

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

Autores: Mirela Bevillacqua Martins¹, Rosa Aparecida Ferreira e Parreira²

Colaboradores: Pedro Henrique Vieira Camargo¹, Raquel Fakhouri¹

^{1,2}Centro Universitário Barão de Mauá

¹*mirelamartins11@gmail.com (Medicina)*, ²*rosa.ferreira@baraodemaua.br*

Resumo

Episódios de sibilância são bastante frequentes na infância, principalmente nos dois primeiros anos de vida, e vários fatores podem contribuir para persistência ou não dessas manifestações. O presente estudo utiliza o Índice Preditivo para Asma modificado (IPAm), para avaliar uma coorte de lactentes sibilantes quanto a evolução das crises de sibilância nas idades de pré escolares e escolares.

Introdução

A asma é descrita como uma obstrução reversível de fluxo expiratório mediado por uma inflamação crônica de vias aéreas periféricas, causando o estreitamento desta. Com o início da doença, o paciente pode progredir com tosse, dispneia, sibilos e sensação de aperto no peito, podendo permanecer completamente assintomáticos entre os intervalos das crises, ou podem apresentar os sintomas citados como residuais e contínuos, sendo assim, a limitação do fluxo aéreo está associada ao quadro e pode se tornar persistente (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2022). É mais comum na infância, tendo em sua maioria das vezes como gatilho uma infecção viral, evoluindo, em sua maioria dos casos com remissão do sibilo entre 6-13 anos (KOTHALAWALA *et al.*, 2020). De acordo com a European Academy Of Allergy and Clinical Immunology (2021), o Brasil se enquadra em 8º lugar no ranking de países com maior prevalência de asma no mundo, mesmo com índices altíssimos, a variação dos valores sobre o aparecimento da doença é bem notório, uma vez que está presente em 2,6% a 24,0% (CHONG-NETO *et al.*, 2018). Porém, mesmo com pesquisas e investimentos, o diagnóstico de asma para pré-escolares necessita de acompanhamento clínico rigoroso (CHONG-NETO *et al.*, 2018). O Índice Preditivo para Asma foi criado em 2000 e baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais para identificar lactentes sibilantes com maior risco de

evolução para sibilância persistente na idade pré-escolar e escolar (TAUSSIG *et al.*, 2003).

Estes critérios sofreram modificações por Chong-Neto (2009), passando a se chamar Índice Preditivo para Asma Modificado (IPAm), substituindo o critério “rinite alérgica” por sensibilização alérgica a um alimento. Foi acrescentado como critério maior sensibilização aeroalérgeno (CHONG NETO, 2009).

A nova versão é formada por 3 critérios maiores, sendo estes: asma em um dos pais, dermatite atópica na criança e sensibilização a pelo menos um aeroalérgeno, e 3 critérios menores: eosinofilia no sangue $\geq 4\%$, sensibilização alimentar ao amendoim, ovo ou leite de vaca e sibilância sem resfriado (Figura 1). Define-se como IPAm positivo a presença de um critério maior ou dois menores em pacientes com três episódios de sibilância no intervalo de um ano (KWONG; BACHARIER, 2019).

Quando o IPAm for negativo, 93 a 98% das crianças têm a chance de não evoluírem com a asma entre 4 a 6 anos (BAO *et al.*, 2017, (CASTRO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010). O risco de uma criança brasileira desenvolver asma na idade escolar é duas vezes menor com o IPAm negativo (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015).

É importante ressaltar que outros fatores corroboram para sibilância precoce transitória, como a atopia na infância, pais com asma, sexo masculino, tempo de aleitamento materno curto e exposição ao tabaco (ALVIM *et al.*, 2011; OWORA; ZHANG, 2021). Em um estudo anterior, foi descrito que é relevante conhecer as características demográficas da população de estudo, assim como os fatores de risco associados a essa população. Um estudo que comparou os 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, sendo que o grupo de IPAm negativo mostrou menores valores dos itens citados (ARIKOGLU, *et al.*, 2018).

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

Critérios modificados	Critérios originais
<p>Principais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História parental de asma; • DA diagnosticada; • Sensibilidade alérgica a pelo menos 1 aeroalérgeno; <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade alérgica a amendoim, ovos e leite; • Sibilos sem resfriado; • Eosinofilia > 4%; 	<p>Principais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História parental de asma; • DA diagnosticada; <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rinite alérgica diagnosticada; • Sibilos sem resfriado; • Eosinofilia > 4%;
<p>*IPA positivo: 1 critério maior ou 2 menores presentes</p>	<p>*Criança com história de 3 ou mais episódios de sibilância, tendo sido diagnosticado em pelo menos 1 ano de intervalo dos eventos.</p>

Fonte: TAUSSIG *et al.*, 2003; CHONG NETO, 2009

Objetivos

Objetivo principal:

Avaliar lactentes sibilantes com IPAm negativo quanto a evolução dos sintomas de sibilância na idade pré-escolar e escolar e fatores correlacionados.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma coorte de lactentes sibilantes atendidos em ambulatório de alergia infantil nos últimos 11 anos.

Foram selecionados 150 lactentes sibilantes atendidos nesse período, sendo possível a análise de 77 prontuários que preenchiam todos os critérios de inclusão.

Como critério de inclusão foram selecionados pacientes que apresentaram 3 ou mais episódios de sibilância no primeiro ano de vida (SILVA *et al.*, 2021); e que ainda estejam em acompanhamento no ambulatório por no mínimo 3 anos.

Para o diagnóstico foram utilizados parâmetros clínicos, resposta aos broncodiladores nas crises e corticoide inalatório a longo prazo.

Não foram realizadas espirometria pela baixa idade das crianças e dificuldade na execução.

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

É importante ressaltar que, foi utilizado o mesmo protocolo de atendimento para todos os casos novos para a uniformidade das informações, sendo discutidos e acompanhados por uma única docente responsável neste período.

Para análise estatística foram utilizados: o teste exato de Fisher. Os valores de significância adotado para o estudo foi de 5%, e os cálculos foram feitos com auxílio de software SAS 9.4.

Aspectos éticos

O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (número do Parecer: 4.795.345).

O responsável pelo ambulatório de especialidades assinou o termo de consentimento para uso dos dados do ambulatório e, além disso, o Termo de Consentimento Livre Esclarecido e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, foram aplicados aos pacientes cujos dados foram utilizados para análise neste estudo.

Resultados e Discussão

Foram analisados 77 pacientes, dos quais 38 (49,4%) foram classificados como IPA positivos, 11 (14,3%) negativos e 28 (36,3%) ignorados. Da totalidade, 35,42% se consideravam brancos, 2,31% pretos, 10,78% pardos e 11,55% não tinham dados no prontuário. Foi verificado que na primeira consulta os 77 pacientes tinham em média 26 meses de idade (figura 2). Na data da coleta dos dados, 42,34% das crianças apresentavam idade superior a 60 meses.

O primeiro episódio de sibilância ocorreu entre 0 a 3 meses de vida (40,25%) dos lactentes. Estes dados conferem com a literatura onde 40% dos pacientes desenvolvem o quadro até o primeiro ano de idade (ARIKOGLU *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que mesmo sendo IPAm negativo, os lactentes necessitaram de medicamentos a longo prazo (corticóides inalatórios e broncodiladores) para controle dos sintomas.

Ainda não há parâmetros para a definição do diagnóstico de asma para menores de 3 anos descritos na literatura, sendo assim, consolidando a dificuldade do diagnóstico e necessitando o acompanhamento a longo prazo dos mesmos para avaliação das manifestações clínicas.

Dos 11 pacientes IPAm negativo, 10 crianças nasceram até 2016 e apenas 1 a partir de 2017. De acordo com os prontuários analisados, 3 pacientes evoluíram com remissão dos sintomas e 8 (72,7%) evoluíram com persistência da sibilância na idade escolar. Dados similares foram relatados na Revista de Saúde Pública segundo Sousa *et al.* (2016).

Apenas 2 pacientes (25%) que evoluíram para asma tiveram níveis de IgE total positivo.

Comparando as características do nosso grupo de pacientes com o do estudo de Arikoglu *et al.* (2018), observamos que 45,45% dos indivíduos eram do sexo masculino, contra 62% da literatura. O estudo também não encontrou diferenças significativas em relação aos resultados no IPA positivo.

Em relação à alergia alimentar, a coleta de dados foi prejudicada, sendo assim, apenas um paciente pode ser avaliado e este apresentava RAST positivo para alimentos e diagnóstico de asma.

As características do grupo em estudo estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1- Características do grupo

Características	IPAm negativo (n=11)	%
Gênero masculino	5	45,45
Fumo passivo	1*	9,09
Amamentação > 4 meses	10*	90,90
Alergia alimentar	1**	9,09
IgE total < 100 (contagem sérica)	8*	72,72

* amostra com 1 paciente ignorado.

**amostra com 10 pacientes ignorados.

Fonte: autoria própria

É importante ressaltar que 100% das crianças que não evoluíram com asma, as mães também não tinham asma. Entretanto, 7 dos 11 pacientes com IPA negativo, persistiam com sintomas de sibilância até o momento da coleta de dados, apesar das mães não serem asmáticas. Provavelmente, isto tenha sido observado por se tratar de um ambulatório de especialidade em alergia, para o qual as crianças com maior gravidade são encaminhadas. Nova avaliação futura, poderá ser realizada no sentido de confirmar a persistência de sintomas nestas crianças. Além disto, existem outros fatores desencadeantes de sintomas a serem pesquisados (TAUSSIG *et al.*, 2003).

Outro dado importante de salientar é a avaliação do tempo de aleitamento materno exclusivo. Nesta coorte de estudos, com IPAm negativo, 100% das crianças amamentadas por mais de 4 meses, não evoluíram com o diagnóstico de asma. E 100% das crianças não amamentadas, apresentavam IPAm positivo ($p < 0,01$; RR: 0,73). Isto significa que o aleitamento materno é um fator de proteção quanto a evolução dos critérios para asma 27%) (RAFAEL, 2014).

Quanto a exposição a fumaça de cigarro nos pacientes IPAm negativo, foi encontrado em nosso estudo a correlação de 91% das crianças expostas ao tabaco, evoluíram com IPAm positivo contra 9% dos não expostos ($p=0,05$) (tabela 2).

O critério mães com asma em nosso estudo, mostrou que 92,8% das crianças com mães asmáticas, apresentaram IPAm positivo. Este dado foi estatisticamente significativo com $p 0,02$, com risco relativo de 1,51, ou seja, mães com asma aumentam em 51% os riscos de o filho evoluir com sibilância após os 6 anos. (Tabela 2).

Quanto ao critério sobre sensibilização ao ácaro, foi observado que nenhuma criança IPAm negativo era sensibilizada a ácaro contra 100 % das crianças IPAm positivo, que apresentaram esta sensibilização. Resultados estatisticamente significativo com $p < 0,01$ e risco relativo de 1,7), ou seja, a sensibilização ao ácaro aumenta em 70% os riscos de a criança evoluir com asma após os 6 anos de idade (Tabela 2). Estes dados coincidem com a literatura (CALAMITA, 2013).

Tabela 2- Distribuição dos casos de acordo com os diagnósticos de IPAm e variáveis de interesse ao estudo para persistência de sibilância em pacientes com mais de 6 anos de idade.

Nascimentos Até 2016			Risco relativo (IC 95%)	Valor P
AMAMENTAÇÃO	IPA +	IPA -		
Sim	27 (72,97%)	10 (27,03%)	0,73 (0,6; 0,89)	< 0,01
Não	3 (100%)	0 (0%)		
MÃE COM ASMA	IPA +	IPA -		
Sim	13 (92,86%)	1 (7,14%)	1,51 (1,08; 2,11)	0,02
Não	16 (61,54%)	10 (38,46%)		
IGE TOTAL	IPA +	IPA -		
Positivo	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0,83 (0,49; 1,39)	0,47
Negativo	6 (75%)	2 (25%)		
SENSIBILIZAÇÃO A ALIMENTOS	IPA +	IPA -		
Sim	4 (80%)	1 (20%)	0,8 (0,52; 1,24)	0,32
Não	4 (100%)	0 (0%)		
SENSIBILIZAÇÃO A ÁCAROS	IPA +	IPA -		
Sim	7 (100%)	0 (0%)	1,7 (1,14; 2,53)	< 0,01
Não	10 (58,82%)	7 (41,18%)		
FUMANTES CASA	IPA +	IPA -		
Sim	10 (90,91%)	1 (9,09%)	1,39 (0,99; 1,95)	0,05
Não	17 (65,38%)	9 (34,62%)		

Fonte: autoria própria.

Uso de medicações para controle dos sintomas de sibilância

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)

No presente estudo, foi possível avaliar os indivíduos quanto ao uso de medicações de controle da sibilância durante o acompanhamento no ambulatório. 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 (Tabela 3).

Tabela 3 - Descrição das Medicções em Uso no Grupo IPA negativo total no Tempo 1 e 2

Medicção	T1	T2
Antileucotrieno	1 (9,09%)	1 (9,09%)
Corticóide inalatório	6 (54,54%)	3 (27,27%)

T1 – pacientes IPA negativo na data da coleta dos dados

T2 – pacientes IPA negativo na data da última consulta

Fonte: autoria própria

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. Comparando com a literatura, podemos observar que os valores médios de IgE sérica total encontrados nesta coorte foi semelhante ao descrito em outros estudos onde, menores níveis séricos de IgE total predizem menor risco de sensibilização alérgica e asma (Ducharme, *et al.*, 2014). 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. Em relação a amamentação, encontramos que o aleitamento materno exclusivo até 4 a 6 meses de vida, foi um fator protetor quanto a presença de critérios para persistência de sibilância, sendo um fator positivo para o IPAm negativo. E consenso geral que o leite materno se associa a risco menor de sintomas de asma em lactentes, principalmente as causadas por infecções virais e este efeito protetor aumenta com a maior duração do aleitamento materno Bousquet, *et al.*, 2017).

Asma no pai ou na mãe também são fatores de risco, e nos indivíduos IPA negativos, não foi observado este critério (OWORA; ZHANG, 2021). Ainda, para fumo passivo, acredita-se que a exposição precoce ao tabaco, colabora para a irritação da mucosa e persistência de chiado (PILATO *et al.*, 2020).

Conclusão

A utilização de algoritmos preditores de asma para lactentes sibilantes, embora seja uma excelente ferramenta, ainda necessitam de mais estudos de

acompanhamento clínico em populações distintas para uma melhor validação do seu escore. Estudos já realizados demonstram que o IPAm negativo tem um melhor valor preditivo negativo, ou seja, lactentes com IPAm negativo realmente tem risco menor de persistirem com quadros de sibilância e diagnóstico de asma. Importante ressaltar que, independente da predição pontuada através da aplicação dos critérios do IPAm, o seguimento clínico rigoroso com boa anamnese e exame físico são fundamentais para garantir terapêutica adequada e precoce e orientações de profilaxia para um melhor controle dos sintomas e menor risco de sequelas futuras.

Considerando a dificuldade diagnóstica de asma em lactentes, este estudo de coorte revela sua importância, apesar das limitações pela amostra pequena de pacientes, confirmando vários achados já descritos, contribuindo para o conhecimento e manejo desses pacientes tanto pelos médicos pediatras generalistas como alergistas. Sugerimos reforçar as campanhas contra o tabaco nos atendimentos em ambulatório assim como, incentivar o aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida e medidas de higiene ambiental. Estas orientações dos familiares serão de grande importância para trabalharmos preventivamente na sibilância dos lactentes.

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: 23 nov. 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/BMZsTTn54vVPvYHZ6D9mNj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 nov. 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: 4 out. 2022.

Bousquet, J., *et al.* Prediction and prevention of allergy and asthma in EAACI journals. *Clin Transl Allergy*, 2017 Dec 2; 7:46).

CALAMITA, Zamir. Perfil de sensibilização a aeroalérgenos e espécies de ácaros mais prevalentes na cidade de Marília: dados preliminares. **Revista Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia Asbai**, Marília, v. 6, n. 1, p. 1-10, 12 maio 2013. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=672. Acesso em: 21 nov. 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: 6 set. 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: 6 set. 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: 4 out. 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-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=868. Acesso em: 23 nov. 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: 23 nov. 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: 6 set. 2022.

Ducharme, F.M.; Tse, S.M.; Chauhan, B. Diagnosis, management and prognosis of preschool wheeze. *Lancet*, 2014 May 3;383(9928):1593-604. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792856/>. Acesso em 11 maio 2023.

EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. **Global Atlas of Asthma**: 2nd edition. [s.l.], 2021. 356 p. Disponível <https://eaaci.org/documents/focusmeetings/ISAF2021/AsthmaAtlas%20II%20v1.pdf>. Acesso em: 4 out. 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: 23 nov. 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 ago. 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 ago. 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>

ue&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: 6 seti. 2022.

PILATO, Emily Lindsey *et al.* Impacto do tabagismo passivo nos sintomas da asma na infância. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 1-10, maio 2020. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200026>. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1084. Acesso em: 22 nov. 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: 23 nov. 2022.

RAFAEL, Mariana Neto. Alimentação no primeiro ano de vida e prevenção de doenças alérgicas: evidências atuais. **Revista Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia Asbai**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 1-10, 12 abr. 2014. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=685. Acesso em: 21 nov. 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: 6 set. 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 ago. 2022.

SOUSA, Roberta Barros de; MEDEIROS, Décio; SARINHO, Emanuel; RIZZO, José Ângelo; SILVA, Almerinda Rêgo; BIANCA, Ana Carolina Dela. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 50, p. 1-8, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050005100>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/qdGqKvfxHDgQxCL3tfwvk3H/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 mar. 2022.

TAUSSIG, Lynn M.; WRIGHT, Anne L.; HOLBERG, Catharine J.; HALONEN, Marilyn; MORGAN, Wayne J.; MARTINEZ, Fernando D.. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 111, n. 4, p. 661-675, abr. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2003.162>.

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: 23 nov. 2022.