

Avaliação dos Lactentes Sibilantes com Índice Preditivo Negativo para Asma modificado (IPAm) atendidos em ambulatório de alergia infantil em Ribeirão Preto-SP

**Autores: Pedro Henrique Vieira Camargo¹, Rosa Aparecida Ferreira e Parreira²
Colaboradores: Amanda Marques Almeida³, Gabriela Basso Pedro Cavalcante Costa⁴**

1,2,3,4Centro Universitário Barão de Mauá

[1pedrohvcamargo@gmail.com](mailto:pedrohvcamargo@gmail.com) (Medicina), [2rosa.ferreira@baraodemaua.br](mailto:rosa.ferreira@baraodemaua.br)

Resumo

Asma é clinicamente indefinida em lactentes, apresentando-se com episódios de sibilos. O Índice Preditivo para Asma (IPA) foi criado para diagnosticar futuros asmáticos. Contudo, o resultado negativo é confiável em determinar quem não evoluiu com esse achado. Avaliamos a progressão de pacientes IPA modificado negativo para asma, descrevemos os dados obtidos e comparamos o perfil dos pacientes com a literatura.

Introdução

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas. Possui história clínica de sintomas respiratórios, como: sibilância, dispneia, tosse e dor torácica constritiva que varia em tempo e intensidade. A limitação variável do fluxo aéreo expiratório está associada ao quadro e pode se tornar persistente (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2022). É a principal causadora de sibilância, evento que decorre do estreitamento das vias aéreas periféricas. A recorrência é comum na infância, principalmente quando aliada a processos infecciosos das vias aéreas, sendo que o desfecho habitual é a remissão do quadro. Entretanto, cerca de 50% dos lactentes e pré-escolares persistem sibilando após os 6 anos (SOUSA *et al.*, 2015). Os sintomas da asma, assim como episódios de sibilância, usualmente são precoces, nos primeiros meses de vida e tendem a melhorar, na maior parte das vezes, entre 6 a 13 anos (KOTHALAWALA *et al.*, 2020). Além de ser considerada a doença crônica mais comum da infância, a prevalência no Brasil é uma das maiores da América Latina e figura na 8ª posição em âmbito mundial (EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, 2021; RAMOS; MARTINS; CASTRO, 2021). Contudo, o *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactente* (EISL),

estudo multicêntrico realizado em diversos países latino-americanos, além de Espanha e Holanda, verificou que a prevalência de sibilância e diagnóstico médico de asma (no primeiro ano de vida) sofre enorme variação, respectivamente de 27,1% a 63,6% (MALLOL *et al.*, 2007), de 2,6% a 24,0% (CHONG-NETO *et al.*, 2018). A despeito da alta prevalência, o diagnóstico em pré-escolares persiste um desafio. Não existe definição de asma para este grupo etário, sintomas como tosse e sibilância são comuns em não-asmáticos nessa idade e exames complementares são de difícil realização. Portanto, o diagnóstico fica limitado à clínica e monitoramento rigoroso (CHONG-NETO *et al.*, 2018). Diante dessas dificuldades o Índice Preditivo para Asma é uma ferramenta que auxilia na identificação precoce de crianças de risco para evolução clínica de asma.

No ano de 2000, o Índice Preditivo para Asma (IPA) foi criado com intuito de prever o risco de evolução para asma em pré-escolares, usando dados do Tucson Children's Respiratory Study (LEE *et al.*, 2019). O índice passou por ligeiras modificações, sendo chamado de Índice Preditivo para Asma modificado (IPAm), este incluiu novos critérios que reforçam a acurácia do índice preditivo (CHONG-NETO; ROSÁRIO, 2009). A diferença reside na exclusão do critério "rinite alérgica", substituído por sensibilidade alérgica a pelo menos um aerolérgeno e/ou sensibilização alérgica a algum alimento.

Essa mudança teve o intuito de melhorar a objetividade do teste (HUFFAKER; PHIPATANAKUL, 2014). A versão modificada é constituída por 3 critérios maiores (asma em um dos pais, dermatite atópica na criança e sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno) e 3 menores (eosinofilia no sangue $\geq 4\%$, sensibilização alimentar ao amendoim, ovo ou leite de vaca e sibilância sem resfriado), conforme explícito na figura 1. Um critério maior ou dois menores na presença de maior que 3 episódios

Figura 1. Critérios do IPAm (esquerda) e IPA (direita)

A criança deve ter uma história de pelo menos 4 episódios de sibilância, tendo sido diagnosticado por médico em pelo menos 1 dos eventos

Critérios modificados ⁽¹³⁾

Principais

- História parental de asma
- DA diagnosticado por médico
- Sensibilidade alérgica a pelo menos 1 aeroalérgeno

Secundários

- Sensibilidade alérgica a leite, ovos e a amendoim
- Sibilos sem resfriado
- Eosinofilia > 4%

Critérios originais ⁽⁹⁾

Principais

- História parental de asma
- DA diagnosticado por médico

Secundários

- Rinite alérgica diagnosticada por médico
- Sibilos sem resfriado
- Eosinofilia > 4%

IPA positivo: 1 critério > ou 2 <=

Fonte: RIZZO, Maria Cândida (2008).

de sibilância em um ano caracterizam índice Preditivo para Asma positivo (KWONG; BACHARIER, 2019).

A utilização destes critérios auxilia os médicos a orientar os familiares da condição clínica desses lactentes, a orientar na requisição de exames, a introduzir tratamento quando indicado, e assim reduzindo custos de saúde (COLICINO *et al.*, 2019).

As diretrizes de 2018, de sibilância e asma no pré-escolar, postuladas pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) pontuam que os índices disponíveis para prever a evolução de sibilância na idade pré-escolar em asma, possuem valor clínico modesto (CHONG-NETO *et al.*, 2018). Quando positivo, em crianças com maior frequência de episódios de sibilância, 75% das crianças evoluem com asma entre 6 a 13 anos.

Em contrapartida, quando o resultado do teste é negativo, menos de 3% das crianças encontram o mesmo desfecho (CASTRO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010). Essa não é a única importância do índice negativo. As crianças que apresentam IPAm negativo têm 93 a 98 % de chances de não evoluírem com asma na idade de 6 a 13 anos, pois o IPAm detém alto índice preditivo negativo (CASTRO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2000; BAO *et al.*, 2017).

O risco de uma criança brasileira desenvolver asma na idade escolar é duas vezes menor com o teste negativo (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015).

Portanto, além do resultado do teste, é relevante conhecer as características demográficas da população de estudo, assim como os fatores de risco associados a essa população. Um estudo que comparou dois grupos, IPAm positivo e negativo, verificou que há diferença estatisticamente significativa entre a contagem sérica de eosinófilos, uso de corticoide inalatório e contagem total de IgE sérica, entre os dois grupos, sendo que o grupo de IPAm negativo

apresentou menores valores dos itens citados (ARIKOGLU, *et al.*, 2018).

Sabe-se também que atopia na infância, sexo masculino, tempo de aleitamento curto e exposição ao tabaco são fatores de risco para sibilância precoce transitória (ALVIM *et al.*, 2011; OWORA; ZHANG, 2021).

Objetivos

Analisar os prontuários de uma coorte de lactentes sibilantes em seguimento no ambulatório de alergia infantil da Santa Casa “Alexandre Frederico Pincerno Favaro”, que apresentaram o Índice Preditivo modificado negativo para Asma (IPAm).

Avaliar a probabilidade dessa coorte, com IPAm negativo, não evoluir com sibilância persistente na idade escolar.

Materiais e Métodos

Este trabalho é um estudo de coorte retrospectivo realizado a partir da revisão de dados de prontuários de pacientes lactentes sibilantes atendidos nos últimos 10 anos em ambulatório de alergia infantil da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. É importante ressaltar que, para atendimento dos pacientes neste ambulatório de alergia, há uma ficha própria padronizada e detalhada para todos os casos novos. E, reforçando a uniformidade das informações, todos os casos foram discutidos e acompanhados apenas por uma docente responsável.

Foram selecionados pacientes que apresentaram mais de 3 episódios de sibilância no primeiro ano de vida, com resposta ao uso de broncodilatadores para controle dos sintomas.

Os dados foram digitados em uma planilha do Excel com diversas variáveis, englobando: características clínicas, fatores desencadeantes, critérios maiores e menores para o cálculo do Índice Preditivo para Asma, resultados de exames e tratamentos utilizados.

A maioria das crianças apresentaram sibilos pela primeira vez nos primeiros 3 meses de vida, todas estão em acompanhamento e com a idade atual mínima de 3 anos. Foram selecionados 150 lactentes sibilantes em seguimento no ambulatório, mas devido a diagnóstico incorreto, ou por ausência no retorno para reavaliação ou checagem dos exames, foi necessário exclusão de pacientes do estudo. Alguns prontuários foram recolhidos, impossibilitando o levantamento de dados para inclusão no estudo. Foram incluídos na pesquisa, até o momento, 59 prontuários que apresentaram completude das informações, permitindo as análises pertinentes à investigação. O estudo terá continuidade em 2022 para inclusão de novos participantes e melhor avaliação das variáveis investigadas.

Para este estudo foram considerados lactentes sibilantes os bebês que iniciaram quadro de sibilância no primeiro ano de vida, que apresentaram >3 episódios no primeiro ano de vida (SILVA *et al.*, 2021).

Foram considerados pacientes com sibilância persistente as crianças que após os 3 anos de idade persistiram com crises de sibilância, pelo menos 3 vezes ao ano (sendo utilizados parâmetros clínicos) e que apresentavam resposta ao uso de medicamentos apropriados, como broncodilatadores nas crises e corticoide inalatório a longo prazo. Não foi utilizada espirometria pela idade das crianças e em alguns casos devido à pandemia.

Aspectos éticos

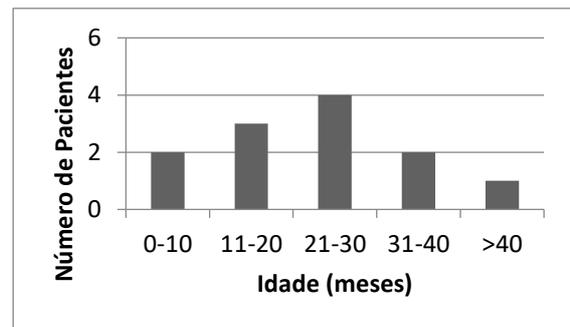
O responsável pelo ambulatório de especialidade "Alexandre Frederico Pincerno Favaro" em questão, vinculado ao curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, assinou o termo de consentimento para uso dos dados do ambulatório e, além disso, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, quando possível, foram aplicados aos pacientes cujos dados foram utilizados para análise neste estudo. Antes disso, o projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (número do Parecer: 4.795.345).

Resultados e Discussão

Foram analisados 59 pacientes, dos quais 34 foram classificados como IPA positivos, 16 ignorados e 12 negativos. Da totalidade, 64,41% se consideravam brancos, 5,08% pretos, 18,64% pardos e 11,86% não tinham dados no prontuário. Foi verificado que à 1ª consulta os 59 pacientes tinham em média 26 meses de idade (DP=2,5), melhor exposto na figura 2. No momento da coleta de dados a idade média foi de 6,55 anos (DP=2,43).

Para o grupo de crianças IPA negativo a média de idade à coleta foi de 7,12 anos (DP = 2,97) e 50% deles eram do sexo masculino. Na primeira consulta a idade média foi de 24 meses (DP = 16,86), sendo que o indivíduo mais jovem dessa categoria possuía um mês incompleto e o mais velho, 67 meses.

Figura 2. Distribuição dos Pacientes Quanto a Idade no Momento da Primeira Consulta

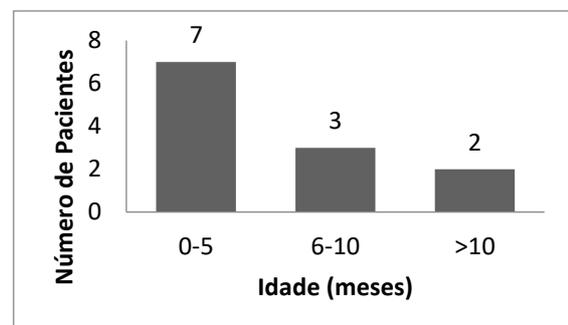


Fonte: autoria própria

Em relação à idade que os pacientes apresentaram o 1º episódio de sibilância, foi de 6,08 meses em média (DP = 7,06). Observar a figura 3 para melhor entendimento. A idade para o primeiro episódio de sibilância deste grupo variou de 1 a 23 meses de vida. Todos os 59 pacientes incluídos na pesquisa tinham diagnóstico de lactente sibilante (com mais de 3 episódios de sibilância no primeiro ano de vida com necessidade de uso de medicações broncodilatadoras).

Não existe ainda na literatura uma definição de asma para menores de 3 anos, sendo esse um dos motivos da dificuldade de diagnóstico para esta faixa etária, fazendo-se necessário o seguimento das manifestações clínicas para definição futura.

Figura 3. Distribuição dos Pacientes Quanto à Idade no Primeiro Episódio de Sibilância



Fonte: autoria própria

Dos 12 pacientes IPAm negativo, 3 participantes faziam parte do grupo de 3 a 6 anos incompletos, enquanto os 9 restantes possuíam mais de 6 anos. Os prontuários analisados revelaram que 4 pacientes foram diagnosticados como asmáticos, 6 remeteram o quadro de sibilância, e 2 não

puderam ser avaliados por falta de dados. Dos 4 indivíduos que foram diagnosticados com asma, 2 persistiram sibilando após os 6 anos, e 2 perderam seguimento no ambulatório. Notavelmente, os dois pacientes que persistiram sibilando apresentavam eosinofilia >4%, contra nenhum dos demais. Ainda, evidenciou-se em ambos IgE total >50, em contrapartida apenas 1 indivíduo dos demais teve esse achado.

Os pais/cuidadores relataram, em 41,67% das 12 crianças, episódios de sibilância sem resfriado no 1^a ano de vida. Infelizmente, dois pais não recordaram a frequência, portanto, contabilizamos apenas 10 crianças. Dessas, três manifestaram >3 episódios.

Comparando as características demográficas do nosso grupo de pacientes com o do estudo de Arikoglu *et al.* (2018), observamos que 50% dos indivíduos eram do sexo masculino, contra 62,7% da literatura. O valor que encontramos faz parte da tendência natural da distribuição dos sexos em uma população. O estudo que comparamos, também não viu diferença estatística entre o grupo IPA negativo e positivo em relação ao sexo. Em relação à alergia alimentar, vimos que está presente em 8,33% da nossa amostra, sendo que não havia informação de um paciente. Em concordância com a literatura, nenhum dos indivíduos IPAm negativo tinha diagnóstico de dermatite atópica. As características demográficas do nosso estudo estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1 - Características Demográficas

	IPAm negativo (n=12)	%
Gênero masculino	6	50,00%
Fumo passivo	1	8,33%
Amamentação >4 meses	8	66,66%
Alergia alimentar	1*	8,33%
Dermatite atópica	0	0,00%
Eosinofilia >4% (contagem sérica)	2*	16,67%
Uso de corticoide inalatório	12	100,00%
Uso de antileucotrieno	5	41,67%
IgE total <100 (contagem sérica)	9*	75,00%

*: amostra com um indivíduo ignorado

Fonte: autoria própria

Uso de medicações para controle dos sintomas de sibilância

O uso de corticóide inalatório (CI) já está bem estabelecido no tratamento para asma, com melhora dos sintomas, inflamação e função pulmonar. Contudo, é difícil delimitar os

verdadeiros asmáticos em lactentes sibilantes, sendo a terapia com corticoide inalado uma opção para esses pacientes para melhora dos sintomas, reduzindo a inflamação. A terapia diária com CI se mostrou benéfica em reduzir sintomas em crianças de alto risco com sibilância frequente, inclusive a National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 recomenda o tratamento em menores de 5 anos (ALVIM *et al.*, 2011; ZEIGER *et al.*, 2011)

Foi possível avaliar os indivíduos quanto ao uso de medicações de controle da sibilância durante o acompanhamento no ambulatório, uma vez que estas estão anotadas em prontuário médico. Os dados revelaram que no início do tratamento um número maior de crianças fez uso das diversas classes medicamentosas, e na última consulta houve uma redução na necessidade de uso dessas medicações para controle dos sintomas. Os dados estão expostos na tabela 2.

Tabela 2 - Descrição das Medicações em Uso no Grupo IPAm Negativo no Tempo 1 e 2

Medicação	T1	T2
Broncodilatador	9	5
Antileucotrieno	4	1
Corticoide Inalatório	9	5

T1 – Número de pacientes no início do tratamento

T2 – Número de pacientes na última consulta

Fonte: autoria própria

Prosseguindo, em nossa amostra, todos utilizavam CI, em contraste com estudo de Arikoglu *et al.* (2018), no qual 13,7% estavam em uso. Ainda sobre tratamento, dos nossos pacientes 41,67% utilizavam antileucotrieno (ALT), contra 29,4% da literatura. Os ALT não são capazes de alterar proporção de dias livres de sintoma e necessidade de utilização de corticoide oral, mas são redutores de indicadores de gravidade de doença. Esse efeito ocorre primariamente nos pacientes IPA positivo (CHONG-NETO *et al.*, 2011). É possível que somente um indivíduo tenha terminado usando ALT, pois IPA negativo remetem mais frequentemente o quadro, mas também porque talvez não tenha havido melhora dos sintomas.

Fatores de Risco e Proteção

Como citado anteriormente, contagem sérica de eosinófilos, uso de CI e níveis de IgE sérica total possuem associação com IPAm. Além disso, já existem fatores de risco relacionados à sibilância descritos na literatura, são eles: exposição ao tabaco e sexo masculino. Aleitamento materno por períodos prolongados é fator protetor para sibilância precoce transitória, mas não para outros tipos mais tardios. Asma no pai e na mãe também são fatores de risco, mas indivíduos IPA negativos não apresentam esse critério (OWORA;

ZHANG, 2021). Não foi possível comparar a contagem sérica de eosinófilos, pois nossos valores são relativos (em porcentagem), enquanto a referência utiliza valores absolutos. Ainda, para fumo passivo e aleitamento materno, não existe dados na literatura especificamente para IPAm negativo. Encontramos média de IgE sérica total de 61,84 UI/ml, em paralelo com o artigo de Arikoglu *et al.* (2018), que obteve resultado médio de 68,0 UI/ml.

Conclusão

Artigos que abordam IPA negativo são escassos, embora seja uma ótima ferramenta para prever a progressão sem a doença, devido seu alto valor preditivo negativo. Avaliamos a evolução para sibilância persistente dos pacientes com o IPAm negativo, sendo que apenas 16,66% da amostra permaneceu sibilando. Comparamos com a literatura, evidenciamos algumas semelhanças em relação a alergia alimentar, dermatite atópica e valor médio de IgE total. Verificamos diferenças em relação ao uso de broncodilatadores e antileucotrienos. Considerando a dificuldade diagnóstica de asma em lactentes, esse instrumento revela sua importância, com a esperança de ser validado rotineiramente na prática clínica, se corroborado sua eficácia. Apesar da pandemia de Covid-19 e os obstáculos inerentes a esta, foram apresentados os resultados parciais da pesquisa, obtidos durante o ano de 2021. O estudo será continuado no ano subsequente, com o intuito de aumentar sua amostra.

Agradecimentos

À equipe relacionada a este trabalho: professoras Lucila Costa Zini Angelotti e Jorgete Maria e Silva, que nos orientaram solícitamente, prezando por reuniões elucidativas e enriquecedoras.

À minha orientadora, Rosa Aparecida Ferreira e Parreira, que me auxiliou com dedicação e paciência.

Às minhas colegas, Amanda Marques Almeida e Gabriela Basso Pedro Cavalcante, que estiveram presentes nessa jornada.

Referências

ALBUQUERQUE, L. *et al.* Role of the asthma predictive index (API) in assessing the development of asthma among Brazilian children. **World Allergy Organ J**, [s. l.], v. 8, p. A61-A61, 2015 Apr. 8. Supl. 1. Disponível em: <https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1939-4551-8-S1-A61>. Acesso em: 16 jan. 2022.

ALVIM, C. G. *et al.* Corticoide oral e inalatório para tratamento de sibilância no primeiro ano de vida. **J Pediatr**, Rio J, v. 87, n. 4, p. 314-318, ago.

2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/BMZsTTn54vVPvBYHZ6D9mNj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 jan. 2022.

ARIKOGLU, T. *et al.* Asthma predictive index in relation to respiratory mechanics by impulse oscillometry in recurrent wheezers. **Allergol Immunopathol**, Madr, v. 46, n. 2, p. 190-195, 2018 Jan. 10. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-linkresolver-asthma-predictive-index-in-relation-S030105461730188X>. Acesso em: 8 mai. 2022.

BAO, Y. *et al.* Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a systematic review and meta-analysis. **Curr Allergy And Asthma Rep**, [s. l.], v. 17, n. 85, p. 1-10, 2017 Nov 18. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=29151195&lang=pt-br&site=ehost-live>. Acesso em: 11 mai. 2022.

CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. **J Allergy Clin Immunol**, Santiago, v. 126, n. 2, p. 212-216, 2010 Aug. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)01034-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)01034-1/fulltext). Acesso em: 8 mai. 2022.

CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A. *et al.* A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. **Am J Respir Crit Care Med**, Tucson, v. 162, n. 4, p. 1403-1406, 2000 Oct. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.162.4.9912111?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 8 mai. 2022.

CHONG-NETO, H. J. *et al.* Fármacos para asma na sibilância recorrente em lactentes: “primum non nocere”? **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 263-264, nov/dez. 2011. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/revistas/vol346/V34N6-carta.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2022.

CHONG-NETO, H. J. *et al.* Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. **Arq Asma Alerg Immunol**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 163-208, abr/jun. 2018. Disponível em: http://aaai-sbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=868. Acesso em: 8 mai. 2022.

CHONG-NETO, H. J.; ROSÁRIO, N. A. Sibilância no lactente: epidemiologia, investigação e tratamento. **J Pediatr**, Rio J, v. 86, n. 3, p. 171-178, jun. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/HqFQPpx3mSDvzCKTNGVvLVs/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 8 mai. 2022.

COLICINO, S. *et al.* Validation of childhood asthma predictive tools: a systematic review. **Clin Exp Allergy**, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 410-418, 2019 Feb. 7.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**: 2022 update. [s. l.], 2022. 225 p. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2022.

EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. **Global Atlas of Asthma**: 2nd edition. [s. l.], 2021. 356 p. Disponível em: <https://eaaci.org/documents/focusmeetings/ISAF2021/AsthmaAtlas%20II%20v1.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2022.

HUFFAKER, M. F.; PHIPATANAKUL W. Utility of the Asthma Predictive Index in predicting childhood asthma and identifying disease: modifying interventions. **Ann Allergy Asthma Immunol**, [s. l.], v. 112, n. 3, p. 188-190, 2013 Dec. 15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019987/>. Acesso em: 8 mai. 2022.

KOTHALAWALA, D. M. *et al.* Prediction models for childhood asthma: a systematic review. **Pediatr Allergy Immunol**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 616-627, 2020 Apr. 13. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.13247>. Acesso em: 10 jan. 2022.

KWONG, C. G.; BACHARIER, L. B. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 148-153, 2019 Apr. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6395501/>. Acesso em: 8 mai. 2022.

LEE, D. H. *et al.* Asthma predictive index as a useful diagnostic tool in preschool children: a cross-sectional study in Korea. **Clin Exp Pediatr**, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 104-109, 2019 Nov. 8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073380/>. Acesso em: 8 mai. 2022.

MALLOL, J. *et al.* The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. **Int Arch Allergy Immunol**, [s. l.], v. 144, n. 1, p. 44-50, 2007 May 14. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=17505136&lang=pt-br&site=ehost-live>. Acesso em: 11 mai. 2022.

MEDEIROS, D. *et al.* Prevalência de sibilância e fatores de risco associados em crianças no primeiro ano de vida, residentes no Município de Recife, Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 8, p. 1551-1559, ago. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/BSq63mwbSNGmyyQR5ZGTf3j/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 jan. 2022.

OWORA, A. H.; ZHANG, Y. Childhood wheeze trajectory-specific risk factors: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Allergy Immunol**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 34-50, 2020 Sep. 24. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=147890702&lang=pt-br&site=ehost-live>. Acesso em: 11 mai. 2022.

RAMOS, B. G.; MARTINS, T. B. D.; CASTRO, M. E. P. C. D. Prevalência da asma nas regiões do Brasil: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal Of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 3, p. 11341-11359, 2021 May/Jun. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/30260/pdf>. Acesso em: 04 jan. 2022.

RIZZO, M. C. Asma: da infância à adolescência. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 78, n. 2, p. 93-102, 2008. Supl. 2. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/755>. Acesso em: 8 mai. 2022.

SILVA, A. G. M. *et al.* Associação entre sibilância e antropometria: um estudo com lactentes beneficiários do programa Bolsa Família. **Disciplinarum Scientia**, [s. l.], v. 22 n. 1, p. 89-100, 2021. (Série Ciências da Saúde). Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/3630>. Acesso em: 12 fev. 2022.

SILVA, J. M.; FERRIANI, V. P. L. **Fatores de risco associados a persistência de chiado em crianças pré-escolares: um estudo prospectivo**. 2003. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

SOUSA, R. B. *et al.* Fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes: estudo caso-controle. **Rev Saúde Pública**, Recife, v. 50, n. 15, p. 1-8, 3 mai. 2016. Disponível em: <http://www.rsp.fsp.usp.br/artigo/fatores-de-risco-para-sibilancia-recorrente-em-lactentes-estudo-caso-controle/>. Acesso em: 8 mai. 2022.

ZEIGER, R. S. *et al.* Daily or Intermittent Budesonide in Preschool Children with Recurrent Wheezing. **N Engl J Med**, San Diego, v. 365, n. 21, p. 1990-2001, 2011 Nov. 24. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1104647?articleTools=true>. Acesso em: 12 jan. 2022.