

Lactente sibilante: prevalência e fatores de risco

Wheezing infant: prevalence and risk factors

Ana Caroline C. Dela Bianca¹, Gustavo F. Wandalsen¹, Dirceu Solé²

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura sobre prevalência, gravidade e fatores de risco para sibilância e asma em lactentes.

Fontes de dados: Artigos originais, revisões e consensos indexados nos bancos de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, SCIELO e publicações *on line*, nos últimos 20 anos.

Resultados: Neste trabalho são apresentadas pesquisas sobre a epidemiologia da sibilância e da asma nos primeiros anos de vida, as quais utilizaram diferentes métodos para definição de sibilância na infância e identificação dos seus fatores de risco. No entanto, a interação de fatores genéticos e ambientais foi unanimemente apontada como condição necessária para o desenvolvimento de sibilância e asma na infância. A maioria dos estudos encontrados foram realizados em países desenvolvidos.

Comentários: O conhecimento da prevalência, da gravidade e dos fatores de risco para sibilância e asma em lactentes é de grande interesse da comunidade médica do mundo todo. O aprofundamento de pesquisas sobre o tema é necessário para esclarecer as diferenças epidemiológicas e facilitar a implantação de medidas preventivas, o diagnóstico precoce da asma e seu tratamento mais adequado.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):43-50: Lactente, sibilo, asma, prevalência, fator de risco.

Abstract

Objective: To review the literature on the prevalence, severity and risk factors for asthma and wheezing in infants.

Sources: Original articles, reviews and consensus indexed in PubMed, MEDLINE, LILACS and SCIELO databases and online publications in the last 20 years.

Results: This paper presents epidemiologic studies on asthma and wheezing in infants, which used different criteria to define childhood wheezing and identify their risk factors. However, these researches pointed the interaction of genetic and environmental factors as a condition for the development of wheezing and childhood asthma, without exception. Most studies were conducted in affluent countries.

Comments: Knowledge of the prevalence, severity and risk factors for wheezing and asthma in infants is of great interest in the medical community worldwide. More research on the subject are required to clarify the epidemiological differences and favor the establishment of preventive actions, early diagnosis of asthma and opportune treatment for this condition.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(2):43-50: Infant, wheezing, asthma, prevalence, risk factor.

Introdução

A sibilância é um sintoma respiratório resultante de diversas doenças pulmonares ou não. O impacto que esta condição exerce sobre a qualidade de vida e sobre o uso de recursos médicos e hospitalares, bem como sua frequência elevada em todo o mundo, aponta para a necessidade de conhecermos melhor a epidemiologia da sibilância em lactentes.

Sibilância e asma em lactentes: prevalência e gravidade

A caracterização da sibilância nos primeiros anos de vida é bastante heterogênea, dependendo da frequência dos episódios, da gravidade, da idade de início e dos fatores associados, como infecções virais e presença de atopia. Provavelmente, esta variedade de fatores contribui para a inexistência de

um consenso na literatura médica para descrever a sibilância na infância. Apesar da diversidade de critérios, geralmente se aceita que, após três ou mais episódios de sibilância na infância, podemos afirmar que o lactente apresenta sibilância recorrente¹. Várias podem ser as causas de sibilância na infância e, embora a asma seja a mais comum, deve ser sempre diagnóstico de exclusão².

No estudo de coorte de nascidos vivos em Tucson, Arizona, Martinez et al observaram que aproximadamente 50% dos lactentes, acompanhados do nascimento até os primeiros seis anos de vida, manifestaram quadro de sibilância em algum momento da vida. Em cerca de dois terços deles, o início dos sintomas ocorreu já no primeiro ano de vida. Destes, a metade persistiu com sibilância apenas durante os primeiros três anos (sibilantes transitórios) e a outra metade persistiu até os seis anos de vida (sibilantes persistentes).

1. Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo. Laboratório de Função Pulmonar em Lactentes, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

2. Professor Titular, Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Além desses fenótipos, o terço restante iniciou seus sintomas após o terceiro ano de vida constituindo o grupo dos sibilantes tardios³.

Devido à maioria dos asmáticos apresentarem sintomas durante os primeiros anos de vida, identificar lactentes com alto risco para desenvolver esta doença é questão muito importante e desafiadora. Utilizando dados do Tucson Children's Respiratory Study, Castro Rodriguez et al. desenvolveram um índice preditivo para asma utilizando parâmetros clínicos e laboratoriais. A presença de sibilância frequente durante os três primeiros anos de vida associada a um fator de risco maior (história parental de asma ou pessoal de eczema) ou dois de três fatores de risco menores (eosinofilia [$> 4\%$], sibilância na ausência de infecções de vias aéreas superiores e rinite alérgica) aponta risco elevado do lactente ser asmático. Entre as crianças com índice positivo, 76% tiveram sintomas de asma entre 6 e 13 anos de vida e, entre as com índice negativo, 95% não apresentaram sintomas de asma nesta faixa etária⁴.

Recentemente, as Academias Europeia e Americana de Asma, Alergia e Imunologia publicaram consenso sobre sibilância em lactentes, que descreve quatro padrões distintos de sibilância durante a infância, assim como sua evolução⁵. São eles:

- *sibilância transitória* (sibilos durante os três primeiros anos de vida e não mais após essa idade);
- *sibilância não atópica* (sibilância desencadeada principalmente por vírus que tende a desaparecer com o avançar da idade);
- *asma persistente* (sibilância associada a manifestações clínicas de atopia; eosinofilia e/ou níveis séricos elevados de IgE total ou sensibilização comprovada a alimentos e/ou aeroalérgenos ou ter pai e/ou mãe com asma);
- *sibilância intermitente grave* (episódios pouco frequentes de sibilância aguda associados a poucos sintomas fora dos quadros agudos, e com a presença de características de atopia)⁵.

Apesar dos estudos apontarem para o desaparecimento da sibilância na maioria dos lactentes⁶⁻⁸, grande parte persiste com sintomas, e é importante observar que o surgimento da sibilância ocorre, principalmente, no primeiro ano de vida. Além disso, determinadas características pessoais dos lactentes sibilantes e a presença de determinados fatores de risco, já nesta idade, podem apontar aqueles indivíduos que provavelmente são asmáticos³. Estes merecem especial atenção para receber tratamento adequado e seguimento médico desde o início dos sintomas.

O diagnóstico precoce, e consequente o tratamento da asma na infância, têm implicações diretas sobre a morbimortalidade⁹, função pulmonar¹⁰ e incidência de comorbidades, como infecções respiratórias¹¹. Já foi bem estabelecido por consensos atuais sobre asma na infância, que o tratamento do período entre as crises, com corticosteroide inalatório ou antileucotrienos, oferece controle adequado dos sintomas desta doença⁵.

A exposição precoce e persistente aos agentes inalatórios do ambiente parece determinar o fenótipo de sibilância

relacionada comumente a infecções respiratórias virais, que geralmente se associa a complicações, como a pneumonia. Esta condição, que se apresenta como o tipo predominante de sibilância em lactentes na América Latina, não é benigna como se considera tradicionalmente. Ela é responsável por grande número de consultas médicas e uso dos recursos de saúde, contribui fortemente para a alta morbimortalidade por complicações respiratórias, em lactentes procedentes, em sua maioria, de populações pobres^{12,13}. Segundo o Ministério da Saúde, em 2006, 34,5% das internações hospitalares dos menores de um ano de vida, em todo o Brasil, ocorreram por doenças do aparelho respiratório. O mesmo percentual (34,9%) também foi encontrado na cidade de São Paulo¹⁴. No mesmo ano, houve 1.821 óbitos entre menores de um ano de vida como consequência destas doenças¹⁴.

A associação frequente entre sibilância e pneumonia em lactentes é bem conhecida pelos médicos¹⁵. Apesar da alta taxa de mortalidade por infecções respiratórias no primeiro ano de vida observada no Brasil e em outros países em desenvolvimento¹³, não se sabe qual é a taxa de prevalência e quais são os fatores de risco para sibilância nessa faixa etária.

Outro aspecto relevante deste sintoma é o impacto negativo que ele exerce sobre a qualidade de vida dos lactentes e seus pais, levando à perda de dias de trabalho e interferindo no sono e no apetite das crianças¹⁶. Esta influência da sibilância na qualidade de vida está diretamente relacionada à idade, presença de comorbidades, situação socioeconômica da família e à gravidade dos sintomas¹⁷.

A prevalência da sibilância recorrente em lactentes é difícil de ser estabelecida, e os estudos que tentaram avaliá-la em crianças menores de um ano mostram índices distintos, que oscilam entre 10% e 43%¹⁸⁻²¹. A variação observada entre os estudos pode estar relacionada à falta de padronização dos métodos empregados na identificação dos lactentes, ao tipo de estudo realizado, à definição de sibilância e ao limite da faixa etária estudada.

Poucos estudos isolados em países em desenvolvimento avaliaram a prevalência e os fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida. Também pouco se sabe se à semelhança da asma, a prevalência de sibilância recorrente em lactentes está aumentando no mundo²².

No Brasil, estudo transversal realizado em São Paulo (SP) encontrou prevalência de sibilância recente (um ou mais episódios nos últimos 12 meses) de 11% entre crianças de 6 a 11 meses e de 14,3% entre as de 12 a 23 meses de vida²³. Nesta mesma cidade, coorte de crianças com risco elevado para desenvolver asma documentou que, ao fim de 30 meses de acompanhamento, 52% dessas crianças apresentavam quadro de sibilância recorrente²⁴. Muiño et al. acompanharam coorte de recém-nascidos vivos até 12 anos de idade em Pelotas (RS) e observaram prevalência de sibilância transitória (chiado até 4 anos e ausência de chiado aos 10-12 anos) de 43,9%, sibilância persistente (chiado em todos os acompanhamentos) de 6,4% e sibilância de início tardio (chiado aos 10-12 anos) de 3,3%²⁵.

Para comparar a prevalência da sibilância em lactentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento, surgiu o

Estudio Internacional de Sibilâncias em Lactentes (EISL), estudo multicêntrico internacional do qual participam países da América Latina (Brasil, Chile, Colômbia, Venezuela e México), Holanda e Espanha na sua primeira fase. O EISL teve como instrumento um questionário escrito (QE), validado para a obtenção de dados confiáveis sobre sibilância em lactentes brasileiros^{26,27}. Os dados publicados até o momento pelos centros participantes do EISL mostram taxas semelhantes de sibilância e de sibilância recorrente (três ou mais episódios) em lactentes na região centro-sul de São Paulo (SP)²⁸, Curitiba (PR)²⁹ e El Salvador³⁰, e valores menores de prevalência de sibilância e sibilância recorrente em Honduras³⁰ e na Holanda³¹ (Tabela 1).

Fatores de risco associados à sibilância e asma na infância

Estudos em todo o mundo apontam a interação entre fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da sibilância na infância e muito se tem investigado sobre esta relação^{32,33}. No entanto, os mecanismos que a envolvem ainda não estão bem esclarecidos.

Entre os fatores genéticos, estudos prospectivos apontam, principalmente, o gênero masculino³, os antecedentes pessoais³ e familiares de atopia⁴, a etnia³⁴, a sensibilização precoce a alérgenos³⁵, a função pulmonar reduzida ao nascimento⁸ e alterações no sistema imunológico^{36,37}. Entre os fatores ambientais, destacam-se o tabagismo passivo³⁸ e as infecções respiratórias por vírus³⁹, além do contato com animais de estimação⁴⁰, dos fatores psicossociais¹² e socioeconômicos da família⁴¹. Dependendo da interação entre estes inúmeros fatores, podemos observar diversos fenótipos de sibilância em lactentes^{3,5}.

1. Gênero masculino

A maior prevalência de sibilância e asma na infância entre os meninos já foi observada por diversos autores^{42,43}, e tem sido justificada pelo menor tamanho das vias aéreas dos meninos em relação ao tamanho dos pulmões, na infância⁴⁴ e pelos fluxos expiratórios forçados dos meninos, em média, 20% menores do que das meninas durante o primeiro

ano de vida, quando estes parâmetros são corrigidos pela estatura⁴⁵.

2. Etnia

Em países desenvolvidos, as maiores prevalências e morbidades de sibilância e asma ocorrem entre crianças negras, particularmente as que moram em grandes centros urbanos e possuem baixo nível socioeconômico^{34,46,47}. Portanto, é necessário inserir a saúde da criança dentro do contexto sociocultural e econômico de cada grupo étnico, e reconhecer que potenciais explicações para diferenças observadas não necessariamente se refiram à etnia. Contribui como fator limitante para a avaliação da influência da raça no desenvolvimento da sibilância, a dificuldade em identificar, com precisão, a que grupo étnico pertencem os indivíduos nascidos em países com índices elevados de miscigenação, como o Brasil.

3. Susceptibilidade imunológica

No primeiro ano de vida, determinadas funções do sistema imunológico ainda estão imaturas, como apresentação de antígenos, funções das células T e produção de anticorpos⁴⁸. Todos esses elementos são influenciados pelo potencial genético do indivíduo, bem como por sua interação com fatores ambientais e fatores relacionados ao desenvolvimento da criança. Portanto, é provável que a susceptibilidade imunológica para a sibilância e para a asma seja estabelecida muito precocemente durante a vida pós-natal. Stern et al. identificaram que a produção de Interferon gama aos 9 meses de vida estava inversamente relacionada à sibilância transitória (até 6 anos de vida) e à sibilância persistente (antes e depois dos 6 anos de vida), mas não à sibilância de início tardio (início após 6 anos de vida)⁵⁰. Estudos recentes sugerem que níveis elevados de IL-8 no sangue do cordão umbilical ao nascimento estão relacionados à presença de sibilância no primeiro ano de vida³⁶, e que níveis elevados de IL-13 em vigência de bronquiolite aguda estão relacionados ao número de episódios subsequentes de sibilância na infância³⁷. Estes resultados sugerem que características do sistema imunológico presentes durante o primeiro ano de vida podem antecipar a probabilidade do desenvolvimento

Tabela 1 - Prevalência de sibilância alguma vez e sibilância recorrente no primeiro ano de vida de cinco centros participantes do EISL

Centro do EISL	Total da amostra (n)	Sibilância alguma vez (%)	Sibilância recorrente (%)
São Paulo (Brasil)	1.014	46,0	26,6
Curitiba (Brasil)	3.033	45,4	22,6
Zwolle (Holanda)	1.115	28,5	14,5
La Libertad (El Salvador)	1.047	41,2	18,4
San Pedro Sulas (Honduras)	780	27,7	11,7

dos episódios de obstrução de vias aéreas, caracterizados pela sibilância.

4. Função pulmonar

O acompanhamento de lactentes sibilantes na infância aponta para melhora da função pulmonar e, consequentemente, melhora da sibilância na idade escolar. No entanto, o seguimento até a idade adulta revelou que a reincidência da sibilância é comum no adulto jovem que apresentou sibilância quando lactente⁶⁻⁸, e que há maior risco para surgimento da asma e diminuição da função pulmonar, independente do desenvolvimento de atopia, em adultos jovens que foram hospitalizados por sibilância antes dos 24 meses de vida⁴⁹. Portanto, a função pulmonar diminuída nos primeiros meses de vida é reconhecida como fator de risco para obstrução das vias aéreas em adultos jovens⁵⁰. Por sua vez, as crianças da coorte de Tucson (EUA) que desenvolveram asma atópica apresentaram função pulmonar normal ao nascimento, porém houve diminuição da função pulmonar com a progressão da doença e o agravamento dos sintomas³.

Os fatores associados a melhor ou pior evolução da função pulmonar dos lactentes sibilantes ainda são desconhecidos, e os poucos estudos que seguiram o crescimento pulmonar destes indivíduos empregaram diferentes técnicas de avaliação de função pulmonar. Nos últimos anos, entretanto, houve grande evolução nos métodos disponíveis para tanto, e muitos achados prévios devem ser corroborados por métodos mais sensíveis e estudos padronizados sobre o assunto.

5. Antecedentes familiares e pessoais de atopia

A presença da atopia familiar e pessoal como fatores de risco para asma subsequente em lactentes sibilantes já está bem estabelecida^{3,4}. Em 1999, estudo sobre fatores de risco para os diferentes fenótipos de sibilância em lactentes, identificou que a asma ou a doença pulmonar obstrutiva crônica materna estão mais associadas à sibilância persistente do que à sibilância transitória ou a de início tardio em lactentes. No mesmo estudo, comprovou-se risco cinco vezes maior de sibilância persistente ou de início tardio para os lactentes com antecedentes pessoais de eczema ou rinite alérgica⁵¹. No entanto, estudo mais recente demonstra que apesar de existir risco aumentado de desenvolver asma após o aparecimento de dermatite atópica (DA) precocemente na infância, apenas uma em cada três crianças com DA desenvolvem asma⁵².

Outro estudo prospectivo acompanhou mais de mil crianças do nascimento até os dez anos de vida para observar os diversos fenótipos de sibilância e seus fatores de risco. A presença de atopia foi o fenótipo associado às formas mais graves de sibilância na infância. Nestas crianças, a hereditariedade, a sensibilização aos alérgenos e a sinergia destes com outros fatores ambientais, foram determinantes para o início da sibilância⁴².

O estudo americano, multicêntrico, Prevention on Early Asthma in Kids (PEAK), realizado com lactentes com idade de dois a três anos e risco elevado para asma, observou alta prevalência de sensibilização aos aeroalérgenos neste grupo, sugerindo que os aeroalérgenos devem ter papel importante

no desenvolvimento precoce da asma³⁵. No Brasil, o estudo sobre fatores de risco para sibilância em crianças em Ribeirão Preto (SP) observou que a história familiar de alergia foi associada à sibilância nos primeiros dois anos de vida de modo independente, e a sensibilização a alérgenos inalantes foi o principal fator de risco para sibilância em crianças de 2 a 12 anos de vida³⁹. Em Pelotas (RS), coorte de crianças acompanhadas até os seis anos de idade demonstrou associação positiva entre a presença de história de asma na família e asma aos seis anos⁵³. Em São Paulo (SP), observou-se que a presença de eczema e de rinoconjuntivite em crianças entre 6 e 7 anos estão entre os fatores de risco significativamente associados à asma nesta idade⁵⁴.

6. Infecções de vias aéreas

A associação frequente de sibilância e infecções de vias aéreas superiores e inferiores é bem conhecida. Infecções por rinovírus humanos, vírus sincicial respiratório (VSR) e outros (metapneumovírus e parainfluenzavírus), são responsáveis pela maioria das exacerbações de asma na infância^{5,55}. Existem ainda evidências da relação entre a colonização da faringe de neonatos por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou *M. catarrhalis* e maior risco para sibilância recorrente e asma precoce⁵⁶.

O vírus sincicial respiratório é responsável pela maioria das infecções das vias aéreas inferiores em lactentes⁵⁷, e vários estudos confirmam a associação entre a infecção respiratória pelo VSR e a sibilância na infância^{55,58}. Mais recentemente, estudos prospectivos avaliaram a relação entre infecções virais de vias aéreas em lactentes com pais atópicos e alto risco para desenvolver asma, e identificaram que a infecção viral pelo rinovírus no primeiro ano de vida é um fator de risco equivalente⁵⁹ ou mais importante do que a infecção pelo VSR^{60,61} para sibilância em idade pré-escolar e desenvolvimento de asma na idade escolar. Em nosso meio, estudo de coorte em Ribeirão Preto (SP) apontou que infecções respiratórias por vírus e história familiar de alergia foram associadas de modo independente à sibilância em crianças menores de dois anos de idade³⁹. Recentemente, a publicação sobre os fatores de risco obtidos pelo EISL demonstrou que, entre os lactentes participantes do estudo, aqueles que tiveram infecções de vias aéreas superiores no primeiro trimestre de vida apresentaram risco três vezes maior para sibilância pelo menos uma vez e sibilância recorrente⁶².

Sabemos que, durante a infecção viral, pode haver lesão do epitélio das vias aéreas, induzindo à inflamação e estimulando a reação imunológica e a hiper-responsividade brônquica⁵. É provável que haja uma relação entre a imaturidade da resposta imunológica e a ação dos vírus nos lactentes que evoluem com sibilância e asma após uma infecção respiratória⁶³. No entanto, os mecanismos envolvidos na associação das infecções virais com a sibilância não estão completamente elucidados. As evidências disponíveis sugerem que os fatores que explicam essa conexão são heterogêneos. Há anos, vários pesquisadores estudam esta relação no mundo todo, e países desenvolvidos e em desenvolvimento têm a mesma preocupação, principalmente com relação às crianças que vivem em condições socioeconômicas desfavoráveis.

É importante notar que ainda não se sabe explicar porque, embora todas as crianças entrem em contato com os vírus no período de contágio, certa parte desenvolve os sintomas e nem todas evoluem com sibilância. Evidências atuais sugerem que mecanismos diferentes e aparentemente contraditórios relacionados à função^{3,64} e ao desenvolvimento pulmonar⁵⁵ bem como à responsividade imunológica²¹ podem explicar a associação entre infecções virais pulmonares no início da vida e sibilância ou asma subsequentes.

7. Alimentação no primeiro ano de vida

O aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida é considerado medida fundamental para a saúde do lactente. As propriedades nutricionais do leite materno são inegáveis, e a recomendação para o aleitamento materno pela Organização Mundial de Saúde se dá pelos inúmeros benefícios proporcionados ao lactente e à mãe, entre eles, aumento do vínculo mãe-filho, menor risco de alergia alimentar, obesidade, infecções no primeiro ano de vida, entre outras doenças agudas e crônicas⁶⁵.

Apesar das evidências quanto à proteção contra o desenvolvimento de atopia, principalmente em crianças com pais atópicos⁶⁶, a indicação da amamentação por período prolongado, como fator protetor para sibilância na infância, ainda é controversa^{67,68}. Em estudo de coorte, observou-se que o aleitamento materno por mais de seis meses foi um fator protetor contra sibilância transitória, mas também foi considerado um fator de risco moderado para a sibilância de início tardio⁵¹. Estudo com crianças com história familiar de atopia, observou que aquelas que receberam aleitamento materno tiveram menor incidência de sibilância do que as que não foram amamentadas⁶⁹. Em estudos mais recentes, o aleitamento materno exclusivo também foi fator protetor contra a sibilância precoce⁴² e contra a sibilância recorrente⁶².

Revisões de estudos que avaliaram a influência da alimentação durante a gestação, a lactação e o primeiro ano de vida no desenvolvimento de sibilância e atopia na infância, indicam que, no momento, não há evidências do efeito protetor do aleitamento materno exclusivo e da introdução tardia de sólidos para o desenvolvimento de sibilância, atopia ou eczema em lactentes jovens com risco para atopia^{70,71}. Por outro lado, o aleitamento materno parece diminuir a frequência dos episódios de sibilância em lactentes, os quais geralmente estão associados às infecções respiratórias⁷².

Estudos sobre a influência da dieta no aumento da prevalência da asma na infância têm apresentado resultados conflitantes^{70,71,73}. Em São Paulo (SP), estudo recentemente realizado em creches públicas constatou que a maioria dos pais oferece alimentos industrializados às crianças antes do primeiro ano de vida (comunicação pessoal). No entanto, a relação entre este hábito e o desenvolvimento de sibilância entre os lactentes desta localidade ainda não havia sido identificada. Devido à grande relevância deste assunto em todo o mundo, sobretudo em nosso meio, existe a necessidade de mais pesquisas que avaliem a relação em longo prazo entre o aleitamento materno, o consumo de alimentos industrializados e a sibilância.

8. Tabagismo passivo e poluição do ar

A exposição à fumaça de cigarro pré e/ou pós-natal é um dos fatores de risco mais importantes para sibilância em lactentes^{30,38,74}. O tabagismo materno durante a gestação altera o desenvolvimento pulmonar fetal, e lactentes cujas mães fumaram durante a gestação, apresentam diminuição da função pulmonar e maior risco de sibilância^{75,76}. Este também é um dos poucos fatores de risco que podem ser evitados e controlados pelos pais dos lactentes.

Segundo diversos autores, o tabagismo materno durante a gestação é fator de risco para sibilância de repetição no primeiro ano de vida^{20,38}, para o diagnóstico médico de asma nos dois primeiros anos de vida³⁸ e está mais associado à sibilância persistente do que a transitória ou de início tardio⁵¹.

Avaliando a relação entre o tabagismo passivo e a asma na infância nos Estados Unidos da América, Goodwin sugeriu haver relação entre o aumento progressivo e paralelo das taxas de tabagismo entre mulheres e asma em crianças nos últimos cem anos⁷⁷. As crianças de nível socioeconômico baixo daquele país apresentaram risco considerável de desenvolver asma se suas mães fumassem mais de 10 cigarros/dia⁷⁴.

Estudos com lactentes que desenvolveram bronquiolite na infância demonstraram que a exposição precoce à fumaça de cigarro é fator de risco significativa para asma e para alterações da função pulmonar em adultos jovens⁷⁸, inclusive com deterioração permanente da função pulmonar⁷⁸. Exposição aos produtos da combustão do óleo diesel, do gás de cozinha, aos herbicidas e aos pesticidas, no primeiro ano de vida, também foi associada às doenças respiratórias na infância^{79,80}.

9. Exposição aos alérgenos de animais e fungos

Estudos recentes sugerem que o efeito dos alérgenos sobre a asma estaria relacionado à frequência e ao grau de sua exposição, à idade e à maturidade imunológica da criança, induzindo o surgimento da tolerância ou da sensibilização a estes agentes.

Diversos estudos confirmam que a sensibilização precoce a pelo/epitélio de animais, polens e outros alérgenos inalantes aumenta o risco para o desenvolvimento de asma e atopia⁸¹⁻⁸³. Estudo longitudinal com crianças em Nova York sugere que ter gato dentro de casa pode ser considerado fator de risco para sensibilização precoce ao alérgeno deste animal e para sibilância aos três anos de vida. Porém, no mesmo estudo, a presença do animal no domicílio conferiu proteção contra a sibilância aos cinco anos de idade⁸⁴.

Em contrapartida, outros autores observaram que a exposição ao alérgeno de gato provocou redução modesta da frequência da sibilância no primeiro ano de vida em lactentes com risco para desenvolver asma, enquanto a exposição ao alérgeno de cão não teve nenhuma relação com a sibilância⁸⁵. Também há evidências de que um ambiente domiciliar com muitos cães e altos níveis de endotoxina pode conduzir à redução da sibilância na infância⁸⁶. Há, portanto, resultados controversos quanto à relação entre o contato precoce com animais de estimação e o desenvolvimento de sibilância na infância.

Quanto à exposição precoce aos fungos e à umidade, estudos sobre o assunto são unânimes em apontá-los como fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida⁸⁷⁻⁸⁹.

10. Número de irmãos, frequência à creche e condições socioeconômicas

Estudos demonstram que ter irmãos e frequentar creche são fatores de risco para sibilância transitória⁹⁰ e fatores protetores contra sibilância tardia⁵¹. É provável que o contato com outras crianças favoreça a exposição precoce aos agentes infecciosos, principalmente vírus, levando à sibilância transitória naqueles lactentes sem predisposição para o desenvolvimento de asma, mas também desencadeando o quadro de sibilância precoce nos prováveis asmáticos.

Exposições aos fatores de risco ambientais, especialmente aqueles relacionados à condição socioeconômica baixa, são apontadas como a principal causa da maior prevalência da sibilância e asma em países em desenvolvimento quando comparados aos países desenvolvidos^{19,41}. No entanto, mesmo nos países desenvolvidos, observa-se que a prevalência e os fatores de risco para a sibilância e a asma na infância variam enormemente de acordo com o padrão socioeconômico e o contexto racial/étnico apresentado^{34,46,47}.

Comentários

O conhecimento da prevalência, da gravidade e dos fatores de risco para sibilância em lactentes é de grande interesse da comunidade médica do mundo todo. No entanto, apesar da relevância desta condição, ainda existem poucos estudos sobre o assunto em países em desenvolvimento, inclusive no Brasil.

O EISL identificou que, entre os 28.687 lactentes participantes da América Latina e Europa, os principais fatores de risco para sibilância alguma vez e sibilância recorrente no primeiro ano de vida foram ter apresentado infecções de vias aéreas superiores no primeiro trimestre de vida e frequentar creches. Outros fatores de risco observados foram: gênero masculino, exposição à fumaça de cigarro na gestação, história familiar de asma/rinite e eczema na infância. O aleitamento materno por mais de três meses foi protetor contra sibilância recorrente na América Latina e Europa, enquanto o nível superior de ensino da mãe foi protetor contra sibilância somente na América Latina⁶². O aprofundamento das pesquisas sobre a sibilância e a asma na infância se faz necessário, o que pode colaborar com a implantação de políticas públicas de saúde direcionadas para diminuir as desigualdades socioeconômicas e educacionais da população e, conseqüentemente, reduzir a prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida, sobretudo em países em desenvolvimento.

Referências

1. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:65-81.
2. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-43.
3. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
4. 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.
5. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
6. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
7. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:155-60.
8. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-8.
9. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63:8-13.
10. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763-70.
11. Castro-Rodriguez JA, Mallol J, Rodriguez J, Auger F, Andrade R. Risk factors for X-ray pneumonia in the first year of life and its relation to wheezing: a longitudinal study in a socioeconomic disadvantaged population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:3-8.
12. Klinnert MD, Price MR, Liu AH, Robinson JL. Morbidity patterns among low-income wheezing infants. *Pediatrics* 2003;112:49-57.
13. Wardlaw TMJ, Emily White; Hodge, Matthew; World Health Organization; UNICEF. In: Pneumonia: the forgotten killer of children. Ed: UNICEF/WHO, 2006.
14. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Hospitalizações. Serviço de Vigilância Sanitária. DATASUS, 2006 [citado em 10/11/09] [1 tela] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ldb2007/d13>.
15. Pereira JC, Escuder MM. Susceptibility of asthmatic children to respiratory infection. *Rev Saude Publica* 1997;31:441-7.
16. Mohangoo AD E-BM, Juniper EF, Moll HA, de Koning HJ, Raat H. Health-related quality of life in preschool children with wheezing and dyspnea: preliminary results from a random general population sample. *Qual Life Res* 2005;14:1931-6.
17. Oostenbrink R, Jansingh-Piepers EM, Raat H, Nuijsink M, Landgraf JM, Essink-Bot ML, et al. Health-related quality of life of pre-school children with wheezing illness. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:993-1000.
18. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001;56:589-95.
19. 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.
20. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:227-36.

21. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:70-6.
22. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
23. Benício MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of São Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 2004;82:516-22.
24. Rullo VE, Solé D, Arruda LK, Valente V, Nakamura C, Nóbrega FJ, et al. House-dust endotoxin exposure and recurrent wheezing in infants: a cohort study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:484-5.
25. Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Fenótipos de sibilância do nascimento à adolescência: estudo de coorte em Pelotas, Brasil: 1993-2004. *J Bras Pneumol* 2008;34:347-55.
26. Chong Neto HJ, Rosário 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.
27. Dela 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;19:35-42.
28. Dela Bianca AC, Wandalsen G, Mallol J, Solé D. Prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida na cidade de São Paulo, Brasil. *J Bras Pneumol* 2010; in press.
29. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalência de sibilância recorrente em lactentes. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:357-62.
30. 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.
31. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:149-56.
32. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:163-9.
33. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
34. Panico L, Bartley M, Marmot M, Nazroo JY, Sacker A, Kelly YJ. Ethnic variation in childhood asthma and wheezing illnesses: findings from the Millennium Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2007;36:1093-102.
35. 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.
36. Tadaki H, Arakawa H, Sugiyama M, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H, et al. Association of cord blood cytokine levels with wheezy infants in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:227-33.
37. Uzuner N, Gurcu O, Olmez D, Babayigit A, Islekel H, Karaman O, et al. Relation between serum IL-4, IL-13 and IFN-gamma levels and recurrence of wheezing episodes in infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:648-51.
38. Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006;7:3.
39. Camara AA, Silva JM, Ferriani VP, Tobias KR, Macedo IS, Padovani MA, et al. Risk factors for wheezing in a subtropical environment: role of respiratory viruses and allergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:551-7.
40. Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:755-62.
41. Mallol J. Childhood asthma in developing countries. Low income aspects and related matters. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:283-6.
42. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:84-91.
43. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:52-66; discussion 90-1.
44. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:513-9.
45. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1084-92.
46. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:555-62.
47. Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 1990;264:1688-92.
48. Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-61.
49. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1070-6.
50. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
51. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1617-22.
52. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:565-9.
53. Chatkin MN, Menezes AM. Prevalência e fatores de risco para asma entre escolares de uma coorte no Sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:411-6.
54. Casagrande RR, Pastorino AC, Souza RG, Leone C, Solé D, Jacob CM. Prevalência de asma e fatores de risco em escolares da cidade de São Paulo. *Rev Saúde Pública* 2008;42:517-23.
55. 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;354:541-5.
56. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
57. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev* 2009;10 Suppl 1:29-31.
58. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989;129:1232-46.
59. 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.
60. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:995-9.

61. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
62. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL. 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.
63. Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:157-61.
64. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Young S, et al. Infants with flow limitation at 4 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1294-8.
65. León-Cava N. Quantifying the benefits of breastfeeding: a summary of the evidence. On line. 2002. [Citado em 10/01/2010]. [1 tela]. Disponível em URL: <http://www.paho.org/english/ad/fch/bob-main.htm>.
66. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833-43.
67. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007;335:815.
68. Kuiper S, Muris JW, Dompeling E, Kester AD, Wesseling G, Knottnerus JA, et al. Interactive effect of family history and environmental factors on respiratory tract-related morbidity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:388-95.
69. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993;68:724-8.
70. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:502-7.
71. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-48.
72. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
73. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008;122:115-22.
74. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992;89:21-6.
75. Tager IH, Tosteson T, Castile R, Brown R, Weiss S, Speizer F. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am. Rev. Respir.* 1993;147:811-7.
76. Young S, Sherrill, D, Arnott J, Diepeveen D, Lesouëf P, Landau L. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatric Pulmonology* 2000;29:331-40.
77. Goodwin RD. Environmental tobacco smoke and the epidemic of asthma in children: the role of cigarette use. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:447-54.
78. Goksoy E, Gustafsson PM, Alm B, Amark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:396-403.
79. Burr ML. Indoor air pollution and the respiratory health of children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:3-5.
80. Ryan PH, LeMasters G, Biagini J, Bernstein D, Grinshpun SA, Shukla R, et al. Is it traffic type, volume, or distance? Wheezing in infants living near truck and bus traffic. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:279-84.
81. Polk S, Sunyer J, Munoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C, et al. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:273-8.
82. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
83. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3-14.
84. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Johnson A, Goldstein IF, Garfinkel RS, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1047-52.
85. Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003;158:195-202.
86. Campo P, Kalra HK, Levin L, Reponen T, Olds R, Lumms ZL, et al. Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1271-8.
87. Karvonen AM, Hyvarinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S, et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics* 2009;124:e329-38.
88. Harley KG, Macher JM, Lipsett M, Duramad P, Holland NT, Prager SS, et al. Fungi and pollen exposure in the first months of life and risk of early childhood wheezing. *Thorax* 2009;64:353-8.
89. Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:232-7.
90. Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005;35:733-40.

Correspondência:
 Ana Caroline C. Dela Bianca
 Rua dos Otonis, 725
 CEP 04025-002 - São Paulo - SP
 Tel.: (11) 5579.1590
 E-mail: caroldelabianca@hotmail.com