




ARTIGO ORIGINAL

Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors^{☆,☆☆}



Maria Cristina Ribeiro dos Santos Simões ^{a,b,*}, Yuri Inoue^c, Natasha Y. Matsunaga^a, Maria R.V. Carvalho^d, Gisleine L.T. Ribeiro^{d,e}, Eliane O. Morais^{d,f}, Maria A.G.O. Ribeiro^{a,g}, André M. Morcillo^b, José D. Ribeiro^b e Adyléia A.D.C. Toro^b

^a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Campinas, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Departamento de Pediatria, Campinas, SP, Brasil

^c Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Graduação em Medicina, Campinas, SP, Brasil

^d Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Hospital de Clínicas (HC), Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais, Campinas, SP, Brasil

^e Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Gerontologia, Campinas, SP, Brasil

^f Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Clínica Médica, Campinas, SP, Brasil

^g Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Laboratório de Fisiologia Pulmonar - Centro de Investigações em Pediatria, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 23 de fevereiro de 2018; aceito em 11 de junho de 2018

KEYWORDS

Asthma;
Respiratory sounds;
Respiratory syncytial virus;
Prevalence;
Risk factors;
Prevention and control

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence and risk factors associated with progression to recurrent wheezing in preterm infants.

Methods: The cross-sectional study was carried out in 2014 and 2015 and analyzed preterm infants born between 2011 and 2012. The search for these children was performed in a university maternity hospital and a Special Immunobiological Reference Center. The evaluation was performed through a questionnaire applied during a telephone interview.

Results: The study included 445 children aged 39 (18–54) months. In the univariate analysis, the risk factors with the greatest chance of recurrent wheezing were birth weight <1000 g, gestational age <28 weeks, living with two or more siblings, food allergy, and atopic dermatitis in the child, as well as food allergy and asthma in the parents. In the multivariate analysis, there was a significant association between recurrent wheezing and gestational age at birth <28 weeks, food allergy and atopic dermatitis in the child, and living with two or more children. Of the

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.06.007>

[☆] Como citar este artigo: Simões MC, Inoue Y, Matsunaga NY, Carvalho MR, Ribeiro GL, Morais EO, et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. J Pediatr (Rio J). 2019;95:720–7.

^{☆☆} Estudo vinculado ao Centro de Investigações em Pediatria (CIPED), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: mcris.simoes@gmail.com (M.C. Simões).

PALAVRAS-CHAVE

Asma;
Sons respiratórios;
Vírus sincicial
respiratório;
Prevalência;
Fatores de risco;
Prevenção e controle

445 analyzed subjects, 194 received passive immunization against the respiratory syncytial virus, and 251 preterm infants were not immunized. There was a difference between the gestational age of these subgroups ($p < 0.001$). The overall prevalence of recurrent wheezing was 27.4% (95% CI: 23.42–31.70), whereas in the children who received passive immunization it was 36.1% (95% CI: 29.55–43.03).

Conclusions: Personal history of atopy, lower gestational age, and living with two or more children had a significant association with recurrent wheezing. Children with lower gestational age who received passive immunization against the respiratory syncytial virus had a higher prevalence of recurrent wheezing than the group with higher gestational age.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sibilância recorrente em prematuros: prevalência e fatores de risco**Resumo**

Objetivo: Avaliar a prevalência e os fatores de risco associados à evolução para sibilância recorrente em prematuros.

Métodos: O estudo transversal foi feito em 2014 e 2015 e analisou crianças prematuras nascidas entre 2011 e 2012. A busca dessas crianças foi feita em maternidade de hospital universitário e em um Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais. A avaliação foi feita por questionário dirigido em entrevista telefônica.

Resultados: O estudo incluiu 445 crianças com 39 (18–54) meses de vida. Na análise univariada, os fatores de risco com maior chance de sibilância recorrente foram peso de nascimento menor do que 1.000 g, idade gestacional menor do que 28 semanas, convivência com dois ou mais irmãos, alergia alimentar e dermatite atópica na criança e alergia alimentar e asma nos pais. Na análise multivariada houve associação significativa entre sibilância recorrente e idade gestacional ao nascer menor do que 28 semanas, alergia alimentar e dermatite atópica na criança e a convivência com duas ou mais crianças. Dos 445 sujeitos analisados, 194 receberam imunização passiva contra vírus sincicial respiratório e 251 eram prematuros não imunizados. Houve diferença entre a idade gestacional desses subgrupos ($p < 0,001$). A prevalência geral de sibilância recorrente foi 27,4% (IC 95%: 23,42–31,70) e nas crianças que receberam a imunização passiva foi 36,1% (IC 95%: 29,55–43,03).

Conclusões: História pessoal de atopia, menor idade gestacional e convivência com duas ou mais crianças apresentaram associação significativa com sibilância recorrente. As crianças com menor idade gestacional, que receberam a imunização passiva contra o vírus sincicial respiratório, apresentaram maior prevalência de sibilância recorrente que o grupo de maior idade gestacional.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A sibilância recorrente (SR) é importante causa de morbidade e apresenta alta prevalência nos primeiros anos de vida.¹ O Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL), que padroniza sua investigação, define SR como a ocorrência de três ou mais episódios de crises de sibilos em um ano.¹ O sibilo ou chiado representa fluxo aéreo turbulento por redução do calibre de vias aéreas inferiores, causado por obstrução ou constrição.² Cerca de 90% dos quadros de sibilância em crianças até o terceiro ano de vida são causados por infecções respiratórias virais, principalmente pelo VSR.³ A SR do lactente está associada a infecções virais e a asma, além de outras doenças pulmonares e extrapulmonares.⁴ Estudos de coorte permitiram a identificação dos fenótipos de SR, com o objetivo de diag-

nosticar asma e estabelecer estratégias de prevenção e terapêutica.⁵

Na literatura, os fatores de risco associados à SR estão relacionados a características genéticas, ao menor calibre de vias aéreas e à exposição a agentes ambientais.⁵

Os avanços tecnológicos proporcionam um aumento na população de prematuros e esses apresentam maior risco de desenvolver sibilância recorrente, o que interfere em taxas de morbidade e aumento de custos para a saúde pública.⁶

A infecção grave pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é um importante fator de risco associado à SR.⁷ Ainda não está definido se a infecção por esse vírus promove SR ou se a infecção grave e a sibilância são marcadores de uma vulnerabilidade subjacente, como a atopia.⁸ Esse vírus ativa a resposta imunológica de padrão T-helper tipo 2 (Th-2).^{3,8} Alguns autores argumentam que ocorrência de infecção

em fases precoces da vida pode alterar permanentemente a resposta imunológica, promover SR e asma.⁹ Por outro lado, infecção grave pelo VSR pode ser um marcador de predisposição genética para asma.¹⁰

Desde o fim dos anos 1990, o anticorpo monoclonal Palivizumabe é usado como imunização passiva para reduzir os índices de infecção grave pelo VSR em indivíduos com maior risco, ou seja, as crianças prematuras, com broncodisplasia pulmonar ou cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica.¹¹ De acordo com as diretrizes da Academia Americana de Pediatria, o Palivizumabe tem efeito limitado sobre infecções respiratórias em crianças sem fatores de risco para doença grave e mínimos efeitos sobre sibilância subsequente, não é recomendado o uso para prevenção de asma ou para reduzir episódios de sibilância.¹¹

Alguns estudos demonstraram evidências de efeito causal do uso de Palivizumabe sobre redução de índices de sibilância em prematuros.¹²⁻¹⁴ Porém, Simões et al.¹⁵ verificaram que o uso da imunização passiva conferiu proteção para SR apenas nas crianças sem história familiar de atopia. No grupo das crianças atópicas esse efeito protetor não foi observado.¹⁵ Numa coorte de prematuros previamente saudáveis, a proteção contra VSR não alterou o risco de asma ou resultados de testes de função pulmonar aos seis anos de vida.¹⁶

Os objetivos deste trabalho foram avaliar a prevalência de SR em um grupo de crianças prematuras e analisar os fatores de risco associados a esta. Entre eles, verificar se o menor risco de infecção grave pelo VSR conferido pela imunização passiva contra o VSR ou a maior idade gestacional protegeu os prematuros da evolução para SR subsequente.

Métodos

O estudo de corte transversal foi feito entre junho de 2014 e agosto de 2015.

O grupo de estudo incluiu os prematuros nascidos em 2011 e 2012, com IG menor de 37 semanas, definida por ultrassom gestacional ou por método de Capurro, no Centro de Atendimento Integral a Saúde da Mulher (CAISM) – Unicamp; e as crianças nascidas prematuramente entre 2010 e 2012 na região da Divisão Regional de Saúde – DIR VII – Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, que foram encaminhadas para uso de imunização passiva contra o VSR (Palivizumabe) em 2012, no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) da Unicamp.

O instrumento de pesquisa usado foi um questionário dirigido sobre fatores de risco associado à versão reduzida do questionário EISL¹⁷ que investigou dados demográficos e fatores de risco para SR, como sexo, etnia, escolaridade materna, peso de nascimento, IG ao nascer, aleitamento materno, frequência a creche, exposição a animais domésticos, número de crianças no mesmo lar, tabagismo materno, cuidador tabagista, história pessoal de alergia alimentar e dermatite atópica, história parental de alergia alimentar ou asma e proteção contra infecção grave pelo VSR pelo uso de Palivizumabe. Esse questionário foi aplicado aos responsáveis por entrevista telefônica.

Foram excluídas as crianças cujos pais ou responsáveis não foram localizados e aquelas que evoluíram para óbito.

A definição de SR foi três ou mais crises de sibilância em um ano no primeiro ano de vida ou no último ano antes da entrevista.

Os dados foram processados com o programa SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas e sua associação foi avaliada com o teste do qui-quadrado. Determinou-se média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo das variáveis quantitativas e a comparação de sua distribuição foi determinada pelo teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi 5%. Determinaram-se os valores de *odds ratio* não ajustados, IC 95% e o p-valor de SR em relação a cada variável preditora por Regressão Logística Univariada (método Enter). Posteriormente, foram selecionadas as variáveis preditoras com p-valor < 0,200 na análise univariada, para compor o modelo logístico multivariado. Empregou-se o método *Forward Stepwise* (Wald), com p-valor de inclusão de 0,05 e p-valor de exclusão de 0,10. A prevalência de SR e seu intervalo de confiança foram definidos com o software OpenEpi, versão 3.03a.

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do CAISM (CP 019/2014) e pela Comissão de Ética em Pesquisa da Unicamp (Parecer 142.928/2012 e Parecer 1.030.707/2015). Houve dispensa do TCLE por inviabilidade de se fazer entrevista presencial.

Resultados

No grupo de prematuros nascidos no CAISM em 2011 e 2012 havia 825 crianças. Foram feitas ligações para todos os telefones de contato e 261 crianças foram localizadas. Entre as dez excluídas, cinco haviam evoluído para óbito e cinco pertenciam ao grupo que usara Palivizumabe. Os responsáveis por 251 crianças foram entrevistados. No grupo que recebeu Palivizumabe em 2012, havia 425 crianças. Foram localizadas 282, foram excluídas 84 que não eram prematuras e quatro casos por óbito. Foram entrevistados os pais ou responsáveis por 194 crianças. Não houve recusa para a entrevista. Foram avaliados 445 prematuros, na idade de 4 a 39 meses (mínimo: 18, máximo: 54, intervalo interquartil: 8) e com idade gestacional de 32 semanas (mínimo: 24; máximo: 36; intervalo interquartil: 6). As características demográficas e clínicas desse grupo estão expostas na [tabela 1](#).

No momento da aplicação do questionário, a idade das crianças com SR foi de 39 meses (mínimo: 18, máximo: 50, intervalo interquartil: 7). Entre as crianças sem SR, a idade foi de 40 meses (mínimo: 22, máximo: 54, intervalo interquartil: 9). A análise estatística das idades cronológicas não apresentou diferença significativa ($p = 0,142$).

A IG do grupo que recebeu Palivizumabe foi de 28 semanas (mínimo: 24, máximo: 36, intervalo interquartil: 3,25). A IG do grupo não imunizado foi de 34 semanas (mínimo: 28, máximo: 36, intervalo interquartil: 3). A avaliação de associação da IG entre as crianças que usaram e não usaram Palivizumabe apresentou diferença significativa ($p < 0,001$), o grupo que recebeu Palivizumabe apresentou menor IG.

A prevalência geral de SR foi 27,4% (IC 95%: 23,42-31,70). No grupo que recebeu Palivizumabe, a prevalência de SR foi 36,1% (IC 95%: 29,55-43,03) e no grupo sem profilaxia foi 20,7% (IC 95%: 16,04-26,06). O grupo que recebeu

Tabela 1 Características demográficas e clínicas do grupo de estudo

	N	%
Número de crianças	445	
Sexo masculino	236	53,0
Etnia		
Branca	305	68,5
Negra	132	29,7
Amarela	7	1,60
Informante mãe	356	80,0
Escolaridade materna		
Fundamental	93	21,2
Média	200	45,7
Superior	145	33,1
Uso de Palivizumabe	194	43,6
Sibilância no 1º ano	230	51,7
Internações por sibilância	95	21,3
Internações por pneumonia	71	16,0
SR no 1º ano de vida	103	23,1
Sibilância recorrente	122	27,4
Uso de broncodilatadores	259	58,3
Uso de corticoterapia inalatória	139	31,2
Uso de corticoterapia oral	208	46,7
Diagnóstico médico de asma	95	21,3
	Mediana	IntervaloIQ
Idade na entrevista (meses)	39	8
Idade gestacional (semanas)	32	6
Peso de nascimento (g)	1690	1217
Aleitamento materno (meses)	3,0	8
Idade 1ª crise sibilos (meses)	6,0	9

%, porcentagem; Intervalo IQ, intervalo interquartilico; N, número total; SR, sibilância recorrente.

a imunização passiva apresentou maior prevalência de SR ($p < 0,001$).

A internação por crise de sibilância foi mais frequente em crianças com sibilância recorrente ($p < 0,001$).

A análise dos fatores de risco para SR, por Regressão Logística Univariada, não encontrou diferença estatística significativa em relação aos seguintes fatores: sexo, etnia, escolaridade materna, peso de nascimento maior do que 1.000 g, idade gestacional maior do que 28 semanas, aleitamento materno, frequência a creche, exposição a animais domésticos, número de crianças em casa menor do que dois; tabagismo materno e cuidador tabagista (tabela 2).

Em relação ao peso de nascimento, a chance de a criança apresentar SR foi 2,38 vezes maior se estivesse no grupo entre 500 e 1.000 g (OR: 2,38; IC 95%: 1,33-4,27; $p = 0,004$) em relação ao grupo com peso maior de 2.000 g. A idade gestacional de 24 a 27 semanas significou chance 3,35 vezes maior de pertencer ao grupo com SR (OR: 3,35; IC 95%: 1,86-6,01; $p < 0,001$) em relação ao grupo com idade gestacional ao nascer maior do que 37 semanas (tabela 2).

A chance de SR foi 76% maior no caso de convívio com duas ou mais crianças na mesma casa (OR: 1,76; IC 95%: 1,05-2,95; $p = 0,032$) (tabela 2).

Houve associação de SR e antecedente de atopia na criança e seus parentes. A alergia alimentar na criança aumentou a chance de sibilância recorrente em 2,17 vezes (OR: 2,17; IC 95%: 1,09-4,31; $p = 0,027$), a dermatite ató-

pica na criança em 2,44 vezes (OR: 2,44; IC 95%: 1,29-4,61; $p = 0,006$), a alergia alimentar nos pais em 2,27 vezes (OR: 2,27; IC 95%: 1,03-5,01; $p = 0,042$) e a asma nos pais em 74% (OR: 1,74 (IC 95%: 1,10-2,78; $p = 0,019$)) (tabela 2).

O grupo que não recebeu a imunização passiva, com maior idade gestacional, apresentou menor chance de sibilância recorrente (OR: 0,46; IC 95%: 0,30-0,71; $p < 0,001$) (tabela 2).

Para a análise por Regressão Logística Multivariada, o “fator de risco” peso de nascimento não foi incluído devido à forte associação com a idade gestacional. Após ajustes finais, permaneceram no modelo as variáveis idade gestacional entre 24 a 27 semanas, na qual a chance de ser SR é 4,33 vezes maior do que no grupo 32-36 semanas de IG (OR ajustado = 4,33, IC 95%: 2,31-8,12; $p < 0,001$); a convivência com número de crianças maior do que dois com chance de 2,05 vezes maior do que famílias sem outras crianças (OR ajustado = 2,05; IC 95%: 1,18-3,56; $p = 0,011$); dermatite atópica na criança, grupo em que a chance é 2,96 vezes maior (OR ajustado = 2,96; IC 95%: 1,51-5,8; $p = 0,002$); e alergia alimentar na criança com chance 2,56 vezes maior (OR ajustado = 2,56; IC 95%: 1,20-5,43; $p = 0,015$) (tabela 3).

Discussão

A decisão de avaliar SR num grupo de crianças prematuras foi motivada pela necessidade de entender os fatores de risco associados a SR nessa população específica.

A prevalência de SR encontrada neste estudo foi de 27,4%, avaliada numa população de crianças prematuras, heterogênea em relação à presença de comorbidades, com alto risco de infecção grave pelo VSR. No estudo de Mallol et al.,¹ publicado em 2016, verificou-se prevalência de 21,7% na cidade de São Paulo, em crianças da população geral, não se observou a característica prematuridade e suas comorbidades, porém com características demográficas semelhantes aos indivíduos deste estudo.¹ Um artigo de revisão sistemática sobre risco de sibilância em prematuros mostra a prevalência de 31,6% de SR em prematuros aos quatro anos de vida.¹⁸ Outro estudo de revisão sistemática e metanálise mostrou maior chance de SR em pacientes prematuros, principalmente em crianças nascidas com IG menor do que 32 semanas.¹⁹ Não encontramos artigos que discutam prevalência de SR em indivíduos com características semelhantes aos avaliados neste trabalho.

Neste grupo de estudo não houve associação de SR com os fatores de risco sexo, etnia, escolaridade materna, aleitamento materno, frequência a creche, exposição a animais domésticos, tabagismo materno, cuidador tabagista e imunização com Palivizumabe. Porém foi demonstrada a associação de SR com peso de nascimento menor do que 1.000 g, idade gestacional menor do que 28 semanas, convivência com duas ou mais crianças em casa, história de atopia pessoal e nos pais. A internação por crise de sibilância foi mais frequente no grupo com sibilância recorrente, achado semelhante a estudo do grupo EISL.¹ Essa característica não foi estudada como fator de risco, somente foi avaliada sua associação.

Um trabalho feito com prematuros mostra que o sexo masculino é fator de risco independente associado a SR.²⁰

Tabela 2 Fatores de risco para sibilância recorrente

	Sibilância recorrente		Total	OR	IC 95%	p
	N	%				
<i>Sexo</i>						
Masculino	65	27,5	236	1,01	0,67 - 1,54	0,949
Feminino	57	27,3	209	1,00		
<i>Etnia</i>						
Negra	36	27,3	132	0,97	0,61 - 1,53	0,898
Amarela	1	14,3	7	0,43	0,05 - 3,64	0,440
Branca	85	27,9	305	1,00		
<i>Escolaridade materna</i>						
Fundamental	24	25,8	93	0,80	0,45 - 1,43	0,450
Média	51	25,5	200	0,79	0,49 - 1,26	0,321
Superior	44	30,3	145	1,00		
<i>Peso de nascimento (g)</i>						
500 - 1000	32	40,0	80	2,38	1,33 - 4,27	0,004
1000 - 1500	34	29,8	114	1,52	0,88 - 2,63	0,136
1500 - 2000	20	22,2	90	1,02	0,55 - 1,90	0,949
> 2000	35	21,9	160	1,00		
<i>Idade gestacional ao nascer (semanas)</i>						
24 - 27	29	48,3	60	3,35	2,57 - 15,51	< 0,001
28 - 31	36	29,0	124	1,46	0,90 - 2,38	0,124
32 - 36	57	21,8	261			
<i>Leite materno (meses)</i>						
Não uso	41	34,2	120	1,85	0,95 - 3,62	0,072
≤ 3	24	22,6	106	1,04	0,51 - 2,14	0,909
3 - 6	26	27,4	95	1,34	0,66 - 2,74	0,419
6 - 12	15	29,4	51	1,48	0,65 - 3,37	0,344
> 12	16	21,9	73	1,00		
<i>Frequência a creche</i>						
Sim	86	27,6	312	1,01	0,64 - 1,60	0,950
Não	36	27,3	132	1,00		
<i>Exposição a animais domésticos</i>						
Sim	65	27,3	238	0,99	0,65 - 1,61	0,974
Não	56	27,5	204	1,00		
<i>Número de crianças em casa</i>						
2 ou mais	43	35,8	120	1,76	1,05 - 2,95	0,032
1	36	23,4	154	0,96	0,57 - 1,61	0,880
0	40	24,1	166	1,00		
<i>Tabagismo na gestação</i>						
Sim	12	32,4	37	1,30	0,63 - 2,68	0,472
Não	109	26,9	405	1,00		
<i>Cuidador tabagista</i>						
Sim	20	23,0	87	0,75	0,43 - 1,30	0,307
Não	101	28,5	355	1,00		
<i>Alergia alimentar criança</i>						
Sim	16	43,2	37	2,17	1,09 - 4,31	0,027
Não	106	26,0	408	1,00		
<i>Dermatite atópica na criança</i>						
Sim	20	45,5	44	2,44	1,29 - 4,61	0,006
Não	101	25,4	397	1,00		
<i>Alergia alimentar nos pais</i>						
Sim	12	44,4	27	2,27	1,03 - 5,01	0,042

Tabela 2 (Continuação)

	Sibilância recorrente		Total	OR	IC 95%	p
	N	%				
Não	108	26,0	415	1,00		
<i>Asma nos pais</i>						
Sim	39	36,1	108	1,74	1,10 - 2,78	0,019
Não	82	24,5	335	1,00		
<i>Uso de Palivizumabe</i>						
Não	52	20,7	251	0,46	0,30 - 0,71	< 0,001
Sim	70	36,1	194	1,00		

%, frequência relativa; N, frequência absoluta; p, probabilidade do teste de Wald.

Tabela 3 Análise multivariada

	OR ajustado	IC 95%	p
<i>Dermatite atópica na criança</i>			
Sim	2,96	1,51 - 5,80	0,002
Não	1,00		
<i>Alergia alimentar na criança</i>			
Sim	2,56	1,20 - 5,43	0,015
Não	1,00		
<i>Idade gestacional (semanas)</i>			
24 a 27	4,33	2,31 - 8,12	< 0,001
28 a 31	1,49	0,87 - 2,53	0,145
32 a 36	1,00		
<i>Número de crianças</i>			
Duas ou mais	2,05	1,18 - 3,56	0,011
Uma	0,94	0,54 - 1,63	0,828
Nenhuma	1,00		

IC 95%, intervalo de confiança de 95% do *odds ratio* ajustado; OR ajustado, *odds ratio* ajustado; p, probabilidade do teste de Wald.

Estudos do grupo EISL também demonstram sexo masculino associado a SR,^{21,22} porém há estudos que não encontraram diferença entre os sexos.²³

Trabalhos do EISL não definem etnia como fator associado à SR,^{22,23} mas um estudo americano considerou ascendência africana como fator independente associado a SR.²⁴

O nível de escolaridade materna também não foi fator associado a maior chance de SR em alguns trabalhos do EISL.^{22,23} Outros autores que analisaram esse fator de risco mostraram que o nível superior era uma condição protetora.²¹

Os resultados dos efeitos de aleitamento materno sobre SR são controversos na literatura, em parte devido ao fato de que muitos estudos são apenas observacionais.⁶ Há associação entre SR e a falta do aleitamento materno em pesquisas do EISL.²⁵ Uma publicação que avaliou esse fator de risco em prematuros não encontrou associação entre aleitamento materno e SR,²⁰ assim como neste trabalho.

Ao contrário deste estudo, vários autores de trabalhos com questionário EISL demonstram associação entre SR e frequência à creche.^{1,21-23,25}

Este trabalho determinou ser significativo o fato de o paciente conviver com mais de duas crianças no mesmo domicílio, não é importante o número menor de irmãos. Outros estudos EISL documentaram não haver diferenças entre a chance de SR e a convivência com qualquer número de irmãos na mesma casa.^{22,23} Um estudo conduzido na Espanha com prematuros define a presença de irmãos em idade escolar como fator de risco independente associado a SR.²⁶

A exposição a animais domésticos não é significativa para SR nos achados do EISL.^{22,23} Porém, já foi publicada a associação entre convívio com animais e SR.²⁵

Sobre o fator de risco tabagismo, uma revisão sistemática que estudou a relação entre sibilância, tabagismo materno na gestação e exposição pós-natal ao cigarro encontrou associação entre a exposição pré-natal ao tabagismo e a ocorrência de SR na idade entre três e quatro anos.²⁷ Outro trabalho mostrou que a prematuridade associada a tabagismo materno determina chance de SR 3,8 vezes maior do que crianças nascidas a termo.²⁸ Já um estudo feito com prematuros menores de 28 semanas de IG não encontrou relação entre tabagismo e SR e sua justificativa foi a possibilidade de esse fator ser superado pela morbidade própria da prematuridade extrema.²⁹

Quanto à avaliação do peso de nascimento, este estudo mostrou que é maior a chance de SR quanto menor o peso ao nascer, achado semelhante ao de um trabalho francês feito com prematuros²⁰ e um grande estudo do EISL.³⁰ Há relação de baixo peso de nascimento com prematuridade e restrição de crescimento intrauterino, fatores ligados a prejuízos ao desenvolvimento pulmonar e redução de função pulmonar.³⁰ Revisões sistemáticas também associam prematuridade à SR.^{18,19} Simões et al. demonstraram variação inversamente proporcional entre SR e IG e peso ao nascer.¹²

A atopia é importante fator de risco associado à SR neste trabalho, visto que a história pessoal de alergia alimentar e dermatite atópica foi confirmada como aumento significativo de chance de SR na população do estudo. Estudos relatam associação de alergia alimentar com SR e asma.¹⁵ A dermatite atópica é fator associado a SR em muitos estudos do EISL,^{21,23} assim como asma nos pais.^{1,15,21-23,25}

Há uma relação complexa entre infecção grave pelo VSR e desenvolvimento de SR. Este trabalho avaliou diversos fatores de risco para SR em prematuros, como discutido anteriormente. A prevalência de SR foi maior no grupo de

crianças que recebeu a imunização passiva contra VSR, o que pode ser explicado por sua menor IG e menor peso.

Na literatura, alguns artigos relacionam uso de imunização passiva contra VSR e índices de SR. Simões et al.¹² descrevem que o uso de Palivizumabe reduziu incidência de SR em uma coorte não randomizada de prematuros com IG menor de 36 semanas sem doença pulmonar crônica. Porém, quando se avaliou a informação de atopia na família, em outro artigo¹⁵ do mesmo grupo de estudo, os autores verificaram redução dos índices de SR somente nas crianças sem história familiar de atopia. Yoshihara et al.¹⁴ também mostraram menores índices de SR num estudo observacional com prematuros de 33-35 semanas de gestação, cujo desfecho era a SR avaliada em consultas médicas. Blanken et al.¹³ conduziram um estudo randomizado no qual houve redução de dias de sibilância no primeiro ano de vida de prematuros que receberam imunização passiva, sem comorbidades, porém Scheltema et al.¹⁶ reavaliaram essa mesma coorte e mostraram não haver alteração sobre o risco de asma ou função pulmonar aos seis anos de vida em relação ao uso de Palivizumabe. A Academia Americana de Pediatria, em suas diretrizes para uso do Palivizumabe, ressalta seu importante papel na redução de infecção grave pelo VSR, porém, com base nos artigos descritos acima, recomenda que a profilaxia não seja usada com o objetivo de reduzir episódios de SR subsequente nem para prevenção de asma.¹¹

A análise multivariada definiu que dermatite atópica, alergia alimentar na criança, IG menor do que 28 semanas e convivência com mais que duas crianças foram fatores de risco para SR. Este trabalho confirmou que a atopia é fator de risco associado a SR.

O menor calibre de vias aéreas relacionado à IG também é um dos principais fatores de risco associados a SR, como demonstrado por outros autores.^{15,18,19} Isso é confirmado pela maior prevalência de SR nas crianças com menor idade gestacional, mesmo protegidas da infecção grave por VSR, pelo uso da imunização passiva contra o VSR.

A prevalência e os fatores de risco associados a SR podem variar, apesar do uso de instrumentos padronizados em populações semelhantes, demonstram que existe interferência de genética, fatores ambientais e culturais de cada população estudada.

Como limitação do estudo, não foi analisada a relação entre gravidade das crises de sibilância e evolução com SR, por não haver documentação da presença do VSR como agente causal nesses eventos.

O número de crianças cujos responsáveis não foram entrevistados ocorreu por haver grande dificuldade de localizá-las a partir dos telefones de contato registrados no CAISM e no CRIE, cadastros efetuados dois a três anos antes das entrevistas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À equipe do Centro de Referências em Imunobiológicos Especiais do Hospital das Clínicas da Unicamp pelo apoio e colaboração na coleta de dados.

Referências

- Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H, et al. Prevalence, severity, and treatment of recurrent wheezing during the first year of life: a cross-sectional study of 12,405 Latin American infants. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:22–31.
- Lotz MT, Moore ML, Peebles RS Jr. Respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:105–18.
- Knudson CJ, Varga SM. The Relationship between respiratory syncytial virus and asthma. *Vet Pathol.* 2015;52:97–106.
- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention; 2016. [cited 2016 Oct 24]. Available from: www.ginasthma.org.
- Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:664–70.
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health.* 2013;10 Suppl 1:S2.
- Jackson DJ. Early-life viral infections and the development of asthma: a target for asthma prevention? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:131–6.
- Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol.* 2008;82:2040–55.
- Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJ, Culley FJ. Immunity to RSV in early-life. *Front Immunol.* 2014;5:466.
- Chawes BL, Poorisrisak P, Johnston SL, Bisgaard H. Neonatal bronchial hyper responsiveness precedes acute severe viral bronchiolitis in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:354–61.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134:415–20.
- Simões EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr.* 2007;151:34–42, 42.e1.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368:1791–9.
- Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA. Effect of Palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics.* 2013;132:811–8.
- Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:256–62.
- Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:257–64.
- 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.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1317–29.

19. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001596.
20. Fauroux B, Gouyon B, Roze C, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, et al. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort. *Epidemiol Infect*. 2014;142:1362–74.
21. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL. EISL Study 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.
22. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain: the EISL study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:543–52.
23. Pellegrini-Belinchón J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martín B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-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.
24. Kumar R, Tsai J, Hong X, Gignoux C, Pearson C, Ortiz K, et al. African ancestry, early life exposures, and respiratory morbidity in early childhood. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:265–674.
25. Fogaça HR, Marson FA, Toro AA, Solé D, Ribeiro JD. Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol*. 2014;40:617–25.
26. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:797–804.
27. 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.
28. Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, Hong X, Wang G, Apollon S, et al. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:666–73.
29. Skromme K, Leversen KT, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Respiratory illness contributed significantly to morbidity in children born extremely premature or with extremely low birth weights in 1999–2000. *Acta Paediatr*. 2015;104:1189–98.
30. Aranda CS, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Brazilian EISL Group. Wheezing and low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:82–5.