

Fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes: estudo caso-controle

Roberta Barros de Sousa^I, Décio Medeiros^{II}, Emanuel Sarinho^{II}, José Ângelo Rizzo^{III}, Almerinda Rêgo Silva^{II}, Ana Carolina Dela Bianca^{II}

^I Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

^{II} Departamento Materno Infantil. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

^{III} Departamento de Medicina Clínica. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a associação entre a sibilância recorrente e atopia, o Índice Preditivo para Asma, exposição a fatores de risco e dosagem de IgE sérica total como possíveis fatores preditores de sibilância recorrente.

MÉTODOS: Estudo caso-controle com crianças de seis a 24 meses de idade atendidas em ambulatório especializado entre novembro de 2011 e março de 2013. Foram avaliados a sensibilização a antígenos inaláveis e alimentares, positividade para o Índice Preditivo para Asma e outros fatores de risco para sibilância recorrente (tabagismo durante a gravidez, presença de fumaça na residência, infecções virais e dosagem de IgE total).

RESULTADOS: Foram avaliadas 113 crianças, sendo 65 lactentes sibilantes recorrentes (63,0% do sexo masculino) com média de idade de 14,8 (DP = 5,2) meses e 48 lactentes saudáveis (44,0% do sexo masculino) com média de idade de 15,2 (DP = 5,1) meses. No modelo de análise múltipla, a sensibilização a antígenos (OR = 12,45; IC95% 1,28–19,11), Índice Preditivo para Asma positivo (OR = 5,57; IC95% 2,23–7,96) e exposição à fumaça ambiental (OR = 2,63; IC95% 1,09–6,30) permaneceram como fatores de risco para sibilância. Eosinofilia $\geq 4,0\%$ e IgE total ≥ 100 UI/mL foram mais prevalentes no grupo sibilante, mas não permaneceram no modelo. O tabagismo na gestação foi identificado em pequeno número de mães e o tabagismo domiciliar foi maior no grupo controle.

CONCLUSÕES: A presença de atopia, a positividade ao Índice Preditivo para Asma e a exposição à fumaça ambiental estão associadas à sibilância recorrente. A identificação desses fatores permite a adoção de medidas preventivas, especialmente nas crianças susceptíveis à persistência de sibilância e ao surgimento de asma no futuro.

DESCRITORES: Lactente. Asma. Fatores de Risco. Sons Respiratórios. Alérgenos. Fumaça. Estudos de Casos e Controles.

Correspondência:

Décio Medeiros
Hospital das Clínicas
Ambulatório de Alergia Infantil
Av. Professor Moraes Rego, s/n Sala
210-F Cidade Universitária
50670-420 Recife, PE, Brasil
E-mail: daph@elogica.com.br

Recebido: 23 ago 2013

Aprovado: 30 mai 2015

Como citar: Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JÁ, Silva AR, Dela Bianca AC. Fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes: estudo caso-controle. Rev Saude Publica. 2016;50:15.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

Sibilância como consequência de estreitamento de vias aéreas periféricas ocorre frequentemente na faixa etária pediátrica e pode representar sinal de doença sistêmica. Embora a asma seja a principal causa de sibilância na infância, este deve ser sempre um diagnóstico de exclusão¹⁶. Muitas crianças apresentam episódios recorrentes de tosse e sibilância em fase precoce da vida, normalmente durante processo infeccioso viral de vias aéreas¹⁵. A maioria evolui para remissão espontânea do quadro de sibilância. Porém, cerca de 50,0% dos lactentes e pré-escolares continuam sibilando aos seis anos²⁰. Define-se lactentes sibilantes aquelas crianças com história de três ou mais episódios de sibilância em um espaço de seis meses¹⁶.

No Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL), estudo multicêntrico desenvolvido para conhecimento epidemiológico dos lactentes sibilantes, a prevalência brasileira de sibilância no primeiro ano de vida variou de 43,0% a 61,0% e a de sibilantes recorrentes foi de 28,0%⁸. Esse estudo também mostrou que alguns fatores, como início precoce e número de infecções virais e tabagismo materno durante a gravidez apresentavam forte correlação com quadros de sibilância recorrente¹⁸.

A associação entre recorrência dos sintomas e atopia pessoal ou familiar auxilia o diagnóstico precoce de asma^a, doença inflamatória²⁴ que pode levar a remodelação das vias aéreas e diminuição da função pulmonar desde os primeiros meses de vida¹⁹. Critérios diagnósticos foram propostos para identificar precocemente as crianças com risco elevado de desenvolver asma⁷. O índice preditivo para asma (API – *Asthma Predictive index*) procura identificar o lactente sibilante com risco de desenvolver a doença. Antecedente familiar de atopia e dermatite atópica são considerados critérios maiores, enquanto o diagnóstico de rinite alérgica pessoal, sibilância sem infecção de vias aéreas superiores e eosinofilia sanguínea $\geq 4,0\%$, critérios menores. A presença de um critério maior ou dois menores em lactente com três ou mais episódios de sibilância é considerado alto risco para o desenvolvimento de asma⁷.

A sensibilização a alérgenos antes dos cinco anos, importante marcador de atopia, foi relacionado com desenvolvimento de asma infantil¹³. No entanto, trabalhos anteriores investigaram a prevalência de alergia apenas em crianças maiores de quatro anos^{11,29}. O diagnóstico precoce de asma é fundamental para a prevenção das consequências crônicas da sibilância recorrente, a partir da instituição de terapêutica adequada e prevenção secundária. Este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre a sibilância recorrente e possíveis fatores preditores como a atopia, Índice Preditivo para Asma, exposição a fatores de risco para doenças alérgicas e dosagem de IgE sérica total.

MÉTODOS

Estudo caso-controle com crianças de seis a 24 meses de idade atendidas nos ambulatórios do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) entre novembro de 2011 e março de 2013. Lactentes sibilantes recorrentes, oriundos do ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica, foram considerados os casos. Lactentes da mesma faixa etária sem história prévia de sibilância, oriundos dos ambulatórios de Pediatria e Puericultura constituíram os controles. Os indivíduos foram selecionados à medida que chegavam para consulta de rotina nos respectivos ambulatórios.

Participaram do estudo crianças cujos pais ou responsáveis legais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Foram considerados critérios de exclusão outros problemas respiratórios crônicos, doenças aspirativas, anomalias congênitas, imunodeficiências, prematuridade, contraindicação ao teste cutâneo e falha técnica na realização do exame ou coleta sanguínea.

Após consulta, os responsáveis pelas crianças responderam a perguntas baseadas no questionário EISL⁹ que investigava a presença, sem quantificar, de parâmetros clínicos

^a Global Initiative for Asthma. Global Strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Update 2009 [citado 2013 nov 25]. Disponível em: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Under5_2009_CorxAug11.pdf

(infecções de vias aéreas, uso de paracetamol e antibióticos) e fatores de risco relacionados às doenças alérgicas (tabagismo passivo ou durante a gestação, exposição a fumaças – fogão a lenha, chaminés de fábricas ou queimadas junto à residência, permanência em creche, presença de acumuladores de pó – tapetes, cortinas almofadas, bichos de pelúcia e presença de mofo, baratas ou animais na residência). Foi aplicado o *Asthma Predictive Index*⁷, que indica critérios maiores (antecedente familiar de asma e dermatite atópica) e menores (rinite alérgica, eosinofilia periférica $\geq 4,0\%$ e sibilância sem infecção de vias aéreas) para o desenvolvimento futuro de asma. Considerou-se positivo quando havia a presença de, pelo menos, um critério maior ou de dois menores.

A sensibilização a antígenos inaláveis e alimentares foi avaliada por teste de puntura utilizando-se extratos padronizados (FDA *Allergenic*®, Rio de Janeiro, Brasil). Os antígenos inaláveis avaliados foram: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, fungo *mix* (*Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata*), epitélio de cão, gato e barata *mix* (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*). Quanto aos antígenos alimentares, foram avaliados alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina, caseína, soja, ovo e amendoim. Os lactentes foram submetidos à coleta de sangue para contagem de eosinófilos pelo método automatizado de diferenciação de leucócitos no hemograma e dosagem de IgE sérica total por eletroquimioluminescência.

Modelo de regressão logística foi aplicado às variáveis independentes que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada. A força da associação entre o quadro de sibilância e os diversos desfechos foi avaliada pelo *odds ratio*. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a cinco. O teste *t* Student foi usado para comparação das médias de idade entre os dois grupos. Considerou-se o nível de significância de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) sob o registro CAAE – 0338.0.172.000-10.

RESULTADOS

Foram analisados 113 pacientes, 65 sibilantes com média de idade de 14,8 (DP = 5,2) meses e 50 controles com média de idade de 15,2 (DP = 5,1) meses ($p > 0,05$). Dois indivíduos do grupo controle foram excluídos por dificuldade de acesso venoso, após a assinatura do termo de consentimento e resposta às perguntas do questionário, resultando em $n = 48$ neste grupo. O sexo masculino foi mais prevalente no grupo sibilantes ($p = 0,041$). Entre os lactentes sibilantes, a idade de início dos sintomas variou de menos de um mês de vida a 18 meses, com média de oito (DP = 5,6) meses (Tabela 1).

Sensibilização a aeroalérgenos e alimentos foi encontrada em 11,0% e 6,0% dos lactentes sibilantes, respectivamente. O aeroalérgeno mais prevalente foi a *Blomia tropicalis* (6,2%) e o alimento, o ovo (3,1%). Não houve sensibilização combinada a aeroalérgenos e alimentos

Tabela 1. Características dos lactentes avaliados. Pernambuco, 2013.

Característica	Lactentes sibilantes		Lactentes não sibilantes		p
	(n = 65)		(n = 48)		
	n/média	%/DP	n/média	%/DP	
Sexo masculino ^a	41,0	63,1	21,0	43,8	0,041
Idade em meses ^b	14,8	5,2	15,2	5,1	0,701
Idade de início dos sintomas em meses ^b	8,0	5,6	NA	-	-

NA: não se aplica

^a n e %.

^b média e DP.

no mesmo paciente. Apenas um lactente não sibilante (2,1%) apresentou sensibilização a aeroalérgeno (fungo *mix*) e nenhum a alimento (Tabela 2).

Quarenta e oito por cento dos lactentes sibilantes recorrentes e 30,0% dos não sibilantes apresentaram IgE sérica total igual ou superior a 100 UI/mL (variação de 3 a 3.859 UI/mL) ($p = 0,059$) (dados não mostrados). Eosinofilia no sangue periférico igual ou maior a 4,0% dos leucócitos foi observada em 46,2% dos sibilantes recorrentes e em 18,8% dos lactentes sem história prévia de sibilância ($p = 0,002$) com percentagem média de 3,65% (DP = 1,48%; variação de 0,4% a 18,2%) (dados não mostrados).

O API foi positivo em 81,5% dos lactentes sibilantes recorrentes e em 44,8% dos não sibilantes ($p < 0,001$). A presença de dermatite atópica foi o único fator sem diferenças entre os dois grupos (Tabela 3).

Dentre os fatores de risco investigados, apenas a presença de animais de estimação no domicílio e exposição à fumaça da poluição ambiental estiveram isoladamente associados com a ocorrência de sibilância (Tabela 4).

No modelo de análise múltipla, a sensibilização a antígenos (OR = 12,45; IC95% 1,28–19,11), API positivo (OR = 5,57; IC95% 2,23–7,96) e exposição à fumaça (OR = 2,63; IC95% 1,09–6,30) permaneceram como importante fator de risco para sibilância (Tabela 5). Variáveis que poderiam ajustar o modelo com base em conhecimento prévio, como tabagismo na gestação, tabagismo passivo após o nascimento, infecções de vias aéreas superiores, IgE total e frequência a creches^{4,22}, não foram incluídas no modelo, pois apresentaram p-valor maior que 1.

Tabela 2. Sensibilização a alérgenos inaláveis e alimentares nos lactentes avaliados. Pernambuco, 2013.

Alérgenos	Lactentes sibilantes		Lactentes não sibilantes	
	n	%	n	%
Alérgenos inaláveis	7/65	10,7	1/48	2,1
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	2/7	28,6	0	-
<i>Dermatophagoides farinae</i>	1/7	14,3	0	-
<i>Blomia tropicalis</i>	4/7	57,1	0	-
Fungo <i>mix</i> *	0	-	1/1	100
Alérgenos alimentares	4/65	6,2	-	-
Leite de vaca	1/4	25,0	0	-
Ovo	2/4	50,0	0	-
Amendoim	1/4	25,0	0	-

* Fungo *mix* (*Alternaria alternata* e *Aspergillus fumigatus*).

Tabela 3. API nos lactentes avaliados. Pernambuco, 2013.

API	Lactentes sibilantes		Lactentes não sibilantes		p
	n	%	n	%	
Positivo	53	81,5	21	43,8	< 0,001
Critérios maiores					
Antecedente familiar de asma	43	66,2	18	37,5	0,003
Dermatite atópica	6	9,2	5	10,4	1,000
Critérios menores					
Rinite alérgica	23	35,4	6	12,5	0,006
Eosinofilia $\geq 4,0\%$	30	46,2	9	18,8	0,002
Sibilância sem IVAS	35	53,9	NA	-	-

API: Índice Preditivo para Asma; IVAS: infecção de vias aéreas superiores; NA: não se aplica

Tabela 4. Fatores de risco associados à sibilância recorrente nos lactentes avaliados. Pernambuco, 2013.

Fator de risco	Lactentes sibilantes		Lactentes não sibilantes		p
	n	%	n	%	
Frequência à creche	8	12,3	7	14,6	0,725
Acumuladores de poeira	53	81,4	41	85,4	0,586
Mofo no domicílio	27	41,5	21	43,8	0,814
Barata no domicílio	46	70,8	36	75,0	0,618
Animais de estimação	18	27,7	22	45,8	0,046
Tabagismo na gestação	6	9,2	5	10,4	> 0,999
Tabagismo passivo	17	26,2	19	39,6	0,130
Exposição à fumaça	39	60,0	17	35,4	0,010
Parto cesáreo	36	55,4	20	41,7	0,149
AME ≥ 6 meses	19	29,2	20	41,7	0,169
IVAS de repetição	48	73,8	31	64,6	0,289

AME: aleitamento materno exclusivo; IVAS: infecção de vias aéreas superiores

Tabela 5. Análise múltipla dos fatores associados à sibilância nos lactentes avaliados. Pernambuco, 2013.

Fator associado	OR	IC95%	p
Sensibilização a alérgenos	12,45	1,28–19,11	0,029
API positivo	5,57	2,23–7,96	< 0,001
Exposição à fumaça	2,63	1,09–6,30	0,030

API: Índice Preditivo para Asma

DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliando crianças de seis a 24 meses de idade, a sensibilização aos alérgenos inaláveis e alimentares, a positividade ao Índice Preditivo para Asma e a exposição à fumaça foram associadas à sibilância recorrente.

Estudos longitudinais estabeleceram a sensibilização alérgica no início da vida como um dos principais fatores de risco para a persistência de sibilância^{25,28}, sendo a sensibilização a alérgenos inaláveis domiciliares a mais importante⁸. Além disso, a gravidade da asma também encontra-se aumentada em pacientes atópicos expostos a altos níveis de alérgenos¹⁷.

Assim como no atual estudo, vários outros autores observaram maior prevalência de sibilância entre crianças do gênero masculino, fator de risco intrínseco ao indivíduo. A média de idade de início dos sintomas do EISL no Brasil foi de cinco meses de vida¹⁸. No nosso estudo, a média de idade foi ligeiramente mais tardia.

Na Alemanha, estudo multicêntrico que avaliou 1.290 crianças com história familiar de atopia investigou a relação entre a presença de IgE específica a alérgenos alimentares e inaláveis aos 12 meses e o desenvolvimento de doença atópica aos seis anos de idade. Os autores observaram que crianças com sensibilização precoce a aeroalérgenos apresentavam maior risco de doença alérgica subsequente⁶.

Estudo realizado em diferentes localidades do Brasil verificou que a sensibilização a alimentos predominou nos primeiros anos de vida, e a inalantes, em faixas etárias mais tardias²³. Esses resultados também foram verificados em outros países^{2,27}, mas não no presente estudo. Aqui, prevaleceu a sensibilização aos ácaros da poeira doméstica, sendo a *Blomia tropicalis* o principal alérgeno. As altas taxas de sensibilização aos ácaros no Brasil podem estar associadas ao alto grau de exposição a esses alérgenos no domicílio²⁶. A incidência de sensibilização específica ao ácaro da poeira doméstica tende a crescer progressivamente com a idade, enquanto a sensibilização a alimentos decresce¹¹. Porém, o desenho deste estudo não permite tal avaliação.

IgE sérica total e eosinofilia em sangue periférico^{3,19} têm sido associados com persistência do quadro de sibilância. Assim como Naspitz et al.²³, também observamos ampla variação nos níveis de IgE total, sendo mais elevada no grupo de casos ($p = 0,059$). Medeiros et al.²¹ concluíram que a IgE sérica total pode ser influenciada pela presença atual ou passada de parasitose intestinal. A contagem de eosinófilos sanguíneos periféricos também foi mais alta no grupo das crianças sibilantes ($p = 0,002$).

No presente estudo, lactentes com API positivo apresentaram maior chance de persistir com sibilância. Esse desfecho era esperado, visto que este sistema de pontuação foi desenvolvido para identificar dentre os lactentes sibilantes recorrentes aqueles com maior risco de persistir sibilando em idade escolar⁷. Observamos, entretanto, que dois lactentes sibilantes recorrentes, embora com teste cutâneo positivo, apresentaram API negativo, o que pode indicar limitação deste índice.

Dentre os fatores de risco evitáveis, a exposição à fumaça da poluição ambiental foi a mais significativamente associada com ocorrência de sibilância. Crianças expostas à fumaça apresentaram 2,6 vezes mais chance de ser sibilante recorrente do que as crianças que não tiveram contato com fumaça. Com efeito, a poluição do ar ambiente, seja por uso de combustível de biomassa (madeira, carvão, esterco animal, entre outros) ou decorrente do tráfego de veículos, aumenta o risco e a gravidade da asma⁸. Tabagismo ambiental ou materno durante a gestação não foram identificados como fator de risco neste estudo. Isso pode ter sido causado pela baixa prevalência de tabagismo durante a gestação e pelo fato de o tabagismo passivo ser mais prevalente no grupo controle. De qualquer modo, a exposição à fumaça de cigarro deve ser evitada.

A associação de infecção respiratória viral e atopia, embora ainda controversa, também tem sido considerada fator de risco para persistência da sibilância e desenvolvimento de asma subsequente¹⁵. Em nosso estudo, a prevalência de infecção viral foi alta nos dois grupos, porém sem diferença significativa entre eles.

A reduzida resposta inflamatória ou a não exposição alérgica pode ter levado à maior proporção de resultados negativos para o teste de hipersensibilidade imediata¹⁴. E isso pode ter afetado os nossos resultados. Outra limitação trata-se da interpretação dos dados, visto que não foi realizado exame parasitológico de fezes e dosagem de IgE específica antiáscaris, exames necessários para afastar infestação, presente ou passada, por geo-helminhos que poderiam alterar a contagem de eosinófilos em sangue periférico, nível de IgE sérica total e a positividade ao teste de hipersensibilidade imediata para alérgenos¹.

Fitzpatrick et al. mostraram a importância da atopia na definição da asma pediátrica¹². A atopia pode ser confirmada pela detecção de IgE específica a alérgenos, pelos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata *in vivo*²³.

A maior frequência de positividade nos testes alérgicos cutâneos nos lactentes sibilantes sugere que a sensibilização precoce influencia na recorrência da sibilância. Estes achados sugerem a realização do teste cutâneo de leitura imediata na avaliação do lactente sibilante, que apresenta boa sensibilidade, especificidade e segurança⁵, em associação com a aplicação do API.

A identificação de sensibilização aos alérgenos permite que o diagnóstico de asma em lactentes e pré escolares possa ser norteado por parâmetros mais objetivos, subsidiando a adoção de tratamento medicamentoso e direcionando as medidas de controle ambiental, reduzindo a exposição aos alérgenos em crianças suscetíveis à persistência de sibilância. O diagnóstico precoce de asma nessas crianças, seu tratamento, bem como as medidas objetivas de prevenção a exposições, melhoram a qualidade de vida destas crianças e o prognóstico da asma⁸. Nesse contexto, a realização de estudos a fim de conhecer o perfil atópico e avaliar a utilização rotineira dos testes cutâneos em lactentes sibilantes precoces poderão ser desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Alcântara-Neves NM, Britto GSG, Veiga RV, Figueiredo CA, Fiaccone RL, Conceição JS et al. Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. *BMC Research Notes*. 2014;7:817. DOI:10.1186/1756-0500-7-817
2. Almqvist C, Li Q, Britton WJ, Kemp AS, Xuan W, Tovey ER et al. Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(9):1296-302. DOI:10.1111/j.1365-2222.2007.02796.x
3. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x
4. Bacharier LB. Evaluation of the child with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):690e1-5. DOI:10.1016/j.jaci.2011.07.034
5. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18-24. DOI:10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
6. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grubl A, von Berg A, Koletzko S et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):180-7.
7. Castro-Rodríguez 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):1403-6. DOI:10.1164/ajrccm.162.4.9912111
8. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(6):393-401.
9. Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Solé D et al. Prevalência de sibilância em lactentes: proposta de protocolo internacional de estudo. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2007;30(3):94-100.
10. Emin O, Nermin G, Ulker O, Gokçay G. Skin sensitization to common allergens in turkish wheezy children less than 3 years of age. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2004;22(2-3):97-101.
11. Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, Olcese R, Ciprandi G. Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(4):449-53. DOI:10.2500/aap.2007.28.2966
12. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters ST, Li X, Li H et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the NIH/NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP). *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):382-9. DOI:10.1016/j.jaci.2010.11.015
13. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1282-7. DOI:10.1016/j.jaci.2004.09.020
14. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. 2003;58(7):559-69. DOI:10.1034/j.1398-9995.2003.00238.x
15. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(2):133-8. DOI:10.1097/ACI.0b013e3283352f7c
16. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1338-43. DOI:10.1164/ajrccm.163.6.2005116
17. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J*. 2003;22(5):767-71. DOI:10.1183/09031936.03.00005903
18. Mallol J, Garcia-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;65(11):1004-9.
19. Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax*. 2011;66(2):157-62. DOI:10.1136/thx.2010.139246

20. 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. DOI:10.1056/NEJM199501193320301
21. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Motta ME, Oliveira FHB, Sarinho ESC. Nível sérico de IgE total em alergia respiratória: estudo em pacientes com alto risco de infecção por helmintos. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):255-9. DOI:10.2223/JPED.1503
22. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Prevalência de sibilância e fatores de risco associados em crianças no primeiro ano de vida, residentes no Município de Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(8):1551-9. DOI:10.1590/S0102-311X2011000800010
23. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJP, Dantas V et al. Sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças brasileiras atópicas, pela determinação in vitro de IgE total e específica - Projeto Alergia (PROAL). *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10. DOI:10.2223/JPED.1184
24. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske Jr RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):1-17. DOI:10.1002/ppul.21321
25. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk for atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):176-80. DOI:10.1164/ajrccm.165.2.2104032
26. Rosário-Filho NA, Jacob CM, Sole D, Condino-Neto A, Arruda LK, Costa-Carvalho B et al. Pediatric allergy and immunology in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):402-9. DOI:10.1111/pai.12069
27. Söderstrom L, Lilja G, Borres MP, Nilsson C. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood. *Allergy*. 2011;66(8):1058-64. DOI:10.1111/j.1398-9995.2011.02578.x
28. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):446-53. DOI:10.1164/rccm.200607-916OC
29. Yu MK, Lin CY, Chen WL, Chen CT. Prevalence of *Blomia tropicalis* in wheezing children in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41(1):68-73.

Contribuição dos Autores: Concepção e planejamento do estudo: RBS, DM. Coleta de dados: RBS, DM. Análise e interpretação de dados: RBS, DM. Preparação e/ou redação do manuscrito: RBS, DM, JAR, ES, ARS, ACDB. Revisão crítica do manuscrito: DM, JAR, ES, ARS, ACDB. Aprovação final: DM, JAR, ES.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.