

Sibilância recorrente em lactentes no primeiro ano de vida em Belém (Pará, Brasil): prevalência e fatores de risco associados

Recurrent wheezing in infants in the first year of life in Belém (Pará, Brazil): prevalence and associated risk factors

Elaine Xavier Prestes^{1,2}, Javier Mallol³, Dirceu Solé²

Resumo **Objetivo:** determinar a prevalência e os fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes no primeiro ano de vida em Belém, Pará, Brasil. **Método:** Estudo transversal que utilizou o questionário escrito do *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (EISL) para pais de lactentes de 12 a 15 meses, nas Unidades de Saúde de Belém, por ocasião de vacinação, entre maio e agosto de 2006. Utilizou-se o Teste *t* de Student na comparação de médias numéricas e estimação da razão de chances (RC), com intervalo de confiança 95%, e ajuste de modelo de regressão logística para avaliar fatores de risco ou proteção com nível de significância de 5%. **Resultados:** 3.024 crianças participaram do estudo. A prevalência de sibilância recorrente nesses lactentes foi de 21,9%. Os fatores de risco para sibilância recorrente no primeiro ano de vida foram: gênero masculino, infecção de vias aéreas, infecção de vias aéreas antes de cinco meses de idade, raça negra, exposição à poluição atmosférica, história familiar de asma e rinite, dermatite atópica pessoal. Ter o calendário vacinal atualizado e ter seis meses de idade ou mais na primeira infecção foram fatores de proteção. **Conclusão:** a prevalência de sibilância recorrente é elevada em Belém e seus fatores de risco estão ligados a genética e fatores ambientais. Prevenir infecção de vias aéreas em lactente jovem e controlar a poluição ambiental pode minimizar a doença sibilante.

Descritores: sons respiratórios; recorrente; lactente; fator de risco; fator de proteção; asma.

Summary Purpose: To identify the prevalence and risk factors for recurrent wheezing in infants from Belém, Pará, Brazil. **Methods:** A cross-sectional study that used the written questionnaire *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (EISL) for parents of infants 12 to 15 month-old, in the Health Units of Belém at the time of vaccination between May and August 2006. The Student *t* test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables, estimation of Odds ratio (OR) with 95% confidence interval and adjustment of logistic regression model to evaluate risk factors with a significance level of 5% were done. **Results:** 3,024 children participated in the study. The prevalence of recurrent wheezing in these infants was 21.9%. Risk factors associated with recurrent wheezing were male sex, respiratory infections, especially under five months-old, rhinitis and asthma in the family, atopic dermatitis, living in a polluted area, and black race. Immunization schedule complete and respiratory infections after six months-old were protective factor. **Conclusion:** The prevalence of recurrent wheezing is higher in Belém and some of its known risk factors may help to promote preventive measures applicable to wheezing.

Keywords: respiratory sounds; recurrent; wheezing infant; risk factors; asthma.

¹Universidade do Estado do Pará – UEPA, Belém, PA, Brasil

²Departamento de Pediatría, Escola Paulista de Medicina – EPM, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

³Divisão de Pneumologia Pediátrica, Hospital El Pino, Universidade de Santiago, Santiago, Chile

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflitos de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido: Abril, 04, 2018

Aceito: Maio, 14, 2019

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Pará – UEPA, Belém, PA, Brasil.

Introdução

A sibilância no lactente tem sido documentada como fator de risco para asma na infância, adolescência e idade adulta¹ e torna-se mais importante quando se trata de sibilância recorrente (três ou mais episódios ao ano)².

As infecções de vias aéreas, especialmente as causadas pelo vírus respiratório sincicial (VRS) estão entre as principais causas de sibilância persistente em pré-escolares e são causa de sibilância além de 11 anos de idade³.

A história familiar de atopia é descrita como causa predisponente de sibilância, corroborada pela evidência de elevação de imunoglobulina E (IgE) no sangue materno, sangue de cordão umbilical e leite materno⁴.

Está documentado que a exposição ao fumo é responsável por prejuízos que vão desde alteração de crescimento intra-uterino, levando à modificação da função pulmonar de lactentes; da resposta imunológica inata pelos receptores *toll-like* e diminuição da produção de fator de necrose tumoral, entre outras alterações que podem predispor o organismo à resposta Th2 e causar sibilância⁵.

Além desses fatores de risco, há controvérsias quanto ao contato com níveis elevados de endotoxina ser fator de risco ou proteção, assim como conviver com animais de estimação, compartilhar a cama com os pais e ter família numerosa^{6,7}. Está demonstrado que as vacinas habituais não tem se mostrado como fator de risco⁸.

A prevalência de sibilância recorrente em lactentes no primeiro ano de vida vem sendo estudada no Brasil e no mundo, sendo importante a utilização de um instrumento único para comparação dos resultados entre lactentes de diversas culturas e países. O questionário escrito do EISL (*Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes*) foi validado no Brasil e possibilita essa comparação⁹.

Uma vez que a sibilância recorrente está associada à maior morbidade e risco aumentado para asma², importa conhecer a sua prevalência na cidade de Belém e os fatores de risco a ela associados. Conhecê-los poderá ajudar no manejo de lactentes sibilantes recorrentes, programar medidas preventivas para sibilância e possivelmente diagnosticar asma precocemente no lactente.

Foram objetivos do presente estudo: determinar a prevalência de sibilância recorrente e identificar fatores de risco ou proteção a ela associados, em lactentes no primeiro ano de vida em Belém, Pará.

Método

Casuística e método

Participaram da pesquisa 3.050 lactentes de 12 a 15 meses, entre maio e agosto de 2006, cujas mães ou responsáveis responderam o questionário escrito (QE) padrão do EISL, relativos ao primeiro ano de vida do lactente⁹ durante visita ao posto de vacinação, estando o lactente saudável no momento da pesquisa. Os entrevistadores eram alunos da área de saúde, treinados pelo pesquisador responsável. Lactente doente no momento da entrevista foi considerado critério de não inclusão. A amostra de 3.000 lactentes foi recomendada pelo EISL. Foram arrolados no estudo estatístico 3.024 questionários e o restante foi excluído por conter contradições. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, sob o protocolo CEP 0960/06. Todos os responsáveis pelos lactentes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os resultados desta pesquisa foram inicialmente publicados em colaboração internacional com todos os integrantes do Grupo EISL e agora estão disponíveis para outras publicações.

Instrumento de pesquisa

Para o estudo da prevalência de sibilância recorrente no primeiro ano de vida em lactentes, foi utilizado o questionário padronizado do *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (QE-EISL) já validado no Brasil, composto de 45 questões sobre dados demográficos, epidemiológicos, terapêuticos e ecológicos⁹.

Análise estatística

A análise estatística de todas as informações coletadas nesta pesquisa foi inicialmente feita de forma descritiva. De acordo com o número de episódios de sibilância referido constituiu-se dois grupos: sibilantes recorrentes (três ou mais episódios) e os demais lactentes (de zero a dois episódios de sibilância). Também

foram comparados os lactentes sibilantes ocasionais (um a dois episódios) com os sibilantes recorrentes. Para as variáveis de natureza quantitativa foram calculadas média e desvio-padrão. As variáveis de natureza qualitativa foram analisadas através do cálculo de frequências absolutas e relativas (%). As análises inferenciais empregadas com o intuito de confirmar ou refutar evidências encontradas na análise descritiva foram o Teste *t* de Student e a estimação da razão de chances (RC) e seu respectivo intervalo com 95% de confiança para avaliar se as variáveis categóricas são de maneira individualizada, prováveis fatores de risco ou de proteção para apresentar sibilância recorrente no primeiro ano de vida. A seguir, as variáveis foram avaliadas por modelo de regressão logística para ver se são de maneira conjunta, prováveis fatores de risco ou de proteção para apresentar sibilância recorrente no primeiro ano de vida. Em todas as conclusões obtidas por análises inferenciais foi utilizado o nível de significância α igual a 5%. Os dados foram digitados em planilhas do Excel 2007 for Windows para o adequado armazenamento das informações. As análises estatísticas foram realizadas com o software PASW[®] Statistic 17.0 for Windows.

Resultados

Foram incluídos 3.024 lactentes no estudo. A prevalência de sibilância foi 46,1% para pelo menos um episódio de sibilos, e 21,9% para sibilância recorrente (três ou mais episódios no primeiro ano de vida).

Na Tabela 1 estão apresentados os dados dos lactentes sibilantes recorrentes (≥ 3 episódios de sibilância no primeiro ano de vida) comparados com os demais lactentes (≤ 2 episódios de sibilância no primeiro ano de vida), com a razão de chance (RC) e seus respectivos intervalos de confiança.

Tabela 1. Lactentes com sibilância recorrente (três ou mais episódios) comparados aos demais no primeiro ano de vida moradores em Belém, Pará –Estudo Internacional de Sibilancias em Lactentes (EISL), segundo a frequência de sibilância

	Episódios de sibilância		RC(IC95%)
	≤ 2	≥ 3	
	N = 2362(78,1%)	N = 662(21,9%)	
Gênero			
Masculino	1131(47,9)	370(55,9)*	1,37(1,16-1,64)
Feminino	1231(52,1)	292(44,1)	
Primeiro episódio sibilância, meses (\pmdp)	5,9(3,1)*	4,2(2,7)	0,83(0,80-0,86)
Sibilância inicial < 6 meses#	434(59,2)	538(81,3)*	3,01(2,35-3,85)
Primeiro resfriado ≥ 6 meses	953(40,3)*	140(21,1)	0,40(0,32-0,49)
Ter resfriado	2290(96,9)	661(99,9)*	20,78(2,88-149,84)
Ter mais de três resfriados	948(40,1)	495(74,8)*	4,42(3,64-5,37)
Raça			
Branca	927(39,2)*	197(29,7)	0,65(0,54-0,79)
Não branca	1435(60,8)	465(70,3)	
Educação materna			
Básica	835(35,3)	276(41,7)*	1,30(1,10-1,60)
Média ou superior	1527(64,7)	386(58,3)	
Amamentação			
≤ 3 meses	484(20,5)	157(23,7)	0,83(0,68-1,02)
≥ 4 meses	1878(79,5)	505(76,3)	
Asma familiar	370(15,6)	192(29,0)	1,79(1,55-2,06)
Rinite familiar	636(26,9)	266(40,2)*	1,82(1,52-2,18)
Dermatite familiar	419(17,7)	177(26,7)*	1,69(1,38-2,07)
Dermatite atópica pessoal	1322(55,9)	460(69,3)*	1,77(1,48-2,13)

RC = razão de chance; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; (%) = porcentagem; *significante menor 0,05.

Tabela 1. Continuação...

	Episódios de sibilância		RC(IC95%)
	≤2	≥3	
	N = 2362(78,1%)	N = 662(21,9%)	
Cesárea	1014(42,9)	283(42,7)	0,99(0,83-1,18)
Tabagismo passivo	968(41,0)	322(48,6)*	1,34(1,15-1,62)
Tabagismo materno	190(8,0)	81(12,2)*	1,60(1,21-2,10)
Tabagismo na gravidez	93(3,9)	48(7,2)*	1,90(1,33-2,73)
Mascote na gravidez	980(41,5)	314(47,4)*	1,27(1,07-1,51)
Mascote atual	991(42,0)	301(45,5)	1,15(0,97-1,37)
Poluição	1245(52,7)	424(64,0)*	1,60(1,34-1,91)
Mofo	582(22,1)	207(31,3)*	1,39(1,15-1,68)
Ter irmãos	1299(55,0)	401(60,6)*	1,26(1,05-1,45)
Nº pessoas em casa			
Até 6	1799(76,1)*	467(24,8)	0,75(0,62-0,91)
Mais de 6	563(23,8)	195(29,5)	
Banheiro interno	1843(77,6)*	473(71,5)	0,70(0,58-0,86)
Cozinha interna	2317(98,0)*	640(96,4)	0,55(0,33-0,90)
Pneumonia	202(8,5)	189(28,5)*	4,46(3,41-5,31)
Vacinas atualizadas	2234(94,6)*	588(88,9)	0,45(0,33-0,61)

RC = razão de chance; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; (%) = porcentagem; *significante menor 0,05.

Os fatores de risco associados à sibilância recorrente identificados por regressão logística foram: ser do gênero masculino, ter história familiar de asma e rinite, dermatite atópica pessoal, ser da raça negra e viver em lugar poluído, além de ter tido infecções de vias aéreas, especialmente em tenra idade (menor que 6 meses de idade). Ter esquema vacinal atualizado foi fator de proteção. Esses dados são vistos na Tabelas 2.

Comparando-se os lactentes sibilantes recorrentes com os sibilantes ocasionais (1 a 2 episódios de sibilância no primeiro ano de vida) verificamos que as características clínicas dos sibilantes recorrentes demonstram ter significativamente maior a necessidade de uso de medicações broncodilatadoras e corticosteroides; crises de falta de ar percebida pelos pais; os despertares noturnos por chiado; a hospitalização por sibilância;

Tabela 2. Fatores de risco ou proteção para sibilância recorrente no primeiro ano de vida identificados por regressão logística binária em 3.024 lactentes residentes em Belém – Pará (*Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes*)

Variáveis	RC(IC95%)	ρ
Gênero Masculino	1,35(1,1-1,62)	0,002
Asma familiar	1,75(1,40-2,2)	<0,001
Rinite familiar	1,45(1,18-1,78)	<0,001
Dermatite atópica pessoal	1,35(1,11-1,65)	0,004
Resfriado	10,30(1,41-75,14)	<0,021
Mais de três episódios de resfriados	3,45(2,81-4,22)	<0,001
Idade no primeiro resfriado (≥6 m)	0,52(0,42-0,65)	<0,001
Poluição	1,45(1,20-1,77)	<0,001
Vacinas	0,51(0,37-0,70)	<0,001
Raça branca	0,70(0,57-0,86)	0,001

RC = razão de chances; IC95% = intervalo com 95% de confiança; ρ = significância <0,05.

o diagnóstico de asma e a razão de chance para ter pneumonia (RC (IC95%) =4,46(3,41-5,31) no grupo dos lactentes sibilantes recorrentes. Os dados estão apresentados na Tabela 3.

Outros fatores de risco para sibilância, tais como o fumo tanto passivo (por qualquer pessoa), fumo passivo (pela mãe) e fumo na gestação; e possuir mascotes na gestação apresentaram RC aumentadas para sibilância recorrente, mas não se mantiveram como significantes no tratamento estatístico de regressão logística quando se comparou lactente sibilante recorrente com os demais lactentes, porém são de relevância quando são comparados os lactentes não sibilantes com os sibilantes ocasionais ou recorrentes e são discutidos em outro *paper*.

Tabela 3. Lactentes sibilantes recorrentes (\geq três episódios) comparados aos ocasionais (1-2 episódios) no primeiro ano de vida moradores em Belém, Pará, segundo características clínicas. *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (EISL)

Características	Episódios de sibilância		RC(IC95%)
	1-2	≥ 3	
	n = 732	n = 662	
Idade da primeira sibilância, meses (\pm dp)	5,90(3,1)	4,21(2,7)*	0,83(0,80-0,86)
Broncodilatador inalado, n(%)	635(86,7)	604(91,0)*	1,64(1,13-2,38)
Corticóide inalado, n(%)	138(18,9)	168(25,3)*	1,58(1,22-2,06)
Montelucaste, n(%)	6(0,8)	10(1,5)	2,00(0,72-5,55)
Corticóide oral, n(%)	317(13,4)	190(28,7)*	2,27(1,96-2,63)
Despertar com sibilância, n(%)			
Nunca, n(%)	42(5,7)	19(2,9)	1
Poucas vezes, n(%)	294(40,2)	30(49,7)*	2,48(1,41-4,36)
1 vez/semana, n(%)	287(39,2)	115(17,3)*	0,88(0,49-1,58)
Freqüentemente, n(%)	109(14,9)	200(30,1)*	4,05(2,24-7,31)
Atendimento de urgência, n(%)	401(54,8)	483(72,7)*	2,20(1,76-2,75)
Dificuldade para respirar, n(%)	264(36,1)	379(57,1)*	2,35(1,90-2,92)
Hospitalização por sibilância, n(%)	96(13,1)	149(22,4)*	1,91(1,44-2,54)
Diagnóstico de asma, n(%)	104(14,2)	201(30,3)*	2,62(2,01-3,41)

RC = razão de chances; IC95% = intervalo com 95% de confiança para a razão de chances; * $p < 0,05$.

Discussão

Foram incluídos 3.024 lactentes no estudo, por conveniência. A prevalência de sibilância foi 46,1% para pelo menos um episódio de sibilos, e 21,9% para sibilância recorrente (três ou mais episódios).

De acordo com o resultado desta pesquisa, a sibilância recorrente em lactentes tem alta prevalência em Belém (21,9%) e se assemelha aos dados encontrados em Curitiba (22,6%)¹⁰ e São Paulo (26,6%)¹¹ e abaixo do encontrado em Porto Alegre (36,3%), no Brasil¹². A distribuição da sibilância recorrente em países latino-americanos e europeus, empregando-se o mesmo protocolo, variou na América Latina, com média de sibilância recorrente 23,7%, sendo 17,5% em Caracas e maior nível em Porto Alegre, como mencionado. Na Europa, a cidade de Valência apresentou a menor média (15%) de sibilantes recorrentes, abaixo da média de 22,2% de sibilantes recorrentes¹³⁻¹⁵.

Avaliados no contexto geral de suas características, nesta pesquisa, os lactentes sibilantes recorrentes e suas famílias estão provavelmente sob jugo de condições desfavoráveis por terem maior comprometimento do orçamento familiar, uma vez que usaram mais medicamentos broncodilatadores e corticosteroides; fizeram mais visitas às unidades de emergência, e sofreram mais hospitalizações por sibilância e por pneumonia. Esses dados refletem a morbidade da sibilância recorrente e sua repercussão sobre a qualidade de vida dessas famílias. Os dias de trabalho perdidos pelos pais implicam em perda de renda.

Os lactentes considerados brancos pelos responsáveis, cujo dado em regressão logística mostrou-se como fator de proteção (RC=0,70), pode sugerir a relação entre poluição, sibilância e pobreza, uma vez que os

lactentes sibilantes recorrentes não brancos (pardos ou negros) somavam 70,3% da amostra dos sibilantes recorrentes.

Os lactentes foram atendidos em unidades básicas de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), para onde afluem as famílias de classe média baixa e classe de baixa renda, e apesar de não se ter podido avaliar a renda familiar nesta pesquisa porque muitos não responderam esta pergunta, supõe-se tratar-se de famílias de baixa renda por haver apenas 6,1% que possuíam ar condicionado em sua residência em um clima equatorial quente e úmido; 25,1% possuíam de sete a mais pessoas morando na mesma casa; 31,1% das mães tinham menos que quatro anos de estudo; 74,7% delas não tinham emprego remunerado e 23,4% das famílias não tinham banheiro dentro de casa. Para a cultura de Belém isso representa extrema pobreza, demonstrando a vulnerabilidade econômico-social destas famílias, cujos filhos apresentam maior risco de sibilância. Esses dados estão de acordo com pesquisa realizada em país de baixa renda onde se relacionou pobreza com sibilância^{16,17} e podem estar relacionados com poluição ambiental intradomiciliar, onde famílias pobres cozinham no mesmo espaço onde vivem e dormem.

A poluição atmosférica foi avaliada subjetivamente nesta amostra, de acordo com a percepção do responsável que respondeu o questionário, portanto não pode ser quantificada. Em Belém não há instrumentos que meçam a poluição atmosférica. Ainda que de forma subjetiva, a percepção de poluição esteve relacionada como fator de risco para sibilância recorrente nos lactentes. Estes resultados são concordantes com os estudos sobre poluição e sibilância realizados na Alemanha, Holanda e Suécia¹⁸ e também com a clara associação negativa entre material particulado (PM10) e reduzida função pulmonar em crianças no Brasil¹⁹. Políticas públicas voltadas para o controle de emissão de gases poluentes e material particulado, em Belém, podem melhorar a qualidade de vida desses lactentes, diminuindo custos com o setor saúde.

Considerando a idade precoce de início da sibilância, este dado foi significativo para predizer o risco de sibilância recorrente nesses lactentes, quando esta ocorreu antes de seis meses de idade e está fortemente relacionado com a idade do primeiro resfriado. Isto pode ser consequência da agressão às tenras estruturas respiratórias por infecção viral no início da vida, cujos efeitos nocivos dos vírus respiratório sincicial (VRS) e rinovírus já foram descritos^{1,3}. A infecção de vias aéreas causada por vírus, em particular o VRS causa dano ao trato respiratório que pode ser manifestado por longos anos³. A relação entre infecção de vias aéreas e sibilância é complexa e envolve a idade do hospedeiro no momento da infecção e mecanismos imunológicos inatos e adaptativos, assim como número, intensidade das infecções e agente etiológico²⁰. Os dados encontrados nesta pesquisa estão de acordo com essa assertiva, demonstrando que a infecção de vias aéreas foi o fator de risco mais significativo para sibilância recorrente, notando-se que os lactentes que tiveram resfriados no primeiro ano de vida tiveram 10,8 vezes mais chance de apresentar sibilância recorrente. Também o fato de apresentar três ou mais resfriados elevou a chance de sibilância recorrente para 4,4 vezes em relação aos demais lactentes sibilantes ocasionais.

Ser do gênero masculino manteve-se como fator de risco para sibilância recorrente identificado em regressão logística. Admite-se que a diminuição do calibre de via aérea, presente no gênero masculino, resulte em diminuição de função pulmonar mesmo antes de qualquer processo infeccioso viral²¹. A expressão de receptores de estrogênios na membrana celular de células da via aérea de meninas favorece o crescimento e a maturação de suas vias aéreas de forma mais rápida ao contrário do que ocorre com os meninos²².

Quanto maior o número de episódios de sibilância do lactente, maior o risco de pneumonia, cujos dados são semelhantes aos encontrados em população carente no Chile e em diversos países onde foi aplicado o questionário EISL^{15,23}. Os dados encontrados nesta pesquisa evidenciam a morbidade da sibilância e pneumonia com RC=4,46 para lactentes sibilantes recorrentes evoluírem com pneumonia, e pode refletir a inflamação presente na mucosa da via aérea, o que favorece infecções secundárias ou mesmo complicação de infecções virais. Isso, conseqüentemente, eleva a taxa de hospitalização por pneumonia, contribuindo para elevação dos gastos familiares com saúde e onera o sistema de saúde pública. Associação semelhante foi encontrada por García-Marcos e colaboradores utilizando a mesma metodologia na América Latina²⁴.

Uma vez que a atopia familiar e pessoal é um conhecido marcador para asma² e embora estudos demonstrem que os sibilantes atópicos têm tendência a sibilar após os 18 meses de idade²⁵, os dados encontrados nesta pesquisa relacionando lactentes no primeiro ano de vida com algum parente em primeiro grau com asma ou rinite alérgica e ainda o próprio lactente com dermatite atópica podem alertar para identificar os sibilantes recorrentes precocemente e enquadrá-los em medidas preventivas cabíveis, que poderão diminuir a morbidade e prevenir a gravidade da sibilância e suas complicações, tais como pneumonia. A relação entre alergia materna e sibilância recorrente no lactente deverá ser considerada mais estreitamente em futuras

pesquisas a fim de encontrar medidas de intervenção que aplicáveis desde a gravidez possam reduzir a taxa de prevalência de sibilância nos lactentes.

Em relação à associação entre aleitamento materno e sibilância, não ficou evidente a associação do aleitamento materno como fator de risco ou de proteção para sibilância nesta pesquisa. Estudos demonstram que mães atópicas têm níveis elevados de IgE no soro, coincidindo com IgE elevada no sangue do concepto e também no leite materno⁴. Em estudos experimentais, filhos de ratas não asmáticas amamentados por ratas asmáticas evoluíram com sibilância significativa, demonstrando que o leite materno pode transferir fatores pró-inflamatórios relacionados à sibilância²⁶. Por outro lado, outros autores demonstram que o leite materno é capaz de diminuir a sibilância por ação de fatores imunobiológicos nele presentes, ao diminuir o número de infecções virais²⁷. Ao serem apresentados os resultados de uma grande coorte, os autores criticam os trabalhos que incriminam o leite materno como desencadeante de alergias e sibilância, por seus métodos e casuística pequena, demonstrando que o leite materno não induz e nem previne contra sibilância²⁸. Recentemente, ficou demonstrado que não há conhecimento científico suficiente que possa fazer esta associação entre aleitamento materno e sibilâncias em maiores pesquisas multicêntricas utilizando uma mesma metodologia²⁹. Ainda é possível que os lactentes sibilantes recorrentes mamem mais tempo ao seio exatamente porque têm muitos episódios de sibilância, o que seria como um efeito protetor-cuidador de suas mães, sendo assim uma consequência da sibilância e não uma causa.

Os lactentes com sibilância recorrente tiveram cobertura vacinal inferior aos não sibilantes e sibilantes ocasionais, figurando na análise multivariada como possível fator de proteção o fato de ter vacinas atualizadas. Estudos mostram que as vacinas contra *pertussis*, sarampo, rubéola e caxumba não estão ligadas a maior ou menor risco de sibilância⁸. Alguns relatos mostram a vacina anti-tuberculosa como capaz de reduzir o risco de sibilância e asma em torno de 20%³⁰. Embora possa parecer que os lactentes que recebem as imunizações básicas do calendário regularmente instituído pelo governo brasileiro estejam mais protegidos contra a sibilância e talvez tenham melhor assistência de saúde e adoçam menos, não se deve deixar de considerar que os lactentes sibilantes recorrentes por adoecerem mais estão mais sujeitos a terem as imunizações proteladas. Por outro lado, a hipótese de ter vacinas em dia ser, de fato, fator de proteção contra sibilância não pode ser completamente descartada, necessitando de mais pesquisas.

Embora a convivência com animais, tanto na gestação como no primeiro ano de vida, especialmente a convivência com gato tenha apresentado maior razão de chance de manifestar sibilância na análise univariada nesta pesquisa, estes dados não se confirmaram como fator de risco para sibilância no modelo final de regressão logística. A Coorte de ELSPAC (*European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*) mostrou que o convívio semanal com animais é fator de proteção para asma aos sete anos de idade. Já o estudo colaborativo SIDRIA-2 (*Studi Italiani sui Disturbi Respiratori Nell'Infanzia e L'Ambiente*) documentou que o convívio com cães não é associado a sibilância, porém a convivência com gatos foi fator de risco para sibilância.

Entre os diversos fatores de risco para sibilância citados na literatura, o fumo passivo é universalmente reconhecido como fator de risco para sibilância na criança. Os lactentes cujas mães fumam durante a gravidez têm menores valores de pico de fluxo expiratório do que os cujas mães não fumam. Acredita-se que o fumo materno durante a gravidez afete o fluxo útero-placentário, comprometendo o crescimento do concepto como um todo, sobretudo o sistema respiratório. Também alterações relacionadas à imunidade inata foram descritas, o que justificaria maior número de infecções em lactentes submetidos ao fumo passivo. Lannerö *et al.* demonstraram que lactentes expostos ao fumo *in utero*, mas não em vida extra-uterina tinham maior risco de apresentar sibilância recorrente aos dois anos de idade (OR=2,2; IC_{95%}: 1,3 a 3,6) em relação aos não expostos; também para esses pacientes houve aumento do risco de asma diagnosticada (OR=2,1; IC_{95%}: 1,2 a 3,7). Nos lactentes de Belém, todas as formas de exposição ao fumo foram significantes na análise univariada, permanecendo a exposição durante a gravidez como fator de risco para sibilância na análise logística binária quando se compara os lactentes sibilantes com os não sibilantes, que é objeto de outro *paper*.

Conclusão

A sibilância recorrente tem alta prevalência, gravidade e morbidade nos lactentes de Belém do Pará, e esta se reflete pelo número de crises de sibilância, necessidade de uso de broncodilatadores, corticosteroide inalado e corticosteroide oral; necessidade de visitas às unidades de urgência, e mais freqüente diagnóstico de “asma” dado por médicos e pneumonia. Os fatores de risco encontrados nesta casuística são: ser o

lactente do gênero masculino, com parentes de primeiro grau com asma ou rinite alérgica; ter dermatite atópica e ter apresentado episódios de infecção de vias aéreas superiores, especialmente abaixo de 6 meses de idade. A raça negra como fator de risco para sibilância recorrente merece mais pesquisas, baseadas em estudos genéticos e sócio-econômicos para descartar fatores relacionados à pobreza. Calendário vacinal atualizado foi tido como fator de proteção.

Esses conhecimentos são importantes para traçar estratégias preventivas e de saúde pública com a finalidade de melhor manejar esses lactentes, diminuindo o risco de morbidade por sibilância e especialmente pneumonias e também servem como base para futuras pesquisas sobre sibilância no lactente.

Agradecimentos

À Universidade do Estado do Pará e UNIFESP, ao Prof. Dr. Dirceu Solé e pacientes que colaboraram com a pesquisa.

Referências

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>. PMID:7800004.
2. 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(9589):758-64. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61379-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61379-8). PMID:17765525.
3. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542\(09\)70013-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1526-0542(09)70013-2). PMID:19651399.
4. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(Pt 1):589-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70328-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70328-3). PMID:10482832.
5. Noakes PS, Hale J, Thomas R, Lane C, Devadason SG, Prescott SL. Maternal smoking is associated with impaired neonatal toll-like-receptor-mediated immune responses. *Eur Respir J*. 2006;28(4):721-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00050206>. PMID:16870663.
6. Luijk MP, Sonnenschein-van der Voort AM, Mileva-Seitz VR, Jansen PW, Verhulst FC, Hofman A, et al. Is parent-child bed-sharing a risk for wheezing and asthma in early childhood? *Eur Respir J*. 2015;45(3):661-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00041714>. PMID:25504998.
7. Cardoso MRA, Cousens SN, Siqueira LFG, Alves FM, D'Angelo LAV. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in Young children? *BMC Public Health*. 2004;4(1):19. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-4-19>. PMID:15176983.
8. Mommers M, Weishoff-Houben M, Swaen GM, Creemers H, Freund H, Dott W, et al. Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case-control study. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(4):329-34. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20089>. PMID:15334511.
9. Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL). Validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):35-42. PMID:19274927.
10. Chong No HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007b;83(4):357-62. PMID:17676238.
11. Dela Bianca AC, Wandalsen G, Mallol J, Solé D. Prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):402-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400003>. PMID:20835585.
12. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010 nov;65(11):1004-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.115188>. PMID:20855440.
13. 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(1):22-31. <http://dx.doi.org/10.4168/air.2016.8.1.22>. PMID:26540498.
14. Mallol J, Solé D, Aguirre V, Chong H, Rosario N, García-Marcos L. Changes in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants: the results of two surveys administered 7 years apart. *J Asthma*. 2018 nov;55(11):1214-22. PMID:29231772.
15. 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(5):878-88. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01035.x>. PMID:20444158.
16. Seneviratne R, Gunawardena NS. Prevalence and associated factors of wheezing illnesses of children aged three to five years living in under-served settlements of the Colombo Municipal Council in Sri Lanka: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):127. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5043-3>. PMID:29325544.

17. Kumar R, Nagar JK, Goel N, Kumar P, Kushwah AS, Gaur SN. Indoor air pollution and asthma in children at Delhi, India. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(4):275-82. <http://dx.doi.org/10.5603/PiAP.2015.0047>. PMID:26166789.
18. Bråbäck L, Forsberg B. Does traffic exhaust contribute to the development of asthma and allergic sensitization in children: findings from recent cohort studies. *Environ Health.* 2009;8(1):17. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-8-17>. PMID:19371435.
19. Missagia S, Amaral CAS, Jesus AS, Arbex MA, Santos UP, André CDS et al. Evaluation of peak expiratory flow in adolescents and its association with inhalable particulate in a Brazilian medium-size city. *Rev Bras Epidemiol.* 2018;21:E180009.
20. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze 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(5):1105-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.669>. PMID:17353039.
21. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. GINA personnel. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med.* 1988;319:112-7.
22. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes SJ Jr, Germolec DR, Korach KS, et al. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2007 out;18(8):308-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2007.08.003>. PMID:17764971.
23. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez 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(5):257-63. <http://dx.doi.org/10.1157/13080928>. PMID:16287544.
24. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PLP, Martinez-Torres A, Sanchez-Solis M, et al. Pneumonia and wheezing in the first year of life: An international perspective. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(12):1277-85. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23160>. PMID:25676935.
25. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(5):386-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00298.x>. PMID:16101930.
26. Leme AS, Hubeau C, Xiang Y, Goldman A, Hamada K, Suzuki Y, et al. Role of breast milk in a mouse model of maternal transmission of asthma susceptibility. *J Immunol.* 2006;176(2):762-9. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.762>. PMID:16393959.
27. Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy and childhood asthma. *J Asthma.* 2004;41(6):605-21. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-200026402>. PMID:15584310.
28. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1051-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.030>. PMID:17764732.
29. Miliku K, Azad M. Breastfeeding and the developmental origins of asthma: current evidence, possible mechanisms, and future research priorities. *Nutrients.* 2018;10(8):995. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10080995>.
30. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(3):486-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02869.x>. PMID:18028466.

Autor correspondente

Elaine Xavier Prestes
Trav. Mariz e Barros, 2685/1501, Bairro do Marco
CEP 66080-471, Belém, PA, Brasil
Tel.: (91) 98846-1010
E-mail: elainexavierprestes@globo.com

Informação sobre os autores

EXP é professora adjunta IV de Pediatría da Universidade do Estado do Pará; doutora em Ciências pelo Departamento de Pediatría da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

JM é professor titular e chefe da Divisão de Pneumologia Pediátrica do Hospital El Pino, Universidade de Santiago, Chile.

DS é professor titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatría da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Contribuição dos autores

EXP foi autora do projeto e pesquisadora; DS foi professor orientador da tese de doutorado e revisor de todos os textos da tese e do artigo para publicação; JM foi pesquisador principal do EISL.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao Pará Research Medical Journal.