura familiar que possibilite melhores condições financeiras e conseqüentemente melhores condições de moradia, alimentação e higiene. Quando as mães tornam-se responsáveis pela renda familiar, as crianças são levadas mais precocemente às creches e berçários, contribuindo para o maior número de infecções e conseqüentemente, sibilância recorrente.

No presente estudo, 70,3% dos lactentes eram brancos e esta condição foi identificada como fator de proteção para sibilância recorrente não grave (três a seis episódios), independentemente da situação socioeconômica, de fatores gestacionais, perinatais ou pós-natais, hereditários ou ambientais. A literatura é controversa nesse

assunto. O estudo de Mallol *et al.*⁸ apontou que em Fortaleza e em Curitiba a raça afro-americana foi fator de proteção para sibilância ocasional⁸ e em Recife e Belém esta mesma raça foi fator de risco para sibilância recorrente [RR=1,74(1,24-2,45) e RR=1,43(1,16-1,76), respectivamente]. No entanto, a maior parte dos lactentes dessas duas capitais era de descendência não branca, 54,6% em Recife e 62,8% em Belém. Neste mesmo estudo, na América Latina, a origem afro-americana foi fator de risco para sibilância recorrente e não foi associada com sibilância ocasional. A cor é uma característica intrínseca do indivíduo e no presente estudo foi referida pelos pais ou responsáveis. As divergências entre os estudos realizados podem ser atribuídas a diferentes definições de cor ou raça adotadas e ao entendimento do entrevistado em relação a esta característica.

O papel do aleitamento materno na prevenção da sibilância e de doenças alérgicas tem despertado bastante interesse na literatura. No presente estudo, não foi encontrada associação entre amamentação exclusiva e sibilância recorrente. A maioria dos centros participantes do *EISL*, tanto na América Latina quanto na Europa, apontam dados com tendência protetora do aleitamento por pelo menos três meses na ocorrência de sibilância no primeiro na de vida.⁸ Na Austrália, Oddy *et al.*¹⁸ demonstraram elevada associação de proteção do aleitamento materno exclusivo ou parcial na morbidade respiratória. A introdução de fórmula láctea ou amamentação antes dos seis meses de vida constituíram fatores de risco para admissões hospitalares, consultas médicas e doença sibilante (OR:1,6, IC95% 1,17-2,17).

Revisão recente destaca que a evidência de proteção do aleitamento materno no desenvolvimento de sibilância precoce possa estar mais relacionada ao seu papel preventivo contra as infecções do trato respiratório, principal gatilho de sibilância em lactentes, do que redução do risco de asma na infância⁸⁸ Limitações metodológicas importantes como causalidade reversa, viés de memória e falta de padronização nas definições de amamentação exclusiva e de doenças alérgicas podem influenciar nas diferenças publicadas até o momento. Por definição, a amamentação exclusiva é caracterizada pelo uso apenas de leite materno. Sabemos, porém, que é comum a oferta de outros alimentos como chás e até mesmo outros tipos de leite eventualmente ao recém-nascido. Assim, mesmo que tenham sido amamentadas até seis meses de vida, pela definição, algumas dessas crianças não poderiam ser classificadas como amamentadas exclusivamente por leite materno. Por outro lado, existem mães que podem omitir a oferta de outros alimentos

concomitantemente ao aleitamento e esta criança nunca ter sido amamentada exclusivamente ao seio. Esses fatos comprometem a confiabilidade das informações relacionadas à amamentação e dificultam conclusões e o entendimento da relação entre esta e os desfechos analisados.

A gravidade da sibilância pode ser avaliada não só pela recorrência deste sintoma, mas também pela necessidade de idas a serviços de emergência, uso de medicamentos como corticoides orais, inalatórios e broncodilatadores, associação com diagnóstico de pneumonia e internações por problemas respiratórios. Os principais fatores de risco para sibilância grave foram: tabagismo passivo de 10 ou mais cigarros/dia, frequentar a creche com 6 meses ou menos, resfriados nos três primeiros meses e diagnóstico médico de rinite alérgica.

No presente estudo foi demonstrada associação estatisticamente significativa entre sibilância recorrente e ida a serviços de emergência, pneumonia, internação por pneumonia e internação por bronquite/asma. Esses dados estão em conformidade com estudo brasileiro prévio que encontrou associação entre sibilância recorrente grave e pneumonias, internações por sibilância grave e idas à serviços de emergência ($p < 0,05$), na cidade de São Paulo.¹

Estudo publicado recentemente, com o objetivo de avaliar a prevalência e a gravidade da sibilância recorrente na América Latina, demonstrou que tabagismo durante a gestação, baixo nível socioeconômico, história familiar de asma, sexo masculino e frequentar a creche foram os mais importantes fatores de risco para a SR. Além disso, o diagnóstico e as internações por pneumonia foram significativamente mais frequentes nos lactentes com sibilância recorrente.²²

Existe a tendência de superestimação do diagnóstico de pneumonia que pode ser explicada pelas controvérsias e limitações no diagnóstico diferencial das doenças infecciosas pulmonares agudas, principalmente em lactentes. Essas dificuldades estão relacionadas à diversidade de agentes etiológicos, semelhança na apresentação e evolução clínica e nos achados radiológicos.

Uma observação relevante é o uso frequente de broncodilatadores inalatórios de curta duração e de corticoide oral no tratamento da doença sibilante em lactentes. No presente estudo, dentre os sibilantes recorrentes, 90,6% fizeram uso de B2 agonistas e 20,1% de corticoide oral. Os broncodilatadores inalatórios também foram utilizados em 80,9% dos lactentes com menos de 3 episódios de sibilos. Os benefícios desses medicamentos estão bem estabelecidos no tratamento das

exacerbações de asma em crianças e adultos,⁸⁶ porém sua utilização na bronquiolite viral aguda e na sibilância vírus induzida, principais causas de sibilos em lactentes, é bastante controversa, frente à inexistência de evidências de resposta clínica⁸⁹.

A prevalência de diagnóstico médico de asma na coorte foi de 3,8% e o diagnóstico de asma foi feito em 71 (11,1%) lactentes com sibilância recorrente. Das crianças com diagnóstico de asma, apenas um fez uso de corticoide inalatório, 27 (22,6%) fizeram uso de corticoide oral e 105 (88,2%) de broncodilatadores de curta duração. Esses dados mostram baixo percentual de lactentes identificados como possíveis asmáticos assim como já publicado por outros autores.¹

A asma é a doença respiratória crônica mais prevalente na infância, porém seu diagnóstico nos primeiros anos de vida enfrenta uma série de dificuldades⁸⁶, o que pode explicar os dados acima. É comum crianças asmáticas serem diagnosticadas como portadoras de “bronquite”, o que, conseqüentemente, leva ao subdiagnóstico de asma em populações de baixa idade. Observa-se na prática clínica que muitas famílias, culturalmente, tendem a não utilizar o termo “asma” por achar que esta é uma doença carregada de estigmas e mais grave quando comparada à “bronquite”. Mesmo não tendo esse diagnóstico, os lactentes com crises de sibilância são tratados com medicações para asma, visto que, o tratamento da sibilância episódica viral é sintomático e ainda é motivo de grandes discussões na literatura.

Em contrapartida, mesmo os 71 lactentes com sibilância recorrente grave que tiveram diagnóstico de asma não foram tratadas com medicações preconizadas para tratamento de manutenção. Desses, apenas 11,2% receberam algum tratamento específico: um deles recebeu corticoide inalatório e os outros sete receberam antileucotrienos.

A sibilância recorrente nos primeiros anos de vida é uma condição multifatorial e sua ocorrência pode ser influenciada por fatores intrínsecos como idade, sexo, raça e predisposição genética, e por fatores extrínsecos como as condições socioeconômicas, a exposição ao tabagismo passivo e às infecções respiratórias.

Além disso, é causa importante de busca a atendimentos de urgência e emergência e internações levando a gastos para os serviços públicos e convênios de saúde e prejuízos na qualidade de vida das crianças e de suas famílias. Pela sua recorrência e gravidade, é responsável pelo uso de medicações que não são isentas de efeitos colaterais, principalmente quando utilizadas de forma frequente e por tempo prolongado, como os corticoides orais.

Muitos esforços são necessários na busca de medidas preventivas e de aprimoramento no diagnóstico precoce da sibilância e da asma, pois a intensidade dos seus sintomas durante os primeiros anos de vida está fortemente relacionada ao seu prognóstico durante a infância e adolescência. Estratégias de saúde pública são necessárias para redução da prevalência, recorrência e instituição de métodos diagnósticos e terapêuticos precoces visando diminuição de sua morbidade na infância.

6 CONCLUSÕES

Crianças nascidas em Ribeirão Preto apresentam alta prevalência de sibilância recorrente nos dois primeiros anos de vida. Nessa fase precoce da vida, medidas ambientais visando a diminuição da exposição à fumaça do cigarro e a prevenção de infecções virais poderiam resultar na redução dos casos de sibilância recorrente grave nesta população.

Ações visando a identificação precoce de lactentes com crises recorrentes de sibilos e o encaminhamento para serviços especializados poderiam contribuir para a diminuição da morbidade associada a essa condição. Considerando os fatores de risco independentes identificados no presente estudo, sugere-se que esforços devem ser concentrados no grupo de lactentes com as seguintes características: não brancos, prematuros, portadores de rinite e filhos de pais com asma ou dermatite atópica.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DELA BIANCA, A. C. et al. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. **J Bras Pneumol.**, v.36, p.402-9, 2010.
2. PRIETSCH, S. O. M. et al. Fatores de risco para sibilância recorrente em menores de 13 anos no Sul do Brasil. **Rev Panam Salud Publica.**, v.20, n.5, p.331-7, 2006.
3. TAUSSIG, L. M. et al. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. **J Allergy Clin Immunol.**, v.111, n.4, p.661-675, 2003.
4. KOTANIEMI-SYRJÄNEN, A. et al. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in six-year follow-up. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.13, p.418-25, 2002.
5. AKINBAMI, L. J.; SCHOENDORF, K. C. Trends in childhood asthma prevalence, health care utilization, and mortality. **Pediatrics**, v.110, p.315-22, 2002.
6. RAKES, G. P. et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.159, p.785-90, 1999.
7. ROZOV, T., LOTUFO, J. P., MALOZZI, M. C. A síndrome do lactente com sibilância. In: Vilela MMS, Lotufo JP. **Alergia, imunologia e pneumologia**. Atheneu, 2004. p.111-21.
8. GARCIA-MARCOS, L. et al. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.21, p.878-888, 2010.
9. BUSSE, W. et al. Airway remodeling and Repair. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.160, p.1035-102, 1999.
10. ELPHICK, H. E. et al. When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis on breath sounds in infants. **Eur Respir J.**, v.16, p.593-7, 2000.
11. CHONG NETO, H. J.; ROSÁRIO, N. A. Wheezing in infancy: epidemiology, investigation and treatment. **J Pediatr.**, v.86, n.3, p.171-178, 2010.

12. MARTINEZ, F.D. et al. Asthma and wheezing in the first six year of life. **N Engl J Med.**, v.332, p.133-138, 1995.
13. KURUKULAARATCHY, R. J. et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. **Eur Respir J.**, v. 22, p.767-771, 2003.
14. MALLOL, J. et al. International Study of Wheezing in Infants: Questionnaire Validation. **Int Arch Allergy Immunol.**, v.144, p.44-50, 2007.
15. MALLOL, J. et al. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. **Allergol Immunopathol.**, v.33, p.257-63, 2005.
16. DEZATEUX, C. et al. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.159, p.403-10, 1999.
17. PEARCE N, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax.**, v.62, n.9, p.758-66, 2007.
18. ODDY, W. H. et al. Breastfeeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. **Arch Dis Child.**, v.88, p.224-8, 2003.
19. GUERRA, S. et al. Reduced Interferon γ Production and Soluble CD14 Levels in Early Life Predict Recurrent Wheezing by 1 Year of Age. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.169, p.70–76, 2004.
20. BENÍCIO, M. H, et al. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of São Paulo, Brazil. **Bull World Health Organ.**, v.82, n.7, p.:516-22, 2004.
21. CHONG, NETO H. J.; ROSÁRIO, N. A, Grupo *EISL* Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias em lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. **J Pediatr.**, v.84, n.6, p.495-502, 2008.

22. MALLOL, J. et al. Prevalence, Severity and treatment of recurrent wheezing during the first year of life: A cross-sectional study of 12405 Latin infants. **Allergy Asthma Immunol Res.**, v.8, n.1, p.22-31. 2016.
23. BELANGER, K. 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.**, v.158, p.195-202, 2003.
24. TADAKI, H. et al. Association of cord blood cytokine production with wheezy infants in the first year of life. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.20, p.227-233, 2009.
25. GOLD, D. R. et al. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.160, p.227-36, 1999.
26. ELDER, D. E. et al. Recurrent wheezing in very preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v.74, n.3, p.F165-71, 1996.
27. HJALMARSON, O.; SANDBERG, K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.165, p.83-87, 2002.
28. JONES, M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. **Paediatric Respiratory Reviews**, v.10, p.9-11, 2009.
29. RUSCONI, F. et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.175, p.16-21, 2007.
30. KESKI-NISULA, L. et al. Birth-related factors and doctor diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. **Allergy**, v.65, p.1116-1125, 2010.
31. BENN, C. S. et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. **J Allergy Clin Immunol.**, v.110, p.72-77, 2002.

32. VAN MERODE, T. et al. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.18, p.196-200, 2007.
33. FAGAN, J. K. et al. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v.86, p.177-84, 2001.
34. RHODES, H. L. et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. **J Allergy Clin Immunol.**, v.108, n.5, p.720-5, 2001.
35. LEMANSK, R. F. The childhood origins of asthma (COAST study). **Pediatr Allergy Immunol.**, v.13, p.38-43, 2002.
36. GERN, J.; BUSSE, W. W. The role of viral infections in the natural history of asthma. **J Allergy Clin Immunol.**, v.106, p.201-212, 2000.
37. CAMARA, A. A, et al. Risk factors for wheezing in a subtropical environment: Role of respiratory viruses and allergen sensitization. **J Allergy Clin Immunol.**, v.113, p.551-557, 2004.
38. HEYMANN, P. W, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. **J Allergy Clin Immunol.**, v.114, p.239-247, 2004.
39. ARRUDA, L. K. et al. Risk factors for wheezing in children: The role of respiratory viruses. **Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org.**, v.19, n.5, p.1-7, 2007.
40. JOHNSTON, S. L. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. **BMJ.**, v.310, p.1225-1229, 1995.
41. STEIN, R. T. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. **Lancet.**, v.354, p.541-5, 1999.
42. GREEN, R. M., et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: Case- control study. **BMJ.**, v.324, p.1-5, 2002.

43. KUSEL, M. M. H. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. **J Allergy Clin Immunol.**, v.119, n.5, p.1105-1110, 2007.
44. HOLT, P. G. et al. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: A prospective cohort study. **J Allergy Clin Immunol.**, v.125, n.3, p.653-659, 2010.
45. SILVA, J. M. et al. A prospective study of wheezing in Young children: The independent effects of cockroach exposure, breast-feeding and allergic sensitization. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.16, p.393-401, 2005.
46. PLATTS-MILLS T. A. E., RAKES, G.P., HEYMAN, P. W. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. **J Allergy Clin Immunol.**, p. 105, p.S503-8, 2000.
47. BARBER, K., MUSSIN, E., TAYLOR, D. K. Fetal exposure to involuntary maternal smoking and childhood respiratory disease. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v.76, p.427-30, 1996.
48. GILLILAND, F. D. et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.167, p.917-24, 2003.
49. STEIN, R. T. et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children`s Respiratory study. **Am J Epidemiol.**, v.149, n.11, p.1030-7, 1999.
50. PRIETSCH, S. O. M. et al. Fatores de risco para sibilância recorrente em menores de 13 anos no Sul do Brasil. **Rev Panam Salud Publica.**, v. 20, n.5, p.331-7, 2006.
51. PEAT, J. K., LI, J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. **J Allergy Clin Immunol.**, v.103, p.1-10, 1999.
52. SEARS, M. R, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. **Lancet.**, v.360, p.901-7, 2002.

53. MURARO, A. et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. **Pediatr Allergy Immunol.**, v.15, p.291-307, 2004.
54. VAN ODIJK, J. et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. **Allergy**, v.58, p.833-84, 2003.
55. CIVELEK, E. et al. Risk factors for current wheezing and its phenotypes among elementary school children. **Pediatric Pulmonology.**, v.46, p.166-174, 2011.
56. TAUSSIG, L. M. et al. The Tucson Children's Respiratory study. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic illness in children. **Am J Epidemiol.**, v.129, p.1219-31, 1989.
57. STEIN, A. D. et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. **Lancet.**, v.372, n.9643, p.1058–1064, 2008.
58. STEIN, R. T. et al. Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in children. **Thorax**, v.52, p.946-952, 1997.
59. HENDERSON, J. et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway hyperresponsiveness in mid-childhood. **Thorax**, v.63, p.974-80, 2008.
60. SPYCHER, B. D. et al. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. **Eur Respir J.**, v.31, p.974-81, 2008.
61. MORGAN, W. J. et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.172, p.1253-58, 2005.
62. O'BRIAN, A. L. et al. Recurrent severe exacerbations in early life and reduced lung function at school age. **J Allergy Clin Immunol.**, v.129, p.1162-64, 2012.

63. FREY, U. et al. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. **Eur Respir J.**, v.16, n.5, p.1016-22, 2000.
64. CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.11, p.157-162, 2011.
65. CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. **Am J Respir Crit Care Med.**, v.162, p.1403-1406, 2000.
66. GUILBERT T. W. et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for development of childhood asthma. **J Allergy Clin Immunol.**, v.114, p.1282-7, 2004.
67. CAUDRI D, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. **J Allergy Clin Immunol.**, v.124, p.903-910, 2009.
68. MOELLER A, et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. **J Allergy Clin Immunol.**, v.121, p.705-9, 2008.
69. BEIGELMAN A, et al. Effect of elevated exhaled nitric oxide levels on the risk of respiratory tract illness in preschool age children with moderate-to-severe intermittent wheezing. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v.103, p.108-13, 2009.
70. HUFFARKER M. F.; PHIPATANAKUL W. Utility of asthma predictive index in predicting childhood asthma and identifying disease-modifying interventions. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v.112, p.188-90, 2014.
71. FOUZAS, S.; BRAND, P. L. P. Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters? **Paediatric Respiratory Reviews.**, v.14, p.46-52, 2013.

72. DA SILVA, A. A et al. A protocol to identify non classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luis prenatal cohort (BRISA). **Reprod health**, v. 11, n.1, p.79, 2014.
73. IBGE. NOTA TÉCNICA ESTIMATIVAS DA POPULAÇÃO DOS MUNICÍPIOS BRASILEIROS COM DATA DE REFERÊNCIA EM 1º DE JULHO DE 2011. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/00000005570808132011085431530840.v2>, acessado em 25 de julho de 2016.
74. IBGE. Posição ocupada pelos 100 maiores municípios, em relação ao Produto Interno Bruto a preços correntes e participações percentuais relativa e acumulada, segundo os municípios e as respectivas Unidades da Federação 2011. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pibmunicipios/2011/default_xls.shtm, acessado em 25 de julho de 2016.
75. DATASUS. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2006/a01.def>. Acessado em 25 de julho de 2016.
76. PNUD. Disponível em www.undp.org/content/brazil/pt/home. Acessado em 25 de julho de 2016.
77. Disponível em <http://www.firjan.com.br/ifdm/consulta-ao-indice/ifdm-indice-firjan-de-desenvolvimento-municipal-resultado.htm?UF=SP&IdCidade=354340&Indicador=1&Ano=2009>. Acessado em 25 de julho de 2016.
78. ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – 2008. Critério de Classificação Econômica Brasil. Disponível em www.abep.org. Acessado em 25 de julho de 2016.
79. VIANNA, E. O. et al. Respiratory effects of tabaco smoking among young adults. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 336, n. 1, p. 44-49, 2008.

80. KRAMER, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bull World Health Organ**. 1987. v. 65, n.5, p.663-737, 1987.
81. BLIZZARD, L.; HOSMER, D. W. The log-multinomial regression model for nominal outcomes with more than two attributes. **Biometrical Journal**, v.49, n.6, p.889-902, 2007.
82. RUBNER, F. J. et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. **J Allergy Clin Immunol.**, May 10, 2016.
83. LIMA, J. A. B. et al. Prevalência e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida. **J Bras Pneumol.**, v.36, n.5, p.525-531, 2010.
84. DUAN, C. et al. Association between maternal smoking during pregnancy and recurrent wheezing in infancy: evidence from a meta-analysis. **Int J Clin Exp Med.**, v. 8, n.5, p.67755-6761, 2015.
85. PIKE, K. C.; LUCAS, J. S. A. Respiratory consequences of late preterm birth. **Paediatric Respiratory Reviews**, v.16, p.182-188, 2015.
86. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo de Asma. **J Bras Pneumol.**, v.38(supl.1), p.S1-46, 2012.
87. VISSER, C. A. N. et al. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. **Pediatric Pulmonology**, v.45, p.149-156, 2010.
88. MATHERSON M. C.; ALLEN K. J.; TANG M. L. K. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. **Clinical and Experimental Allergy**, v.42, p.827-851, 2012.
89. ZORC JJ, HALL CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. **Pediatrics** 125(2): 342-349, 2010.

ANEXOS

ANEXO 1 - Questionário do nascimento- Mãe e Rn

Identificação

Nome _____

Nome da mãe: _____

Número de Identificação: _____ (código de barra)

Data de nascimento: ___/___/___ Data da entrevista: ___/___/___

Endereço: _____

Endereço dos familiares: _____

Telefones de contato: residencial e comercial

Questões referentes às características maternas, condições da gestação e do nascimento:

1. Data do nascimento: ___/___/___

2. A sra. sabe ler e escrever? () Sim () Não () Não sabe

3. A sra. frequenta ou frequentou escola? () Sim () Não () Não sabe

4. A sra. ainda estuda? () Sim () Não () Não sabe () Não se aplica

5. Qual o último curso que sra. frequentou ou frequenta?

() Alfabetização de jovens e adultos

() Superior graduação completo – passe para

() Ensino fundamental ou 1º grau

próxima questão

() Ensino médio ou 2º grau

() Não se aplica

() Superior graduação incompleto – passe para

() Não sabe

próxima questão

6. Até que série a sra. frequentou ou frequenta ?

() Primeira

() Quinta

() Não se aplica

() Segunda

() Sexta

() Não sabe

() Terceira

() Sétima

() Quarta

() Oitava

7. Qual a situação conjugal atual da sra.?

() Casada

() Solteira

() Viúva

() União consensual (mora junto)

() Separada/desquitada/divorciada () Não sabe

8. A sra. fumou durante a gravidez? () Sim () Não () Não sabe () Não se aplica

9. A sra.fumou do 1º ao 3ºmês de gestação? () Sim () Não () Não sabe () Não se aplica

10.A sra.fumou do 4º ao 6ºmês de gestação? () Sim () Não () Não sabe () Não se aplica

11.A sra.fumou do 7º mês até o fim da gestação? () Sim () Não () Não sabe () Não se aplica

12.Quantos cigarros a sra. fumava por dia?_____ () Não sabe () Não se aplica

13.Qual o tipo de parto?

() Normal

() Forceps

() Não sabe

() Cesárea

() Vácuo extração

14- Qual o sexo do recém-nascido? () Masculino () Feminino

15- Peso de nascimento:_____

ANEXO 2 - Questionário do seguimento (1-2 anos de vida):

1. Data da entrevista: _____
2. Qual a cor da criança?

<input type="checkbox"/> Branca	<input type="checkbox"/> Amarelo/oriental
<input type="checkbox"/> Preta/negra	<input type="checkbox"/> Indígena
<input type="checkbox"/> Parda/mulata/cabocla/morena	<input type="checkbox"/> Não sabe
3. Vai à escolinha ou creche? Sim Não Não sabe
4. Se sim, desde que idade frequenta a escolinha ou creche? ____ meses
 Não se aplica Não sabe
5. Até que idade seu filho ficou em aleitamento materno exclusivo? (ler para a mãe: aleitamento materno exclusivo é só leite do peito, sem chá, água, outros leites, outras bebidas ou alimentos):
____ meses ____ dias Não se aplica Não sabe
6. Seu bebê teve chiado no peito, bronquiolite, bronquite ou sibilância alguma vez na vida? Sim
 Não Não sabe
7. Quantos episódios de chiado no peito (bronquite ou sibilância) ele já teve?
 Menos de 3 De 3 a 6 Mais de 6 Não se aplica Não sabe
8. A criança recebeu remédio por nebulização ou inalção tipo “bombinha”?
 Sim Não Não se aplica Não sabe
9. Se sim, qual? _____
10. A criança recebeu remédio na boca? Sim Não Não se aplica Não sabe
11. Se sim, qual? _____
12. Desde que a criança nasceu o chiado no peito (bronquite ou sibilância) foi tão intenso a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência (hospital, clínica ou posto de saúde)? Sim
 Não Não se aplica Não sabe
13. Algum médico já lhe disse alguma vez que seu bebê tem asma? Sim Não Não sabe
14. Algum médico já lhe disse alguma vez que seu bebê tem rinite alérgica?
 Sim Não Não sabe
15. Desde que seu bebê nasceu algum médico já diagnosticou dermatite atópica ou eczema (eczema; alergia de pele caracterizada por erupção na pele com coceira intensa, que vai e volta, em qualquer área do corpo, exceto ao redor dos olhos e nariz, e região da fralda)? Sim Não Não sabe
16. Seu bebê tem pai, mãe ou irmão/irmã com dermatite atópica ou eczema (eczema; alergia de pele caracterizada por erupção na pele com coceira intensa, que vai e volta, em qualquer área do corpo, exceto ao redor dos olhos e nariz, e região da fralda)? Sim Não Não sabe
17. Seu bebe tem pai, mãe ou irmão/irmã com asma? Sim Não Não sabe
18. Seu bebê tem pai, mãe ou irmão /irmã com alergia no nariz ou rinite alérgica?
 Sim Não Não sabe
19. Algum médico já lhe disse que o seu bebê tem alergia a alguma alimento?
 Sim Não Não sabe
20. A sra. tem o hábito de fumar ? Sim Não Não sabe Quantos cigarros/dia? _____

Anexo 3

Aprovação do Comitê de ética



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

www.hcrp.usp.br



Ribeirão Preto, 13 de novembro de 2009.

Ofício n°. 4116/2008
CEP/ SPC

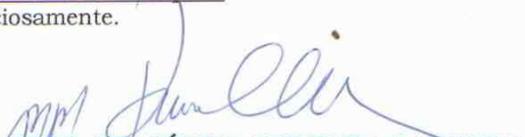
Prezados Professores,

O trabalho intitulado **“FATORES ETIOLÓGICOS DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO E CONSEQUÊNCIAS DOS FATORES PERINATAIS NA SAÚDE DA CRIANÇA: COORTES DE NASCIMENTOS EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 276ª Reunião Ordinária, realizada em 10/11/2008, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP n°. 11157/2008.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de harmonização de Boas Práticas Clínica (ICH-GCP), bem como a Resolução n° 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da Pesquisa.

Atenciosamente.


PROF. DR. SÉRGIO PERERIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROF. DR. MARCO ANTONIO BARBIERI
PROFª DRª HELOISA BETTIOL
Departamento de Puericultura e Pediatria.