



ARTIGO ORIGINAL

Risk factors associated with wheezing in infants[☆]

Lillian S.L. Moraes^{a,*}, Olga A. Takano^a, Javier Mallol^b e Dirceu Solé^c

^a Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil

^b Hospital CRS El Pino, Universidad de Santiago, Santiago, Chile

^c Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 28 de dezembro de 2012; aceito em 10 de abril de 2013

KEYWORDS

Infant;
Wheezing;
Asthma;
Risk factors

Abstract

Objective: to identify possible risk factors associated with wheezing in infants (12-15 months-old) in the state of Mato Grosso, Brazil.

Methods: this was a cross-sectional study performed by applying a standardized written questionnaire from the international study on wheezing in infants (Estudio Internacional de Sibilancia en Lactantes - EISL), phase 3. Parents and/or guardians of infants were interviewed at primary health care clinics or at home from August of 2009 to November of 2010. Factors associated to wheezing were studied using bivariate and multivariate analysis (using the Statistical Package for Social Sciences [SPSS] v.18.0), and expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI).

Results: the written questionnaire was answered by 1,060 parents and/or guardians. The risk factors for wheezing were: history of asthma in the family [mother (OR = 1.62; 95% CI = 1.07-2.43); father (OR = 1.98; 95% CI = 1.22-3.23); siblings (OR = 2.13; 95% CI = 1.18-3.87)]; history of previous pneumonia (OR = 10.80; 95% CI = 4.52-25.77); having had more than six upper respiratory tract infections (URTIs) (OR = 2.95; 95% CI = 2.11-4.14); having had first URTI before the third month of life (OR = 1.50; 95% CI = 1.04-2.17); living in a moderately polluted area (OR = 1.59; 95% CI = 1.08-2.33); paracetamol use for URTI (OR = 2.13; 95% CI = 1.54-2.95); and antibiotic use for skin infection (OR = 2.29; 95% CI = 1.18-4.46).

Conclusions: the study of risk factors for wheezing in the first year of life is important to help physicians identify young children at high risk of developing asthma and to improve public health prevention strategies in order to reduce the morbidity of wheezing in childhood.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.04.004>

[☆] Como citar este artigo: Moraes LS, Takano OA, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. J Pediatr (Rio J). 2013;89;559-66.

* Autor para correspondência.

E-mail: lslm44@gmail.com (L.S.L. Moraes).

PALAVRAS-CHAVE

Lactente;
Sibilos;
Asma;
Fatores de risco

Fatores de risco associados à sibilância em lactentes**Resumo**

Objetivo: identificar possíveis fatores de risco associados à sibilância em lactentes (12 a 15 meses) no estado de Mato Grosso, Brasil.

Métodos: estudo transversal, utilizando o questionário escrito padronizado do Estudo Internacional de Sibilância em Lactantes (EISL) - fase 3. Pais e/ou responsáveis pela criança foram entrevistados em Unidades Básicas de Saúde quando as procuravam para imunização de rotina ou durante visitas nos domicílios de crianças matriculadas nos programas de saúde da família, no período de agosto de 2009 a novembro de 2010. Fatores associados à sibilância foram avaliados utilizando análise bivariada e multivariada e expressos como odds ratio (OR) e intervalo de confiança 95% (IC95%).

Resultados: ao todo, um mil e sessenta (n = 1.060) pais e/ou responsáveis responderam o questionário escrito. Os fatores de risco para sibilância foram: história familiar de asma [mãe (OR = 1,62; IC95% = 1,07-2,43); pai (OR = 1,98; IC95% = 1,22-3,23); irmãos (OR = 2,13; IC95% = 1,18-3,87)]; história prévia de pneumonia (OR = 10,8; IC 95% = 4,52-25,77); ter mais de seis infecções de vias aéreas superiores (IVAS) (OR = 2,95; IC95% = 2,11-4,14) e a primeira IVAS antes dos três meses de idade (OR = 1,50; IC95% = 1,04-2,17); residir em local com moderada poluição (OR = 1,59; IC95% = 1,08-2,33); uso de paracetamol por IVAS (OR = 2,13; IC95% = 1,54-2,95); e uso de antibiótico por infecção na pele (OR = 2,29; IC 95% = 1,18-4,46).

Conclusões: o estudo dos fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida é importante para auxiliar na identificação, entre os lactentes sibilantes, aqueles de alto risco para desenvolver asma, e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção por políticas pública de saúde visando minimizar a morbidade da sibilância na infância.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A sibilância em lactentes é causa importante de morbidade em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.¹ Alguns fenótipos de sibilância têm sido descritos associados a diferentes fatores de risco.² Nos lactentes e pré-escolares, o diagnóstico de asma se baseia nos sintomas clínicos, presença de fatores de risco e respostas terapêuticas; portanto, identificar dentre os lactentes sibilantes aqueles de alto risco para desenvolver asma é fundamental para definir quais crianças se beneficiarão com as intervenções terapêuticas ou preventivas.³

Estudos prospectivos apontam diversos fatores de risco para sibilância precoce em crianças e sua relação com o posterior desenvolvimento de asma, como: história familiar de alergia,⁴ antecedentes pessoais de rinite ou eczema,^{5,6} tabagismo materno na gestação ou passivo após o nascimento,⁷ gênero masculino,^{2,5} infecções respiratórias virais por vírus sincicial respiratório (VSR) ou rinovírus^{8,9} e frequência a creches.¹⁰ Estudos epidemiológicos têm observado associação entre o desenvolvimento de asma e uso regular de medicações como paracetamol e antibióticos durante a infância.^{11,12}

Portanto, fatores de risco para sibilância no lactente têm sido identificados, mas são complexos para análise pelas interações genético-ambientais. O desenvolvimento de métodos para identificar e quantificar tais fatores é imprescindível para melhor entendimento da história natural da asma na infância. A epidemiologia da asma é conhecida no

mundo em crianças de idade escolar, adolescentes e na fase adulta, no entanto, a prevalência e os fatores de risco associados ao sintoma de sibilância recorrente em lactentes e pré-escolares ainda estão em investigação.¹³

Para avaliar o impacto da sibilância recorrente em lactentes e determinar sua prevalência e fatores de risco associados, foi desenvolvido o *Estudo Internacional de Sibilâncias em Lactantes* (EISL) no primeiro ano de vida. Trata-se de um estudo multicêntrico internacional do qual participaram países da América Latina, Espanha e Holanda, cujo instrumento utilizado foi um questionário padronizado e validado em todos os centros participantes. A fase 1 do EISL utilizou um questionário padronizado de 45 perguntas sobre características demográficas, sintomas respiratórios, consumo de medicações e possíveis fatores de risco associados à sibilância.¹ A fase 2 foi idealizada para verificar a persistência e o surgimento da sibilância na idade pré-escolar entre as crianças que participaram da fase 1 e os centros que participaram ainda não publicaram seus resultados. A fase 3 foi elaborada para ser realizada cinco anos após a fase 1, para comparar na mesma região a tendência da prevalência em relação aos dados da fase 1 e utilizou o mesmo questionário da fase 1, incluindo mais cinco questões referentes ao uso de antibiótico e paracetamol nos primeiros meses de vida, totalizando 50 questões.

O objetivo do presente estudo foi avaliar fatores de risco associados à sibilância em lactentes no centro-oeste do Brasil, utilizando o protocolo padronizado do EISL - fase 3.

Casuística e métodos

Participaram deste estudo, pais ou responsáveis de lactentes saudáveis com idade entre 12 e 15 meses que responderam ao questionário escrito padrão do EISL (QE-EISL) - fase 3.

Dentre as 60 Unidades Básicas de Saúde (UBS) distribuídas em quatro regiões - Norte, Sul, Leste e Oeste - da cidade, 28 foram sorteadas aleatoriamente para o estudo. Pais e/ou responsáveis foram convidados a participar quando da sua ida para consulta e imunização de rotina de seus filhos ou durante visita nos domicílios de todas as crianças matriculadas nos Programas de Saúde da Família das UBS, na faixa etária de 12 a 15 meses. Todos os pais e/ou responsáveis convidados aceitaram participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e, em seguida, foram entrevistados pela pesquisadora principal ou um estudante de medicina previamente treinado. As visitas às UBS ou aos domicílios ocorreram entre agosto de 2009 e novembro de 2010, e durante as duas campanhas de imunização contra poliomielite infantil realizadas neste período, sendo que todas as crianças da faixa etária pretendida que compareceram no dia da campanha participaram do estudo.

O QE-EISL fase 3 é um instrumento formado por 50 perguntas sobre características demográficas, sibilância e fatores de risco, traduzido para o português e validado para nossa população.¹⁴

Para a realização do estudo, foi estipulado pelos coordenadores do EISL que a amostra deveria incluir pelo menos 1.000 lactentes. O tamanho amostral foi baseado no *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), considerando uma prevalência de sibilância de 30% e 25% em dois centros diferentes, com força de estudo de 95% e nível de significância de 1% para esta amostra, a fim de garantir poder adequado às comparações entre centros e países, mesmo para perguntas com baixa prevalência de respostas afirmativas.^{1,15}

Os lactentes que apresentaram três ou mais episódios de sibilância foram denominados sibilantes recorrentes, e os que apresentaram menos de três episódios, de sibilantes ocasionais. Os que nunca apresentaram sibilância foram denominados não sibilantes.

Os dados obtidos foram codificados de forma padrão, transferidos a um banco de dados elaborados no Microsoft Excel® 2007 e analisados estatisticamente com a utilização do SPSS for Windows - versão 18.0.

Foram empregados testes não paramétricos (Qui-quadrado, Teste Exato de Fisher) e regressão logística. Estimativas de razão de prevalência com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculadas em análise bivariada. Para a regressão logística foi utilizado o modelo de Poisson, para avaliar os fatores associados à presença ou não de sibilância. No modelo inicial, foram identificadas as variáveis que, na análise bivariada, resultaram em $p < 0,20$. Para a análise multivariada foi utilizada a técnica de *Backward*, e o teste para entrada e saída de uma variável foi a Razão de Verossimilhança com um $p < 0,05$, determinando-se, assim, o modelo final. Todas as probabilidades de significância apresentadas são de tipo bilateral com nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes.

Este trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina - UNIFESP/EPM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller.

Resultados

Foram entrevistados 1.060 pais e/ou responsáveis de lactentes entre 12 e 15 meses de vida. Nenhum questionário foi excluído da amostra por preenchimento de forma incorreta. A maioria dos respondedores foram mães (87,9%), seguidos de outros familiares (6,4%) e pais (5,7%). Ao todo, 546 (51,5%) eram do gênero feminino e 514 (48,5%) do masculino. Duzentos e noventa e quatro (27,7%) lactentes tiveram pelo menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida (sibilantes), com início da sibilância aos $5,8 \pm 3,0$ meses. Entre os lactentes sibilantes, 159 (54,1%) tiveram menos de três episódios (sibilantes ocasionais) e 135 (45,9%) apresentaram três ou mais episódios (sibilantes recorrentes).

A tabela 1 mostra os fatores que se associaram à presença de sibilância nos primeiros 12 meses de vida em análise bivariada, que foram: gênero masculino; história prévia de pneumonia e hospitalização por pneumonia; exposição ao tabagismo materno durante a gestação e passivo após o nascimento; antecedentes familiares de asma; consumo diário de alimentos industrializados; tempo de aleitamento materno entre dois a quatro meses; ter mais de seis infecções de vias aéreas superiores (IVAS); ter a primeira IVAS antes dos três meses de vida; residir em local com moderada poluição; presença de pelo menos um irmão no domicílio; renda familiar menor que R\$ 800,00; uso de antibióticos para pneumonia e infecção de pele; e consumo de paracetamol em vigência de IVAS.

Fatores associados à sibilância recorrente em análise bivariada foram: uso de antibióticos por bronquite; uso de antibióticos por qualquer infecção; uso de paracetamol por bronquite; e uso de paracetamol mais de sete vezes no primeiro ano de vida (tabela 2).

A tabela 3 e figura 1 demonstram os resultados da análise multivariada. As *odds ratios* (OR) e correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados. Fatores de risco independentes associados com a presença de pelo menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida foram história prévia de pneumonia, antecedentes familiares de asma na mãe, pai e irmãos, ter mais de seis IVAS, ter a primeira IVAS antes dos três meses de vida, residir em local com moderada poluição, uso de antibiótico por infecção na pele e paracetamol por IVAS. Fatores identificados como protetores para sibilância no primeiro ano de vida foram o parto cesariano, ter banheiro completo dentro da casa, mãe ter trabalho remunerado e uso de antibiótico por pneumonia.

Discussão

Fatores genéticos e ambientais têm sido apontados como fatores de risco para sibilância nos primeiros anos de vida. Como sibilância é o principal sintoma da asma, identificar estes fatores nesta faixa etária é fundamental para o

Tabela 1 Fatores associados à presença de pelo menos um episódio de sibilância nos primeiros 12 meses de vida (n = 294) em análise bivariada

Fatores	N	RP	IC 95%	p
<i>Gênero masculino</i>	159	1,36	1,04-1,79	0,029
<i>Pneumonia</i>	80	3,90	2,72-5,58	0,000
<i>Hospitalização por pneumonia</i>	33	3,91	2,27-6,73	0,000
<i>Tabagismo passivo</i>	94	1,58	1,17-2,12	0,003
<i>Tabagismo materno durante a gestação</i>	16	2,15	1,10-4,20	0,023
<i>Asma na família</i>				
Pai	37	1,79	1,16-2,77	0,012
Mãe	57	1,58	1,11-2,26	0,015
Irmão	26	2,15	1,26-3,67	0,006
<i>Consumo diário de alimentos industrializados</i>	139	1,42	1,09-1,87	0,013
<i>IVAS</i>				
≥ seis episódios ao ano	125	3,90	2,89-5,28	0,000
Primeiro episódio antes dos três meses de vida	86	2,06	1,50-2,82	0,000
Primeiro episódio após seis meses de vida	64	0,53	0,39-0,72	0,000
<i>Parto cesariano</i>	212	0,44	0,30-0,57	0,000
<i>Nível educacional materno secundário completo ou superior</i>	94	0,66	0,50-0,88	0,005
<i>Ar-condicionado em casa</i>	135	0,46	0,35-0,60	0,000
<i>Banheiro dentro da casa</i>	262	0,26	0,15-0,46	0,000
<i>Residir em local com moderada poluição</i>	68	1,79	1,28-2,52	0,001
<i>Ter pelo menos um irmão</i>	180	1,50	1,14-1,97	0,005
<i>Mãe ter emprego</i>	138	0,63	0,48-0,83	0,001
<i>Renda familiar < R\$ 800,00</i>	71	2,25	1,60-3,17	0,000
<i>Renda familiar entre R\$ 3.500,00 e R\$ 5.000,00</i>	43	0,60	0,42-0,87	0,008
<i>Imunização em dia</i>	266	0,47	0,28-0,78	0,005
<i>Uso de antibiótico</i>				
Por pneumonia	53	2,63	1,77-3,93	0,000
Por otite	49	1,76	1,20-2,56	0,004
Por infecção de pele	22	2,40	1,33-4,32	0,004
<i>Uso de paracetamol</i>				
Por IVAS	211	2,62	1,96-3,51	0,000
Por pneumonia	22	4,68	2,33-9,43	0,000
<i>Número de vezes que usou paracetamol</i>				
1-3 vezes	65	0,64	0,47-0,88	0,006
Sete ou mais vezes	141	1,75	1,33-2,30	0,000

IC, intervalo de confiança; IVAS, infecções de vias aéreas superiores; RP, razão de prevalência.

melhor entendimento dos diferentes fenótipos de sibilância e sua progressão para desenvolvimento da asma. Os resultados deste estudo apontam inúmeros fatores genéticos, sociodemográficos e ambientais associados à sibilância no primeiro ano de vida.

Entre os fatores sociodemográficos, o gênero masculino foi um dos fatores de risco para ocorrência de pelo menos um episódio de sibilância nos lactentes avaliados na análise bivariada (tabela 1). Outros estudos brasileiros observaram esta associação.^{16,17} Este fator, entretanto, não permaneceu como fator de risco na análise multivariada, achado semelhante de outro estudo brasileiro.¹⁸

No presente estudo, a presença de asma nos familiares dos lactentes (mãe, pai e irmãos) esteve associada a risco de sibilância no primeiro ano de vida, tanto na análise bivariada como multivariada. Em estudo de coorte brasileiro, a história familiar de asma avaliada aos quatro anos de idade associou-se significativamente com o padrão de sibilância transitório e persistente.⁵ Outros estudos encontraram essa

associação,¹⁶⁻¹⁸ em concordância com o Índice Preditivo de Asma (IPA) que tem a história parental de asma como um critério maior para diagnóstico de asma em crianças com sibilância recorrente.¹⁹

A presença de seis ou mais episódios de IVAS no primeiro ano de vida, com início precoce (antes dos três meses de vida), foi um fator associado à sibilância neste estudo (tabelas 1 e 3). A presença de pelo menos um irmão na casa que também esteve associado à sibilância na análise bivariada pode explicar, em parte, a ocorrência precoce destas infecções, uma vez que apenas 31 (10,5%) dos lactentes que tiveram pelo menos um episódio de sibilância frequentavam creche (dado não apresentado).

Infecções de vias aéreas superiores e inferiores, principalmente por VSR e rinovírus, são desencadeantes frequentes de sibilância na infância, porém, o papel da infecção precoce no subsequente desenvolvimento da asma não é tão claro.²⁰ O EISL - fase 1, que envolveu 28.687 lactentes de países da América Latina e Europa, observou entre os

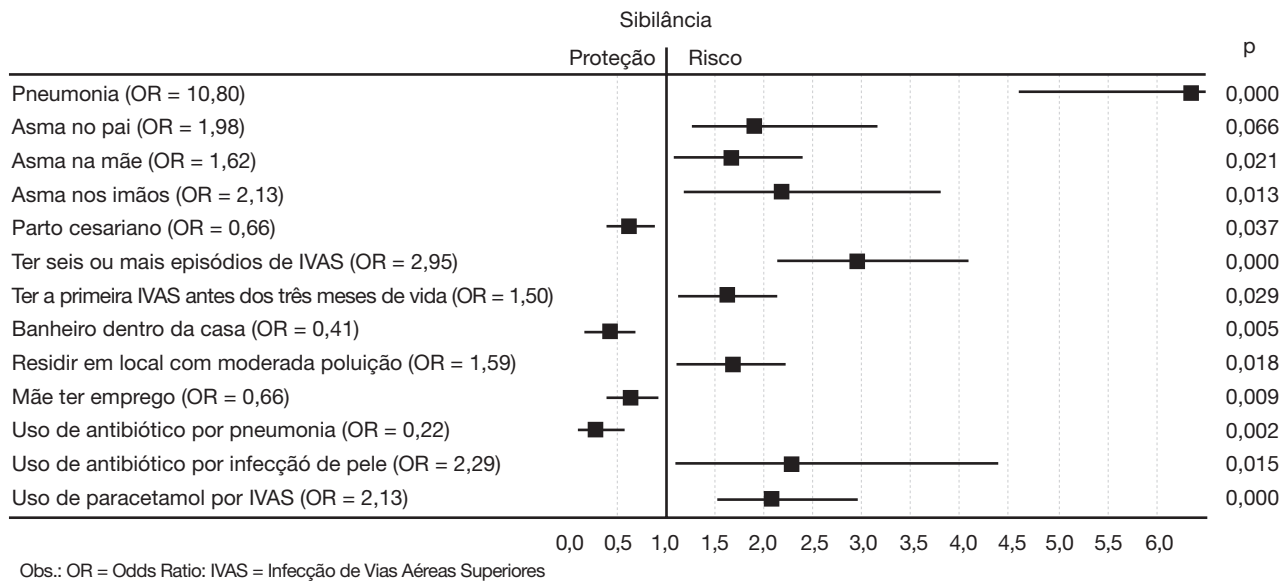


Figura 1 Fatores de risco e proteção para sibilância no primeiro ano de vida. IVAS: infecção de vias aéreas superiores; OR: odds ratio.

Tabela 2 Fatores associados à sibilância ocasional (menos de três episódios, n = 159) e recorrente (três ou mais episódios, n = 135) no primeiro ano de vida em análise bivariada

Variáveis	Sibilância no primeiro ano de vida			
	Ocasional		Recorrente	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<i>Infecções de vias aéreas superiores</i>				
Primeiro episódio > seis meses de vida	2,65	1,45-4,84	0,38	0,21-0,69
<i>Uso de antibiótico no primeiro ano de vida</i>				
Por bronquite	0,42	0,26-0,68	2,36	1,46-3,81
Por qualquer infecção	0,41	0,25-0,66	2,46	1,51-4,00
<i>Uso de paracetamol no primeiro ano de vida</i>				
1-3 vezes	1,90	1,07-3,38	0,52	0,29-0,93
Sete ou mais vezes	0,57	0,36-0,90	1,76	1,11-2,80
Por bronquite	0,48	0,27-0,84	2,08	1,18-3,64

IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio.

fatores de risco para sibilância ocasional e recorrente a presença de IVAS nos primeiros três meses de vida.¹ Uma coorte avaliou 2.319 recém-nascidos até os dois anos de idade e observou que crianças que apresentaram resfriados comuns nos primeiros três meses de vida tiveram alto risco para apresentarem sibilância no segundo ano de vida.²¹ Outro estudo observou que o número de infecções respiratórias, particularmente nos primeiros dois anos de vida, teve associação quase linear com risco de asma subsequente, sendo que o grupo de crianças que tiveram nove a dez infecções apresentaram um risco para desenvolvimento de asma quase oito vezes maior.²²

O relato de pneumonia esteve associado à sibilância, tanto na análise bivariada quanto na multivariada (tabelas 1 e 3). Por se tratar de estudo transversal, não se pode caracterizar a sibilância como fator desencadeante ou

consequente das infecções pulmonares, mas pneumonia foi fator de risco importante no presente estudo. Em uma coorte de recém-nascidos de baixo nível socioeconômico em Santiago (Chile), acompanhados durante o primeiro ano de vida, observou-se prevalência de pneumonia de 13,3%, e a presença de sibilância recorrente durante os três primeiros meses de vida esteve fortemente associada ao diagnóstico de pneumonia.²³ Publicações do EISL, no Brasil, também encontraram a presença de pneumonia no primeiro ano de vida como fator de risco associado à sibilância.^{17,18,24}

No presente estudo, a exposição ao tabagismo materno durante a gestação, e passivo após o nascimento, teve associação com sibilância apenas na análise bivariada (tabela 1). A análise multivariada não confirmou esta associação, que pode ser explicada pela baixa frequência de mães de lactentes sibilantes que fumaram na gestação (5,4%) ou

Tabela 3 Fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida em análise multivariada (n = 294)

Variáveis	OR	IC95%	p ^a
Pneumonia	10,80	4,52-27,77	0,000
Asma no pai	1,98	1,22-3,23	0,006
Asma na mãe	1,62	1,07-2,43	0,021
Asma nos irmãos	2,13	1,18-3,87	0,013
Parto cesariano	0,66	0,45-0,98	0,037
Ter seis ou mais episódios de IVAS	2,95	2,11-4,14	0,000
Ter a primeira IVAS antes dos três meses de vida	1,50	1,04-2,17	0,029
Banheiro dentro da casa	0,41	0,22-0,76	0,005
Residir em local com moderada poluição	1,59	1,08-2,33	0,018
Mãe ter emprego	0,66	0,48-0,90	0,009
Uso de antibiótico por pneumonia	0,22	0,08-0,56	0,002
Uso de antibiótico por infecção de pele	2,29	1,18-4,46	0,015
Uso de paracetamol por IVAS	2,13	1,54-2,95	0,000

IC, intervalo de confiança; IVAS, infecções de vias aéreas superiores; OR, *odds ratio*.

^a Valores significantes.

após o nascimento (7,5%). Há uma tendência de pais e cuidadores de crianças com doenças respiratórias em subnotificar a frequência de tabagismo, pois conhecem os efeitos deletérios do fumo no aparelho respiratório. A obtenção de medidas objetivas desta exposição poderia minimizar este viés. A exposição à fumaça de cigarro, tanto pré-natal como após o nascimento, esteve associada a risco de sibilância em lactentes e pré-escolares em vários estudos.^{1,17,25} Um estudo de meta-análise observou que exposição pré-natal ou pós-natal aumentou em 30-70% o risco de incidência de sibilância principalmente nas crianças abaixo de dois anos de idade, ressaltando que a prevenção do fumo parental é crucial para a prevenção da asma.⁷

Observou-se, no estudo, que morar em local com poluição moderada foi fator de risco para sibilância no primeiro ano de vida, resultado semelhante ao observado em outros estudos.^{18,26} Exposição a poluentes pode se associar a sintomas respiratórios como a sibilância, não só como fator desencadeante, mas também como fator de risco ao desenvolvimento da asma, conforme resultados de estudo de coorte de 4.089 crianças suecas, que demonstrou que a exposição à poluição oriunda do tráfego durante o primeiro ano de vida esteve associada ao risco de sibilância persistente e baixa função pulmonar aos quatro anos de idade.²⁷ Em estudo de coorte chileno, a prevalência de sibilância no primeiro ano de vida foi elevada (80,3%), e observou-se que 82,2% das crianças estavam expostas a poluentes oriundos do combustível usado para aquecer ou cozinhar (que-rosene, gás), e 38,5% das casas estavam localizadas em ruas não pavimentadas.²³ Como a exposição à poluição foi apenas obtida pelo relato dos pais, deve-se analisar este resultado de forma cautelosa, pois faltam medidas objetivas para avaliar o grau de poluição do ambiente intra e extradomiciliar.

No presente estudo, o uso de medicamentos, como paracetamol e antibiótico, esteve associado ao risco de sibilância recorrente (tabela 2) e à sibilância no primeiro ano de vida (tabela 3).

Um estudo prospectivo que acompanhou crianças com antecedentes familiares de atopia, do nascimento até os sete anos de idade, encontrou associação entre frequência

de uso de paracetamol e desenvolvimento de asma, que não se manteve após ajuste para a frequência das infecções respiratórias, sugerindo um fator de confundimento, ou seja, é provável que as infecções virais precoces na infância, mais do que o uso do paracetamol, possam levar ao desenvolvimento da asma,²⁸ porém, em outro estudo, a associação entre asma e uso de paracetamol permaneceu mesmo após ajuste para infecções respiratórias.²⁹ Um estudo de coorte que avaliou o uso de paracetamol durante a gravidez observou que o consumo deste medicamento esteve associado à presença de asma aos cinco anos de idade, e o risco foi mais elevado naqueles que tiveram um maior número de dias de consumo, sugerindo uma possível associação dose-dependente.³⁰

Portanto, a associação entre paracetamol e sibilância/asma pode simplesmente refletir uma causalidade reversa, ou seja, crianças com predisposição genética para asma ou outras alergias são mais propensas a comorbidades febris, particularmente IVAS, e, portanto, usar mais medicações antipiréticas como o paracetamol.¹¹ Assim, a associação entre paracetamol e sibilância/asma requer mais estudos, usando desenhos mais adequados que possam atenuar ou eliminar potenciais vieses de confundimento.

O uso de antibióticos foi fator de risco para sibilância, e isto pode ser explicado, em parte, pela “Hipótese da Higiene”, que sugere que crianças que crescem em ambiente com menor exposição microbiana tendem a ser mais atópicas e, portanto, com maior chance de desenvolver asma.³¹ Um estudo de meta-análise observou que exposição a pelo menos um curso de antibiótico no primeiro ano de vida foi fator de risco para desenvolvimento de asma na infância.³² Um estudo de coorte de 251.817 crianças canadenses, acompanhadas desde o nascimento e avaliadas quanto à exposição de antibióticos no primeiro ano de vida, observou risco menor para desenvolvimento de asma, porém este risco aumentou muito quando a criança recebeu mais de quatro cursos de antibióticos no período avaliado.³³ Outro estudo recente de meta-análise avaliando a exposição aos antibióticos no período pré-natal e no primeiro ano de vida encontrou associação com asma dos três aos 18 anos.³⁴

De fato, vários estudos mostram associação significativa entre o uso precoce de antibióticos na infância e posterior desenvolvimento de sibilância/asma. Por outro lado, o uso de antibióticos pode ser uma consequência da maior frequência de infecções respiratórias em crianças com predisposição alérgica, postulada como causalidade reversa, e isto pode dificultar a interpretação de vários estudos epidemiológicos, portanto, mais estudos são necessários para elucidar esta associação.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Por se tratar de um estudo transversal, as associações observadas não podem ser consideradas como causalidades e, para esclarecer melhor a correlação entre fatores de risco para sibilância e/ou asma, tornam-se necessários estudos prospectivos. Um aspecto forte do estudo foi que a obtenção das informações sobre a sibilância ocorrida nos primeiros 12 meses de vida foi realizada quando os lactentes estavam com 12 a 15 meses, diminuindo, assim, a probabilidade de vies de memória. Outros aspectos importantes deste estudo são o tamanho da amostra e a utilização de um questionário padronizado, que possibilitou a comparação entre os diferentes centros que realizaram o estudo.

Em conclusão, observou-se que alguns fatores estiveram associados ao risco de sibilância no primeiro ano de vida, como: história familiar de asma; pneumonia; ter mais de seis episódios de IVAS em fase precoce da vida; residir em local poluído; uso de paracetamol; e antibiótico. Estes fatores variaram quando se comparou com outros estudos brasileiros que utilizaram o mesmo protocolo, o que reforça a necessidade de mais estudos em outras cidades do Brasil, devido às particularidades ambientais de cada região. Estudos prospectivos de seguimento dos lactentes sibilantes são necessários para analisar o impacto destes fatores de risco em longo prazo no Brasil. A identificação dos fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida é fundamental não só para o diagnóstico da asma, mas para o desenvolvimento de estratégias de prevenção por políticas de saúde pública, visando minimizar a morbidade sibilância na infância.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT), número 004/2009- Processo 447941/2009.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT) pelo apoio financeiro (Processo 447941/2009), e à Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá (MT) pela autorização e liberação da rede pública de atendimento para realizarmos este estudo.

Referências

- Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:878-88.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
- Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:287-96.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1282-7.
- Muñoz A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: coorte de Pelotas (RS) Brasil, 1993-2004. *J Bras Pneumol.* 2008;34:347-55.
- Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:389-96.
- Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129:735-44.
- Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1105-10.
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:667-72.
- Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM, et al. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:491-8.
- Rusconi F, Gagliard L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Gruta S, et al. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol.* 2011;40:662-7.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol.* 2011;173:310-8.
- Chong Neto HJ, Rosário NA. Sibilância no lactente: epidemiologia, investigação e tratamento. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:171-8.
- Chong Neto HJ, Rosario N, Dela Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:86-7.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483-91.
- Chong Neto HJ, Rosário NA; Grupo EISL Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:495-502.
- Lima JA, Fisher GB, Sarria EE, Matiello R, Solé D. Prevalência e fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida. *J Bras Pneumol.* 2010;36:525-31.
- Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Prevalência de sibilância e fatores de risco associados em crianças no primeiro ano de vida, residentes no município de Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2011;27:1551-9.

19. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403-6.
20. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med.* 2012;18:726-35.
21. Mommers M, Thijs C, Stelma F, Penders F, Reimerink J, van Ree R, et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and sensitization during the first 2 yr of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:983-9.
22. Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams EM, Bosco A, et al. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:653-9.
23. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33:257-63.
24. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Risk factors for wheezing disorders in infants in the first year of life living in São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr.* 2012;58:501-4.
25. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, Garcia-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40:164-71.
26. Bueso A, Figueroa M, Cousin L, Hoyos W, Martinez-Torres AE, Mallol J, et al. Poverty-associated risk factors for wheezing in the first year of life in Honduras and El Salvador. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38:203-12.
27. Nordling E, Berglind N, Melen E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology.* 2008;19:401-8.
28. Lowe AJ, Carlin JB, Bennet C, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ.* 2010;341:c4616.
29. Bakkeheim E, Mowinkel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KC. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr.* 2011;100:90-6.
30. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in a urban low-income cohort. *Thorax.* 2010;65:118-23.
31. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259-60.
32. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald JM, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: A systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2006;129:610-8.
33. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics.* 2009;123:1003-10.
34. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics.* 2011;127:1125-38.