



Fatores de risco para sibilância recorrente em crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe

Mariana Bueno Manini¹, Natasha Yumi Matsunaga^{1,2}, Lívea Gianfrancesco^{1,2}, Marina Simões Oliveira^{1,2}, Maria Rosa Vieira de Carvalho³, Gisleine Leila Martins Tengler Ribeiro³, Eliane de Oliveira Morais³, Maria Angela Gonçalves O. Ribeiro⁴, André Moreno Morcillo⁵, José Dirceu Ribeiro^{2,5}, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro^{2,5}

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
2. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
3. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
4. Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
5. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 21 abril 2021.
Aprovado: 30 julho 2021.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

Crianças de até três anos de idade estão sujeitas a várias doenças que se manifestam por sibilância.⁽¹⁾ Aproximadamente 45% das crianças apresentam um episódio de sibilância no primeiro ano de vida, e cerca de 20% apresentam sibilância recorrente (SR).⁽¹⁾ Essa condição pode diminuir sua qualidade de vida e aumentar a demanda por serviços de saúde e consequentes hospitalizações em virtude da alta prevalência de episódios graves de sibilância.⁽²⁾

Os recém-nascidos pré-termo, especialmente os prematuros extremos, têm maior probabilidade de apresentar doenças pulmonares crônicas.⁽³⁻⁵⁾ O dano estrutural aos pulmões das crianças causado por eventos relacionados à gravidez, como restrição do crescimento intrauterino, corioamnionite e doenças neonatais, leva ao comprometimento da função pulmonar.⁽⁶⁾ Uma revisão sistemática publicada em 2014 mostrou que

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de sibilância recorrente (SR) em crianças pré-termo que receberam profilaxia contra infecção grave pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e identificar susceptibilidade genética (atopia ou asma) e fatores de risco para SR. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe em um centro de referência no Brasil durante os primeiros dois anos de vida. Um questionário estruturado foi aplicado em entrevista presencial com os pais ou responsáveis. **Resultados:** O estudo incluiu 410 crianças pré-termo (mediana de idade = 9 meses [0-24 meses]). Na amostra total, 111 crianças (27,1%; IC95%: 22,9-31,5) apresentavam SR. A análise univariada entre os grupos com e sem SR não mostrou diferenças em relação às seguintes variáveis: sexo, etnia, escolaridade materna, idade gestacional, peso ao nascer, aleitamento materno, número de crianças no domicílio, frequência em creche, presença de animais de estimação no domicílio e cuidador tabagista. A prevalência de SR foi duas vezes maior entre crianças com displasia broncopulmonar (OR ajustada = 2,08; IC95%: 1,11-3,89; p = 0,022) e quase cinco vezes maior entre aquelas com história pessoal/familiar de atopia (OR ajustada = 4,96; IC95%: 2,62-9,39; p < 0,001) do que entre aquelas sem essas condições. **Conclusões:** Crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe, mas apresentam história pessoal/familiar de atopia ou displasia broncopulmonar, têm maior probabilidade de apresentar SR do que aquelas sem essas condições.

Descritores: Recém-nascido prematuro; Sons respiratórios; Asma; Palivizumab; Vírus sinciciais respiratórios; Hipersensibilidade Respiratória.

a prematuridade está relacionada a maior risco de SR, especialmente no grupo de crianças nascidas com menos de 32 semanas de idade gestacional.⁽⁷⁾ Um estudo transversal com 445 crianças avaliou os fatores de risco associados à SR em crianças pré-termo.⁽⁸⁾ Peso ao nascer < 1.000 g, < 28 semanas de idade gestacional, história pessoal ou familiar de atopia e duas ou mais crianças morando no mesmo domicílio foram considerados fatores de risco para SR.⁽⁸⁾

Até os dois anos de idade, dada a imaturidade do sistema imunológico e a modulação de respostas inatas e adaptativas, as crianças são mais propensas à ação de agentes infecciosos.⁽⁹⁾ O vírus sincicial respiratório (VSR) é a principal causa de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças pequenas que receberam aleitamento materno,⁽¹⁰⁻¹³⁾ sendo responsável por aproximadamente 60 milhões de infecções respiratórias por ano em todo o mundo.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ A exposição ao VSR

Endereço para correspondência:

Adyléia Toro. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel.: 55 19 3521-8958. E-mail: dalbotoro@terra.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Processo n. 2016/22102-8).

ocorre em 60-70% das crianças durante o primeiro ano de vida.⁽¹¹⁾ Estima-se que quase todas as crianças já tenham sido infectadas pelo VSR até os dois anos de idade,⁽¹⁷⁾ e aproximadamente 40% apresentarão sintomas de ITRI por causa da infecção inicial.⁽¹⁸⁾ O risco de doença respiratória grave causada por esse patógeno está relacionado tanto às características imunológicas do hospedeiro quanto à capacidade do vírus de causar danos.^(17,18)

A infecção grave pelo VSR nos primeiros dois anos de vida foi associada a morbidade respiratória em longo prazo, redução da função pulmonar, SR e asma.⁽¹⁹⁾ Blanken et al.⁽²⁰⁾ mostraram que a hospitalização por infecção viral do trato respiratório inferior é um fator determinante para SR em crianças pré-termo saudáveis.

Carbonell-Estrany et al.⁽²¹⁾ avaliaram o impacto da hospitalização por infecção pelo VSR na saúde de crianças de seis anos de idade nascidas pré-termo (32-35 semanas de idade gestacional) e confirmaram maior risco de asma após infecção grave pelo VSR na infância. No entanto, outros autores mostraram que não há uma associação bem estabelecida entre infecção pelo VSR e asma em crianças pré-termo saudáveis.^(22,23) Em um estudo envolvendo crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe e foram monitoradas até os seis anos de idade, os autores concluíram que a imunoprofilaxia não teve impacto na prevenção da asma, mas houve redução da taxa de SR.⁽²⁴⁾ No entanto, Simões et al.⁽²⁵⁾ constataram que o uso de imunização passiva diminuiu o risco de SR apenas em crianças sem história familiar de atopia, o que sugere que o VSR predispõe a SR independentemente da atopia.⁽²⁶⁾ Simões et al.⁽⁸⁾ avaliaram os fatores de risco associados à SR em crianças pré-termo com alta probabilidade de infecção grave pelo VSR. No estudo, os autores concluíram que a baixa idade gestacional e a presença de atopia foram os principais fatores de risco associados à SR.⁽⁸⁾

Em 2020, uma revisão por especialistas convocados pela Organização Mundial da Saúde mostrou que a associação causal da ITRI relacionada ao VSR com SR e asma foi inconclusiva.⁽²⁷⁾ Ainda não está claro se a infecção grave pelo VSR durante o primeiro ano de vida altera a resposta imunológica e desencadeia o aparecimento de SR ou se é simplesmente um marcador de predisposição genética para SR.⁽²⁸⁾ Portanto, o presente estudo se justifica, pois os fatores de risco associados à SR podem ser avaliados apesar do possível viés da infecção pelo VSR na população de crianças pré-termo que receberam imunoprofilaxia contra o VSR.

Os objetivos do presente estudo foram determinar a prevalência de SR em crianças pré-termo que receberam profilaxia com palivizumabe contra infecção grave pelo VSR e identificar a suscetibilidade genética (atopia/asma) e fatores de risco para SR.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal baseado em entrevistas com pais ou responsáveis de crianças

pré-termo que receberam imunização passiva (palivizumabe) contra o VSR no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais da Universidade Estadual de Campinas (SP). A seleção dos pacientes e as entrevistas ocorreram em dois anos diferentes (2012 e 2016) para aumentar o tamanho da coorte de conveniência. Os mesmos indivíduos entrevistaram os participantes utilizando o mesmo questionário nos dois anos para evitar viés de aferição. Foram incluídas todas as crianças pré-termo com idade gestacional < 36 semanas. Foram excluídos os recém-nascidos a termo e as crianças com diagnóstico de cardiopatia, malformação pulmonar ou hipertensão pulmonar.

A SR foi definida como a ocorrência de três ou mais crises de sibilância durante o período de um ano, seja no primeiro ano de vida ou no ano anterior à entrevista. A asma é uma doença com vários fenótipos e pode cursar com sinais e sintomas respiratórios, incluindo sibilância. Muitas crianças apresentam SR, mas isso nem sempre é indicativo de asma.⁽²⁷⁾ Em nosso estudo, crianças com SR foram consideradas atópicas se tivessem história de dermatite atópica, diagnóstico médico de asma ou pai ou mãe com história de asma.

Foi utilizado um questionário estruturado, baseado em uma versão reduzida do questionário do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes,⁽²⁹⁾ que foi desenvolvido para padronizar a investigação de SR. Esse questionário é uma ferramenta que fornece informações sobre a frequência de SR na infância, bem como sobre o tratamento e os fatores de risco associados à condição. O questionário foi aplicado aos pais ou responsáveis no centro de referência.

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foi determinada a prevalência de SR (IC95%). Para avaliar a associação da SR com as variáveis selecionadas (sexo, etnia, escolaridade materna, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de aleitamento materno, frequência em creche, tabagismo materno durante a gravidez, cuidador tabagista, presença de animais de estimação no domicílio, número de crianças no domicílio, presença de displasia broncopulmonar e presença de atopia), foram utilizadas ORs, inicialmente determinadas por regressão logística univariada e, posteriormente, de forma ajustada, por regressão logística multivariada não condicional pelo método de Wald (*forward stepwise technique*). A probabilidade de inclusão no modelo foi de 0,05, e a probabilidade de exclusão do modelo foi de 0,10. Todas as variáveis preditoras com $p \leq 0,05$ na análise univariada e aquelas consideradas potenciais fatores de confusão (ou seja, $0,05 < p < 0,20$) foram selecionadas para inclusão no modelo multivariado.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (#142.928/2012 e #1.030.707/2015). Todos os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Foram entrevistados os pais ou responsáveis de 745 pacientes que receberam palivizumabe. Pacientes pré-termo com idade gestacional < 36 semanas foram selecionados para o estudo. Dos 745 indivíduos entrevistados, 57 se recusaram a participar. Além disso, 265 e 13 das crianças apresentavam cardiopatia e malformação pulmonar ou hipertensão pulmonar, respectivamente, e foram excluídas. Portanto, 410 crianças pré-termo que receberam palivizumabe foram incluídas no estudo (Figura 1).

As crianças foram classificadas em com SR (três ou mais episódios de sibilância em 1 ano) ou sem SR. Foram coletados dados sobre presença de atopia e idade gestacional. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas da amostra.

A prevalência global de SR foi de 27,1% (IC95%: 22,9-31,5). A Tabela 2 apresenta a prevalência de SR em relação às variáveis independentes. A análise de regressão logística univariada não mostrou diferenças em relação às seguintes variáveis: sexo, etnia, escolaridade materna, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de aleitamento materno, número de crianças no domicílio, frequência em creche, presença de animais domésticos no domicílio e cuidador tabagista.

A chance de desenvolver SR foi maior entre crianças cujas mães relataram ter fumado durante a gravidez do que entre aquelas cujas mães não o fizeram (OR = 2,54; IC95%: 1,06-6,09; $p = 0,037$; Tabela 2). Crianças com história pessoal de alergia ou cujos pais (um ou ambos) apresentavam história de atopia tinham probabilidade quase seis vezes maior de apresentar SR (OR = 5,79; IC95%: 3,59-9,35; $p < 0,001$), enquanto aquelas com diagnóstico de displasia broncopulmonar tinham probabilidade duas vezes maior de apresentar SR (OR = 2,10; IC95%: 1,34-3,29; $p = 0,001$; Tabela 2).

Para a análise de regressão logística multivariada não condicional, foram selecionadas as seguintes variáveis: atopia, tabagismo materno durante a gravidez e displasia broncopulmonar. Sexo, número de crianças no domicílio e frequência em creche foram consideradas variáveis de confusão (ou seja, $0,05 < p < 0,20$). Após a análise, apenas atopia ($p < 0,001$) e displasia broncopulmonar ($p = 0,022$) permaneceram no modelo (Tabela 3). A prevalência de SR foi duas vezes maior entre crianças

com displasia broncopulmonar (OR ajustada = 2,08; IC95%: 1,11-3,89; $p = 0,022$) e quase cinco vezes maior entre aquelas com história pessoal/familiar de atopia (OR ajustada = 4,96; IC95%: 2,62-9,39; $p < 0,001$) do que entre aquelas sem essas condições (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Vários são os fatores de risco relatados na literatura como associados à SR na faixa etária pediátrica. A prevalência de SR foi de 27,1% nas crianças pré-termo que receberam palivizumabe no presente estudo. Em nossa amostra, a chance de SR foi cinco vezes maior na presença de história familiar ou pessoal de atopia. Embora esteja bem estabelecido que há uma associação entre ITRI relacionada ao VSR e SR, ainda não está claro se essa associação é causal.⁽³⁰⁾ Vários fatores de risco estão relacionados à SR, sendo um deles a atopia.⁽²³⁾

Simões et al.⁽²⁵⁾ relataram que prevenir a infecção pelo VSR com o uso de palivizumabe em prematuros sem história de atopia parece diminuir em 80% o risco relativo de SR em crianças de 2 a 5 anos de idade, um efeito que é não visto naquelas com história de atopia. Em um estudo realizado no Brasil,⁽⁸⁾ atopia e baixa idade gestacional foram fatores de risco para SR, e os autores concluíram que a profilaxia com palivizumabe contra o VSR reduziu significativamente o risco relativo de SR subsequente em prematuros não atópicos. Uma revisão sistemática mostrou que a história familiar de asma ou atopia é importante na associação entre infecção grave pelo VSR e SR.⁽²³⁾ Os autores também sugeriram que os dados da literatura não dão suporte à hipótese de uma ligação causal entre

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes estudados (N = 410).

Características	n	%
Sexo masculino	194	47,3
Etnia		
Não branca	103	25,1
Branca	277	67,5
Escolaridade materna		
Ensino fundamental	65	15,8
Ensino médio	146	35,6
Ensino superior	183	44,6
Sibilância recorrente	111	27,1
Hospitalização por sibilância	74	18
Hospitalização por pneumonia	60	14,6
Uso de corticosteroide inalatório	182	44,4
Atopia	113	27,5

Características	Mediana	Mín-máx
Idade gestacional, semanas	28	23-36
Peso ao nascer, gramas	1.028	505-2.575
Aleitamento materno, meses	3	0-29
Idade na primeira crise de sibilância, meses	4	0 ^a -17

Mín-máx: valores mínimos-máximos. ^aIdade < 30 dias de vida.

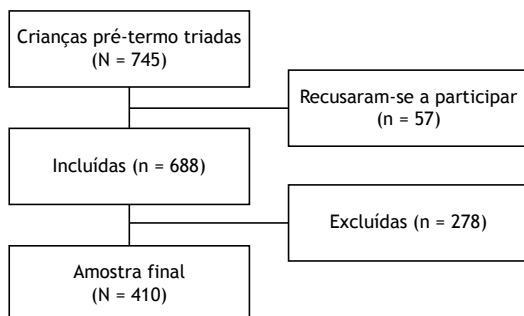


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de participantes.

Tabela 2. Fatores de risco para sibilância recorrente com base na versão reduzida do questionário do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes.⁽²⁹⁾

Variáveis	Sibilância				Total	p*	OR	IC95%
	Sim		Não					
	n	%	n	%				
Sexo								
Masculino	60	30,9	134	69,1	194	0,097	1,45	0,94-2,24
Feminino	51	23,6	165	76,4	216		1,00	
Etnia								
Não branca	29	28,2	74	71,8	103	0,889	1,04	0,63-1,72
Branca	76	27,4	201	72,6	277		1,00	
Escolaridade materna								
Ensino fundamental	13	20,0	52	80,0	65	0,280	0,68	0,34-1,36
Ensino médio	44	30,1	102	69,9	146	0,501	1,18	0,73-1,91
Ensino superior	49	26,8	134	73,2	183		1,00	
Idade gestacional, semanas								
23-26	33	30,6	75	69,4	108	0,812	1,14	0,38-3,47
27-29	51	25,4	150	74,6	201	0,823	0,88	0,30-2,60
30-32	20	28,6	50	71,4	70	0,947	1,04	0,33-3,30
33-36	5	27,8	13	72,2	18		1,00	
Peso ao nascer, g								
< 1.000	57	29,8	134	70,2	191	0,645	0,71	0,16-3,07
> 1.000-1.500	40	23,5	130	76,5	170	0,375	0,51	0,12-2,24
> 1.500-2.000	8	25,0	24	75,0	32	0,482	0,56	0,11-2,86
> 2.000	3	37,5	5	62,5	8		1,00	
Aleitamento materno, meses								
Não recebeu aleitamento materno	17	27,9	44	72,1	61	0,904	1,06	0,40-2,84
1-3	16	17,6	75	82,4	91	0,283	0,59	0,22-1,55
4-6	12	19,4	50	80,6	62	0,427	0,66	0,24-1,84
≥ 7	8	26,7	22	73,3	30		1,00	
Crianças no domicílio								
3-4	14	23	47	77,0	61	0,415	1,42	0,61-3,31
2	12	41,4	17	58,6	29	0,012	3,37	1,30-8,71
1	23	24,7	70	75,3	93	0,247	1,57	0,73-3,36
Nenhuma	13	17,3	62	82,7	75			
Frequência em creche								
Sim	13	37,1	22	62,9	35	0,104	1,83	0,88-3,80
Não	82	24,4	254	75,6	336		1,00	
Animais de estimação no domicílio								
Sim	46	27,2	123	72,8	169	0,533	1,16	0,73-1,85
Não	49	24,4	152	75,6	201		1,00	
Tabagismo materno durante a gravidez								
Sim	10	45,5	12	54,5	22	0,037	2,54	1,06-6,09
Não	84	24,7	256	75,3	340		1,00	
Cuidador tabagista								
Sim	7	18,4	31	81,6	38	0,289	0,63	0,27-1,48
Não	84	26,8	234	73,6	318		1,00	
Atopia								
Sim	61	54,0	52	46,0	113	< 0,001	5,79	3,59-9,35
Não	50	16,8	247	83,2	297		1,00	
Displasia broncopulmonar								
Sim	71	34,1	137	65,9	208	= 0,001	2,10	1,34-3,29
Não	40	19,8	162	80,2	202		1,00	

*Teste de Wald.

 ITRI relacionada ao VSR e sibilância subsequente.⁽²³⁾ Outro achado da revisão foi que não havia evidências de que a imunoprofilaxia proteja contra a doença sibilante subsequente.⁽²³⁾

Tabela 3. Regressão logística multivariada para fatores associados à sibilância recorrente.

Fatores	Sibilância				Total	p	OR ajustada	IC95%
	Sim		Não					
	n	%	n	%				
Displasia broncopulmonar								
Sim	71	34,1	137	65,9	208	0,022	2,08	1,11-3,89
Não	40	19,8	162	80,2	202		1,00	
Atopia								
Sim	61	54,0	52	46,0	113	< 0,001	4,96	2,62-9,39
Não	50	16,8	247	83,2	297		1,00	

*Teste de Wald.

A displasia broncopulmonar é um fator de risco para infecção grave pelo VSR, mas sua associação com a SR em lactentes ainda não está clara.^(31,32) Pacientes pré-termo que receberam imunoprofilaxia e foram diagnosticados com displasia broncopulmonar tinham probabilidade duas vezes maior de apresentar SR quando comparados àqueles que não o foram. A literatura mostra que crianças com displasia broncopulmonar grave aos 6 meses de idade apresentarão mais comumente sintomas respiratórios do que aquelas com displasia broncopulmonar leve ou moderada.^(31,32) No entanto, outros fatores de risco devem ser investigados como marcadores do futuro aparecimento de sintomas respiratórios.⁽³¹⁾

Concluimos que o tabagismo materno durante a gravidez é um fator de risco para SR. No entanto, esse fator foi eliminado na análise de regressão logística multivariada não condicional. Nossa conclusão foi corroborada por uma meta-análise que avaliou sete artigos, envolvendo um total de 8.579 casos infantis de SR, sobre a associação entre o tabagismo materno durante a gravidez e o risco de SR na infância.⁽³³⁾ Os autores concluíram que o tabagismo materno durante a gravidez pode aumentar o risco de SR na infância.⁽³³⁾ No entanto, essa associação foi encontrada apenas nos estudos transversais avaliados, mas não nos estudos de coorte.⁽³³⁾ Além disso, os autores consideraram que a manutenção do tabagismo materno durante o período pós-natal foi um fator de confusão e enfatizaram a necessidade de novos estudos com desenho de coorte para melhor elucidar essa questão.⁽³³⁾

Com base nos resultados do nosso grupo de estudo, atopia familiar e displasia broncopulmonar foram fatores de risco para SR. Simões et al.⁽⁸⁾ demonstraram maior chance de SR em crianças pré-termo com história pessoal de alergia alimentar ou dermatite atópica. Um artigo de revisão que avaliou a relação entre infecção grave pelo VSR e asma subsequente concluiu que há uma alta probabilidade de que fatores ambientais, como a infecção pelo VSR, atuem como eventos desencadeadores.⁽³⁴⁾ Portanto, destacamos a importância

da imunoprofilaxia para evitar que crianças pré-termo apresentem infecção grave pelo VSR.

O viés de memória pode ser considerado uma limitação do presente estudo, dada a importância do número exato de episódios de sibilância para a classificação do paciente como sibilante recorrente e o fato de essa informação ter sido obtida de pais ou responsáveis e não de registros médicos. Outra limitação é que não houve grupo controle, pois seria antiético privar crianças pré-termo do programa de imunoprofilaxia de acordo com os critérios definidos pelas autoridades de saúde.⁽³⁵⁾ Os dados coletados em dois anos não consecutivos podem ter introduzido um viés de seleção de pacientes. No entanto, não houve mudanças no protocolo de profilaxia com palivizumabe (idade gestacional, associação com doença pulmonar, cardiopatia), e a população atendida em nosso serviço era a mesma em termos de características socioeconômicas.

Em conclusão, a SR possui fenótipos diferentes, e os fatores de risco envolvidos ainda não são totalmente compreendidos. No presente estudo, o uso de imunoprofilaxia contra a infecção pelo VSR não impediu que 27,1% das crianças tratadas tivessem SR. Assim, fatores genéticos relacionados à atopia podem desempenhar um papel importante como fator preditivo de SR. Outros estudos de coorte são necessários para melhor elucidar a relação causa-efeito entre infecção pelo VSR e SR.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

MBM e AADCT: concepção e desenho do estudo; aquisição e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica do conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final. NYM, LG, MSO, MRVC, GLMTR, EOM, MAGOR e JDR: aquisição dos dados; revisão crítica do conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final. AMM: aquisição, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo intelectual relevante; e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

- Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-1009. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.115188>
- Mallol J, Solé D, García-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H, et al. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing

- During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):22-31. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.1.22>
3. Kwinta P, Pietrzyk JJ. Preterm birth and respiratory disease in later life. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(5):593-604. <https://doi.org/10.1586/ers.10.59>
 4. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(9):731-745. <https://doi.org/10.1586/eri.11.92>
 5. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore C, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):186-191. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1348OC>
 6. Simões MCR, Toro AACD, Ribeiro JD. Síndrome da sibilância recorrente do lactente. In: Barbisan ABN, editor. *Pneumologia Pediátrica. Série Atualização e Reciclagem em Pneumologia Vol. 11.* São Paulo: Atheneu; 2017. p. 305-320.
 7. Been JV, Lugtjenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(1):e1001596. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001596>
 8. Simões MCRDS, Inoue Y, Matsunaga NY, Carvalho MRV, Ribeiro GLT, Morais EO, et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(6):720-727. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.06.007>
 9. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354(9178):541-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10321-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10321-5)
 10. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):556-569. <https://doi.org/10.1002/ppul.23570>
 11. Hall C, Weinberg G, Iwane M, Blumkin A, Edwards K, Staat M, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-598. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>
 12. Nair H, Nokes D, Gessner B, Dherani M, Madhi S, Singleton R, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545-1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
 13. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
 14. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis [published correction appears in *Pediatr Rev.* 2015 Feb;36(2):85]. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-530. <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>
 15. Caballero MT, Polack FP. Respiratory syncytial virus is an "opportunistic" killer. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(5):664-667. <https://doi.org/10.1002/ppul.23963>
 16. Thorburn K, Fulton C, King C, Ramaneswaran D, Alammari A, McNamara PS. Transaminase levels reflect disease severity in children ventilated for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Sci Rep.* 2018;8(1):1803. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20292-6>
 17. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140(6):543-546. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140200053026>
 18. Vandini S, Calamelli E, Faldella G, Lanari M. Immune and inflammatory response in bronchiolitis due to respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus infections in infants. *Paediatr Respir Rev.* 2017;24:60-64. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.11.006>
 19. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther.* 2017;6(2):173-197. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0151-4>
 20. Blanken MO, Korsten K, Achten NB, Tamminga S, Nibbelke EE, Sanders EA, et al. Population-Attributable Risk of Risk Factors for Recurrent Wheezing in Moderate Preterm Infants During the First Year of Life. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(4):376-385. <https://doi.org/10.1111/ppe.12295>
 21. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Guzmán Cabañas JM, Boria EV, Atienza BB; et al. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants-The SPRING Study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125422>
 22. Scheltema N, Nibbelke E, Pouw J, Blanken M, Rovers M, Naaktgeboren C, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):257-264. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30055-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30055-9)
 23. Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, Fell DB, Savitz DA, Feikin DR, et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2021 Jan;9(1):e10]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):795-806. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30109-0)
 24. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF, et al. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing: Six-Year Follow-up Study [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 1;197(5):685]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):29-38. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1812OC>
 25. Simões E, Carbonell-Estrany X, Rieger C, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis J, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):256-262. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.05.026>
 26. Morata-Alba J, Romero-Rubio MT, Castillo-Corullón S, Escribano-Montaner A. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32-35 weeks. *Eur J Pediatr.* 2019;178(7):973-982. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03372-1>
 27. Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, Brunwasser SM, Cherian T, Englund JA, et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine.* 2020;38(11):2435-2448. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.020>
 28. Di Cicco M, D'Elios S, Peroni DG, Comberlati P. The role of atopy in asthma development and persistence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):131-137. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000627>
 29. Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1):35-42.
 30. Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma past Their Golden Anniversary. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):201. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020201>
 31. Thunqvist P, Gustafsson P, Norman M, Wickman M, Hallberg J. Lung function at 6 and 18 months after preterm birth in relation to severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(10):978-986. <https://doi.org/10.1002/ppul.23090>
 32. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondéjar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(7):674-681. <https://doi.org/10.1002/ppul.21609>
 33. Duan C, Wang M, Ma X, Ding M, Yu H, Han Y. Association between maternal smoking during pregnancy and recurrent wheezing in infancy: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):6755-6761.
 34. Knudson CJ, Varga SM. The relationship between respiratory syncytial virus and asthma. *Vet Pathol.* 2015;52(1):97-106. <https://doi.org/10.1177/0300985814520639>
 35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2021 [updated 2021 Feb 11; cited 2021 Apr 01]. Portaria Conjunta 23, de 3 de outubro de 2018. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2018/protocolo_sua_palivizumabe.pdf/view