

## Prevalence of recurrent wheezing in infants

### *Prevalência de sibilância recorrente em lactentes*

Herberto José Chong Neto<sup>1</sup>, Nelson Augusto Rosário<sup>2</sup>, Dirceu Solé<sup>3</sup>, Javier Mallol<sup>4</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Verificar a prevalência da sibilância recorrente em lactentes na cidade de Curitiba (PR).

**Métodos:** Estudo transversal pela aplicação de questionários aos pais de lactentes, idade entre 12 e 15 meses, que procuraram unidades de saúde para imunização no período entre agosto de 2005 e dezembro de 2006. Este instrumento padronizado e validado consiste de perguntas sobre características demográficas, sibilância, infecções respiratórias e fatores de risco. Durante o período de estudo, a Secretaria Municipal de Saúde possuía 107 unidades de saúde, das quais 35 foram selecionadas por sorteio e distribuídas homogêneas no território municipal.

**Resultados:** Um total de 1.364 lactentes (45,4%) apresentou um ou mais episódios de sibilância nos primeiros 12 meses de vida, com início aos 5,5±3,1 meses (média ± desvio padrão), e 678 (22,6%) tiveram três ou mais episódios. Utilizaram  $\beta_2$ -agonistas, corticóides inalatórios, corticóides orais e antagonistas do receptor de leucotrienos 84,6, 18,5, 24,3 e 5,4% dos sibilantes, respectivamente. Sintomas noturnos, dificuldade intensa para respirar e visitas a emergência estiveram presente em 58,9, 46,2 e 57,6% dos lactentes que sibilaram; destes, 12,7% foram hospitalizados por asma e 10,9% tiveram diagnóstico médico de asma. Sintomas noturnos, visitas à emergência, gravidade dos sintomas, hospitalização por asma e diagnóstico médico de asma foram mais frequentes entre os que apresentaram três ou mais crises ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** A prevalência de lactentes sibilantes em Curitiba é elevada, com início precoce e alta morbidade. Possivelmente, esses lactentes representam um contingente expressivo de asmáticos.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(4):357-362: Epidemiologia, lactentes, sibilância, asma, tratamento.*

#### Abstract

**Objective:** To identify the prevalence of recurrent wheezing in infants in the city of Curitiba, state of Paraná, Brazil.

**Methods:** A cross sectional study carried out by means of administering questionnaires to the parents of infants aged 12 to 15 months attending health centers for immunization during the period between August 2005 and December 2006. This is a standardized and validated instrument consisting of questions on demographic characteristics, wheezing, respiratory infections and risk factors. At the time of the study the City Health Department had 107 health centers, 35 of which were selected by lots and distributed homogeneously across the municipal territory.

**Results:** A total of 1,364 infants (45.4%) had episodes of wheezing during their first 12 months of life, with onset at 5.5±3.1 months (mean ± standard deviation), and 678 (22.6%) had had three or more episodes. In 84.6% of the wheezing children treatment was with  $\beta_2$ -agonists, with inhaled corticosteroids in 18.5%, oral corticosteroids in 24.3% and leukotriene receptor antagonists were used with 5.4%. The wheezing children exhibited nocturnal symptoms, intense difficulty breathing and visits to emergency services in the proportions of 58.9, 46.2 and 57.6%, respectively; while 12.7% were admitted to hospital for asthma and 10.9% had had a medical diagnosis of asthma. Nocturnal symptoms, visits to emergency, severity of symptoms, hospital admissions for asthma and medical diagnoses of asthma were all more common among those who had suffered three or more crises ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** There is an elevated prevalence of wheezing among the infants of Curitiba, with early onset and elevated morbidity. It is possible that these infants represent a large contingent of asthmatics.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(4):357-362: Epidemiology, infants, wheezing, asthma, treatment.*

1. Doutorando em Medicina Interna, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.
2. Professor titular, Hospital de Clínicas, UFPR, Curitiba, PR.
3. Professor titular livre-docente, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.
4. Professor titular, Universidade de Santiago do Chile (USACH), Santiago, Chile.

**Como citar este artigo:** Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):357-362.

Artigo submetido em 09.02.07, aceito em 16.05.07.

doi 10.2223/JPED.1679

## Introdução

A epidemiologia da asma tem sido motivo de diversos estudos nas mais variadas faixas de idade. Amplamente divulgada, a iniciativa *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, é um método utilizado para verificar a prevalência de asma e doenças alérgicas de maneira uniforme em todo o mundo.

A metodologia ISAAC consiste na aplicação de questionário escrito (QE) e/ou vídeo-questionário, sendo o QE o mais utilizado por ser de baixo custo, auto-aplicável e independente de pessoal treinado. Esses questionários padronizados foram validados em várias línguas, inclusive em português<sup>1,2</sup>.

Na fase I do ISAAC, 64% dos centros aplicaram a forma escrita do questionário, com mais de 300.000 participantes e uma prevalência de crianças com asma nos últimos 12 meses variando entre 1,6 e 36,8%<sup>3</sup>. Após 7 anos, em média, realizou-se a fase III deste projeto, e 56 países envolveram aproximadamente 500.000 escolares e adolescentes. Entre os centros que avaliaram crianças com 6-7 anos, a prevalência de asma variou em 59% deles, com 64% apresentando aumento do número de asmáticos, ao passo que, entre os locais onde foram investigadas crianças com 13-14 anos, 77% demonstraram variação e 51% evidenciaram aumento na prevalência de asmáticos<sup>4</sup>.

No Brasil, a fase I do ISAAC foi inicialmente realizada por meio de QE em São Paulo, Curitiba, Porto Alegre, Itabira, Recife, Salvador e Uberlândia, entre outras, com a prevalência de asma variando entre 4,8 e 26,4% das crianças<sup>5-9</sup>. Durante os anos de 2002 e 2003, realizou-se no Brasil a fase III do ISAAC, com a participação de 21 centros em 20 cidades, porém nove centros avaliaram apenas adolescentes. Demonstrou-se que a prevalência média de asma entre escolares e adolescentes foi de 24,3 e 19,0%, respectivamente, com índices maiores encontrados nos centros mais próximos à linha do Equador<sup>10</sup>.

Em 1995, na fase I do ISAAC em Curitiba, Ferrari et al. observaram que a prevalência de sintomas da asma entre adolescentes foi de 18,4% e, 6 anos depois, Riedi et al. realizaram a fase III deste estudo, observando prevalência de sintomas da asma em adolescentes de 18,7%, não tendo aumentado em relação à avaliação anterior<sup>6,11</sup>.

A prevalência de asma em crianças menores de 5 anos tem sido pouco estudada pela dificuldade em estabelecer o diagnóstico da doença nesta faixa etária e porque outras doenças respiratórias têm sibilância e podem ser confundidas ou estarem associadas à asma.

Em uma coorte de 1 ano com 188 recém-nascidos a termo de famílias de baixa renda, Mallol et al. verificaram que 80,3% deles tiveram episódios de sibilância no primeiro ano

de vida, 43,1% apresentaram três ou mais crises e 44,1% sibilaram nos primeiros 3 meses<sup>12</sup>.

Nos EUA e Inglaterra, estudos de coorte evidenciaram que a prevalência de lactentes que sibilaram no primeiro ano de vida variou entre 10 e 42%, e que entre 8 e 17,2% apresentaram mais de três episódios<sup>13-16</sup>.

A despeito dos diferentes métodos utilizados para verificar a prevalência de sibilância e asma em lactentes, estas ainda são pouco conhecidas e um instrumento padronizado e validado está sendo utilizado para determinação desses índices. O objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de sibilância recorrente em lactentes em Curitiba utilizando um QE padronizado e validado.

## Métodos

O presente estudo foi realizado na cidade de Curitiba, como parte do projeto *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL)*. O EISL é multicêntrico, internacional, transversal, desenhado para avaliar a prevalência, gravidade e outras características das sibilâncias em lactentes da América Latina e da Península Ibérica durante o primeiro ano de vida. Além disso, o EISL foi desenvolvido para determinar a associação de sibilâncias com outras doenças respiratórias, como pneumonia, e definir eventuais fatores de risco para sibilâncias ou pneumonias em lactentes nos seus primeiros 12 meses de vida. Este estudo, assim como o ISAAC, utiliza definições de caso e metodologia padronizada, que aumentam o valor de comparações entre os centros de diferentes países e facilitam a colaboração internacional.

Antes da aplicação do questionário, o mesmo foi traduzido para o português, vertido para o espanhol e validado para nossa população<sup>17</sup>. Este instrumento consiste de 65 perguntas sobre características demográficas, sibilâncias, infecções respiratórias e fatores de risco. As perguntas referentes à epidemiologia encontram-se na Figura 1.

Durante os 17 meses de estudo, a Secretaria Municipal de Saúde possuía 107 unidades de saúde, das quais selecionamos 35 por sorteio, distribuídas proporcionalmente dentro do território municipal. A administração dessas unidades de saúde é feita por oito coordenações regionais, que comandam um determinado número das mesmas. Portanto, se uma regional administra 20 unidades de saúde, corresponde a  $20/107 = 18,7\%$  do total. Este percentual de 35 = 6,5 foi arredondado para sete unidades de saúde. Escolhemos este método, pois, se apenas dividíssemos a cidade em quatro quadrantes, a distribuição da população não seria homogênea, uma vez que o território do município possui forma triangular, com distribuição demográfica irregular.

Os pais ou representantes legais de lactentes com idade entre 12 e 15 meses que procuraram consecutivamente as unidades de saúde para imunização rotineira no período de agosto de 2005 a dezembro de 2006 foram abordados e es-

1)	Seu bebê teve chiado no peito ou bronquite ou sibilâncias nos seus primeiros 12 meses de vida? ( ) Sim ( ) Não
2)	Quantos episódios de chiado no peito (bronquite ou sibilâncias) ele teve no primeiro ano de vida? ( ) Nenhum ( ) Menos de 3 episódios ( ) 3 a 6 episódios ( ) Mais de 6 episódios
3)	Com que idade seu bebê teve o primeiro episódio de chiado no peito (primeira bronquite)? Aos _____ meses
4)	Seu bebê recebeu tratamento com medicamentos inalados para aliviar o chiado no peito (broncodilatadores) por nebulizadores ou inaladores (bombinhas)? (Por exemplo: Salbutamol®, Aerolin®, Berotec®, Brycanil®) ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei
5)	Seu bebê recebeu tratamento com corticóides (cortisonas) inalados (bombinhas)? (Por exemplo: Symbicort®, Flixotide®, Seretide®, Clenil®, Beclosol®, Budesonide®, Busonid®, Pulmicort®, Beclometasone, Fluticasone, etc.) ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei
6)	Seu bebê recebeu tratamento com antileucotrienos (Singulair®)? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei
7)	Seu bebê recebeu tratamento com corticóides orais (Predsim®, Prelone®, Decadron®)? ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei
8)	Nos últimos 12 meses, quantas vezes você acordou durante a noite devido à tosse ou chiado no peito do seu bebê? ( ) Nunca ( ) Raras vezes (menos de 1 vez ao mês) ( ) Algumas vezes (algumas semanas em alguns meses) ( ) Frequentemente (2 ou mais noites por semana, quase todos os meses)
9)	Nos últimos 12 meses, o chiado no peito (sibilância) do seu bebê foi tão forte a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência (Hospital, Clínica ou Posto de Saúde)? ( ) Sim ( ) Não
10)	Nos últimos 12 meses, o chiado no peito (sibilância) do seu bebê foi tão intenso a ponto de você vê-lo com muita dificuldade para respirar (com falta de ar)? ( ) Sim ( ) Não
11)	Seu bebê foi hospitalizado (internado em hospital) por bronquite? ( ) Sim ( ) Não
12)	Algum médico lhe disse alguma vez que seu bebê tem asma? ( ) Sim ( ) Não

**Figura 1** - Perguntas referentes à epidemiologia da sibilância recorrente

clarecidos sobre o estudo e, caso concordassem, preenchiam o termo de consentimento livre e esclarecido e o QE. Os mesmos foram orientados pelos 16 alunos do curso de medicina, que colaboram na coleta do material, a responder 95% das perguntas do instrumento, evitando deixá-las em branco. Esses entrevistadores estavam presentes nas unidades de saúde uma vez por semana e em dias diferentes. A amostra foi constituída, por conveniência, de 3.003 lactentes para atingir a meta do estudo.

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universi-

dade Federal do Paraná, sob o número 1024.063/2005-05, e os pais ou representantes legais dos participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Análise estatística**

Empregando a metodologia do ISAAC, considerando uma prevalência de sibilância de 30 e 25% em dois diferentes centros, a força do estudo é de 95%, com nível de significância de 1% para esta amostra<sup>1</sup>.

As variáveis categóricas são apresentadas usando distribuição de freqüências. Para as comparações entre as propor-

ções, foi utilizado o teste do  $\chi^2$ . Utilizou-se um  $\alpha = 0,05$  para o nível de significância. A análise estatística dos dados foi realizada com o programa Minitab 14 (Minitab, Brasil).

## Resultados

Foram incluídos 3.003 indivíduos. Destes, 1.522 (50,7%) eram do gênero masculino. A média de idade na entrevista foi de  $13,4 \pm 1,2$  meses. O peso ao nascimento foi de  $3,2 \pm 0,6$  kg, e o peso atual foi de  $10,5 \pm 1,5$  kg. O talhe ao nascimento foi de  $48,0 \pm 3,0$  cm, e o talhe atual, de  $75,6 \pm 3,4$  cm. A distribuição étnica foi a seguinte: 84,8% de brancos, 13,9% de afro-descendentes, 0,6% de asiáticos e 0,7% de outras.

Um total de 1.364 lactentes (45,4%) apresentou episódios de sibilância nos primeiros 12 meses de vida, com início dos sintomas aos  $5,5 \pm 3,1$  meses. Destes, 678 (22,6%) tiveram três ou mais episódios.

Utilizaram agentes  $\beta_2$ -agonistas, corticóides inalatórios, corticóides orais e antagonistas do receptor de leucotrienos 84,6, 18,5, 24,3 e 5,4%, respectivamente.

Sintomas noturnos (algumas vezes e freqüentemente), dificuldade intensa para respirar e visitas à emergência foram referidos, respectivamente, por 58,9, 46,2 e 57,6% dos lac-

tentes que sibilaram; destes, 12,7% foram hospitalizados por asma e 10,9% tiveram diagnóstico médico de asma.

Estratificando os lactentes sibilantes pelo número de crises em maior ou igual a três crises e menos de três crises nos primeiros 12 meses de vida, encontramos que sintomas noturnos (algumas vezes e freqüentemente), visitas à emergência, uso de  $\beta_2$ -agonistas, sintomas graves, hospitalização por asma e diagnóstico médico de asma foram mais freqüentes naqueles que apresentaram três ou mais episódios de sibilância (Tabela 1).

## Discussão

QE, padronizado e validado tem sido utilizado internacionalmente para verificar a prevalência de asma em escolares e adolescentes nas diversas regiões do planeta<sup>3,4</sup>. No Brasil, a iniciativa ISAAC evidenciou elevada prevalência de crianças asmáticas nas regiões estudadas, situando o país na oitava colocação em todo o mundo, com números maiores em centros próximos à linha do Equador<sup>3,5</sup>. Em nosso centro, o estudo ISAAC foi realizado nas fases I e III e não demonstrou alteração nos índices de prevalência de crianças com sintomas de asma entre 1995 e 2001, com prevalência de 18,4 e 18,7%, respectivamente<sup>6,11</sup>.

**Tabela 1** - Comparação entre os sibilantes com três ou mais episódios e menos de três episódios de sibilância e características das sibilâncias

Características das sibilâncias	≥ 3 crises** n = 678 (%)	< 3 crises** n = 682 (%)	p
Sintomas noturnos*			
Nunca	54 (4)	131 (9,7)	
Raro	128 (9,4)	244 (18)	< 0,0001
Algumas vezes	241 (17,8)	209 (15,4)	
Freqüentemente	254 (18,8)	93 (6,9)	
Visita emergência <sup>†</sup>			
Sim	470 (34,7)	310 (22,9)	< 0,0001
Não	208 (15,3)	368 (27,1)	
Uso de $\beta_2$ -agonista <sup>‡</sup>			
Sim	608 (45,8)	539 (40,6)	< 0,0001
Não	58 (4,4)	123 (9,2)	
Sintomas graves <sup>§</sup>			
Sim	402 (29,6)	226 (16,7)	< 0,0001
Não	274 (20,2)	454 (33,5)	
Hospitalização por asma <sup>  </sup>			
Sim	116 (8,6)	56 (4,1)	< 0,0001
Não	560 (41,4)	622 (45,9)	
Diagnóstico médico de asma <sup>¶</sup>			
Sim	110 (8,1)	38 (2,8)	< 0,0001
Não	567 (41,8)	642 (47,3)	

Respostas em branco: 6\*, 6<sup>†</sup>, 6<sup>‡</sup>, 6<sup>§</sup>, 8<sup>||</sup>, 5<sup>¶</sup>, 4<sup>\*\*</sup>.

Poucos estudos avaliaram a prevalência de sibilância e asma em lactentes. No Chile, Mallol et al. demonstraram que 80,3% dos lactentes de famílias de baixa renda sibilaram no primeiro ano de vida; destes, 43,1% apresentaram mais de três episódios<sup>12</sup>. Nos EUA e Reino Unido, o número de crianças que sibilaram no primeiro ano de vida, evidenciado por estudos de coorte, variou entre 10 e 42%, sendo que de 8 a 17,2% apresentaram mais de três episódios<sup>13-16</sup>.

Independente dos métodos utilizados, a prevalência de sibilância e de asma em lactentes não tem sido relatada, seja devido à ausência de instrumentos padronizados, seja pela dificuldade de se estabelecer o diagnóstico de asma nessa faixa de idade.

Neste estudo, verificamos que a prevalência de lactentes sibilantes foi de 45,4%, com início das crises aos 5,5 meses. O número de sibilantes que apresentaram três ou mais crises foi de 22,6%, sendo superior ao de países desenvolvidos, porém inferior ao encontrado no Chile com famílias de baixa renda<sup>12-16</sup>.

Essas diferenças podem estar relacionadas tanto ao nível de desenvolvimento socioeconômico e cultural entre as regiões estudadas quanto ao método que utilizamos para determinar a prevalência, aplicando um QE, diferentemente dos demais.

O diagnóstico de asma em lactentes tem sido dificultado por outras condições que se manifestam com tosse, dispnéia e sibilância, além dos diferentes fenótipos descritos para sibilância<sup>18-20</sup>. Para auxiliar o diagnóstico de asma nesta faixa de idade, Castro-Rodriguez et al. desenvolveram escore clínico com antecedentes pessoais e familiares de atopia, de fácil aplicação e valor preditivo de asma<sup>21</sup>.

Entretanto, conforme orientado por diversos consensos nacionais e internacionais, o diagnóstico da asma é, em sua maioria, clínico, principalmente em crianças menores de 5 anos. Essas diretrizes sugerem que o diagnóstico de asma pode ser facilitado quando as crianças apresentarem três ou mais episódios de sibilância nos últimos 12 meses, associado à resposta positiva a algumas das seguintes questões: tem ou teve episódios de falta de ar (dispnéia)? Tem ou teve crises ou episódios recorrentes de chiado no peito (sibilância)? Tem tosse persistente, particularmente à noite ou ao acordar? Usa alguma medicação quando os sintomas ocorrem, e com que frequência<sup>18,19</sup>?

Mesmo considerando as dificuldades em realizar o diagnóstico de asma em crianças menores de 5 anos e os diferentes fenótipos de sibilância, com os elevados índices de lactentes sibilantes que encontramos associados às características das sibilâncias dessas crianças, pode-se dizer que temos, em nosso meio, uma alta taxa de lactentes sibilantes provavelmente asmáticos.

O corte arbitrário de três crises mostrou-se útil para evidenciar que, no grupo com três ou mais crises, é significativamente maior a frequência de sintomas noturnos, sintomas mais graves, necessidade de hospitalização e no diagnóstico de asma pelo médico. A repetição das crises por mais que três vezes, independente do fator desencadeante, da gravidade e da história pessoal ou familiar de atopia, já foi considerada fundamental para o diagnóstico de asma, conceito este reforçado por nossos achados<sup>22</sup>.

Analisando a prevalência de sibilos nos últimos 12 meses com o diagnóstico médico de asma, verifica-se a discrepância entre os valores apresentados para escolares e adolescentes. É evidente a dificuldade que o médico tem para denominar de asma a doença sibilante recorrente. O percentual encontrado de 8,1% de diagnóstico de asma entre aqueles que sibilaram três ou mais vezes é semelhante ao verificado para crianças maiores<sup>6</sup>.

Segundo Rosário & Ferrari, a baixa sensibilidade da pergunta "você já teve asma?", associada à ausência de algumas questões no questionário ISAAC, pode ter reduzido a real prevalência de crianças asmáticas em nossa cidade, pois cerca de 70% dos prováveis asmáticos responderam jamais ter tido asma<sup>6,23</sup>. Na validação deste instrumento para a população avaliada, a pergunta "seu bebê teve chiado no peito ou bronquite ou sibilâncias nos seus primeiros 12 meses de vida?", comprovada por ausculta torácica, apresentou maior sensibilidade<sup>17</sup>. A diferença é que, no ISAAC, as informações dependem da memória dos que respondem o questionário, ao passo que, no caso do EISL, o tempo entre os eventos era menor, a criança dependia mais dos pais e o médico confirmou a resposta pelo exame físico.

Se observarmos o alto índice de prováveis asmáticos encontrados neste estudo com o verificado por Riedi et al., ou estamos superestimando nossos dados, ou estamos subestimando os dados encontrados com a aplicação do questionário ISAAC em Curitiba nos anos de 1995 e 2001<sup>11</sup>. Esses números nos permitem classificar os 22,6% de sibilantes com três ou mais crises como prováveis asmáticos, considerando que a prevalência de adolescentes asmáticos em Curitiba não apresentou variações<sup>11</sup>.

A potencial limitação deste estudo foi ter trabalhado com uma população de baixa renda, o que poderia agregar viés, uma vez que os índices verificados de lactentes sibilantes em estudos de coorte foram diferentes entre os países ricos e pobres. Fica aberta a questão se os resultados seriam semelhantes se este questionário fosse aplicado em classes sociais desiguais<sup>12</sup>.

Com isso, concluímos que a prevalência de sibilância recorrente nos lactentes em Curitiba é elevada, com início precoce, alta morbidade e possivelmente representa um índice significativo de asmáticos.

## Agradecimentos

Agradecemos à Secretaria Municipal de Saúde, pela autorização e liberação da rede pública de atendimento para realizarmos este estudo.

Aos alunos do curso de medicina da Universidade Federal do Paraná, Bruno Guimarães Tannus, Leônidas Gustavo Tondo, Larissa Bollmann, Fernanda Valdameri Scapinello, Thaís Hissami Inoue, Francisco Emilio Ottmann, Arieno Cit Lorenzetti, Hugo Daniel Welter Ribeiro, Ricardo Pin, Luciana França Kalache, Renata Pimpão Rodrigues, Leonardo Dudeque Andriguetto, Emerson Rodrigues Barbosa, Kelly Cristina Vieira, Henrique Lopes e do curso de medicina da Universidade Positivo, Cristine Secco Rosário, pela contribuição e dedicação na coleta de material.

## Referências

- 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.
- Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1998;8:376-82.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998;351:1225-32.
- 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.
- Sole D, Yamada E, Vanna AT, Costa-Carvalho BT, Naspitz CK. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in São Paulo, Brazil--International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *J Asthma.* 1999;36:205-12.
- Ferrari FP, Rosario Filho NA, Ribas LF, Callefe LG. Prevalência de asma em escolares de Curitiba - projeto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *J Pediatr (Rio J.)* 1998;74:299-305.
- Werneck G, Ruiz S, Hart R, White M, Romieu I. Prevalence of asthma and other childhood allergies in Brazilian schoolchildren. *J Asthma.* 1999;36:677-90.
- De Britto MC, Bezerra PG, Ferreira OS, Maranhão IC, Trigueiro GA. Asthma prevalence in schoolchildren in a city in north-east Brazil. *Ann Trop Paediatr.* 2000;20:95-100.
- Camargos PA, Castro RM, Feldman JS. [Prevalence of symptoms related to asthma in school children of Campos Gerais, Brazil]. *Rev Panam Salud Publica.* 1999;6:8-15.
- Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC – Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:341-6.
- Riedi CA, Rosario NA, Ribas LF, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15:183-8.
- 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.
- Sporik R, Holgate ST, Cogswell J. Natural history of asthma in childhood - a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 1991;66:1050-3.
- Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:403-10.
- 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.
- 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.
- Chong Neto HJ, Rosario N, Dela Bianca AC, Sole D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:86-7.
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Suppl 7: S447-74.
- Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 15/01/07.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997;52:946-52.
- 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(4 Pt 1):1403-6.
- Mok J, Levison H. The wheezing infant. In: Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitz CK, editors. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment.* New York: Marcel Dekker; 1987. p. 159-81.
- Rosario NA, Ferrari FP. Questionnaires in asthma epidemiology. *Eur Respir J.* 1998;12:1000.

Correspondência:  
Herberto José Chong Neto  
Av. República Argentina, 2964, Portão  
CEP 80610-260 – Curitiba, PR  
Tel.: (41) 3016.4800  
E-mail: h.chong@uol.com.br