

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS
FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE DO
PROGRAMA DE ASMA DE NOVA LIMA**

ROSILÉA ALVES DA SILVA

Belo Horizonte
2011

ROSILÉA ALVES DA SILVA

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS
FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE DO
PROGRAMA DE ASMA DE NOVA LIMA - MG**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Dr^a Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.

Belo Horizonte

2011

S586p Silva, Rosiléa Alves da.
Prevalência e fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente do programa de asma de Nova lima – MG [manuscrito]. / Rosiléa Alves da Silva. -- Belo Horizonte: 2011.
73f.
Orientadora: Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Asma. 2. Sons Respiratórios. 3. Hipersensibilidade Imediata. 4. Fatores de Risco. 5. Fenótipo. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Lasmar, Laura Maria de Lima Belizário Facury. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 280

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^a Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -

Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -

Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof Francisco José Pena

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Michelle Ralil da Costa (Representante Discente)

Às pessoas mais importantes da minha vida:

Ao meu querido filho, Lucas, a quem tanto amo
e que, apesar de tão jovem, já iniciou o aprendizado
da paciência neste meu percurso.

Ao meu esposo e amor, Luiz,
pelo apoio, confiança e paciência
nesses momentos de tanta dedicação no caminho do saber.

À minha mãe, Edina,
e meus irmãos, Rosângela, Rosilene e Rogério,
que sempre vibraram e acreditaram no meu crescimento.

Aos meus enteados, Vanessa, Leila, Sandra e Alexandre,
pelo apoio e carinhosas vibrações de força.

À minha cunhada, Leila, pela imensa ajuda,
força e paciência neste momento tão árduo.

À minha secretária, Cecília,
pela sua dedicação,
sem a qual esta caminhada seria bem mais difícil.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste projeto de mestrado.

À querida Professora Laura Maria de L.B.F. Lasmar, por acreditar no meu potencial como pesquisadora, por seu otimismo e pela tamanha força dispensada ao nosso projeto.

À secretária do Hospital Fundação Hospitalar Nossa Senhora de Lourdes, Maria Aparecida Marcelino, que foi pessoa fundamental na captação inicial dos pacientes do projeto.

À técnica de enfermagem Jucilene de Melo Matos Lima, pelo incansável trabalho juntamente comigo na realização dos testes cutâneos e pelo apoio em todos os momentos.

À técnica de enfermagem Sônia Blanco Martins, pelo imenso esforço e paciência na busca dos pacientes e captação para realização dos exames.

À bibliotecária Sônia Maria Penido de Freitas, pela sua competência, amor pelo trabalho e disponibilidade no auxílio à pesquisa bibliográfica.

À Jaqueline de Souza Correa, gerente do departamento da policlínica; e a todos os funcionários da policlínica de especialidades de Nova Lima, pela confiança e apoio ao meu trabalho.

Aos meus colegas de trabalho, pelo incentivo e apoio, principalmente à minha amiga Cristina Botelho Barra, tão compreensiva e dedicada.

A todos os colegas pediatras e clínicos de Nova Lima, por acreditarem no meu trabalho.

À Diretoria e à Administração do Hospital Fundação Nossa Senhora de Lourdes, em Nova Lima, que permitiram a melhor captação dos pacientes, a partir do seu sistema informatizado.

Às escolas municipais e estaduais de Nova Lima, pelo auxílio na captação dos pacientes.

Ao Secretário Municipal de Saúde de Nova Lima, Dr. Márcio Flávio Barbosa, e às Sras. Irlene Aparecida Silva Nunes, Delma da Conceição Goulart, Vera Lúcia Bernardo Teixeira e Clara Margarida de Souza, coordenadoras da atenção básica de saúde, pelo apoio ao meu trabalho, viabilizando condições para executá-lo.

A todas as enfermeiras, secretárias e agentes de saúde das unidades básicas de saúde de Nova Lima, pelo carinho recebido.

Aos pacientes, pais e familiares que participaram deste estudo e me acolheram com tanto carinho em todos os momentos, inclusive em suas casas.

Aos meus amores, Lucas e Luiz, pela paciência, por me amarem muito e sempre acreditarem no meu potencial.

A minha mãe e meus irmãos, Rosângela, Rosilene e Rogério, pelo apoio de sempre.

Aos meus enteados, Vanessa, Leila, Sandra e Alexandre, pelo apoio e por cuidarem de seu irmão naqueles momentos mais turbulentos.

À minha cunhada, Leila, pela paciência e ajuda neste momento tão difícil.

À minha amiga Joseane, por ter cuidado de meu filho tantas vezes nos momentos em que precisei.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação será apresentada sob a forma de dois artigos:

Artigo 1 (Revisão): Artigo de revisão: incidência, prevalência e fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente na infância.

Artigo 2 (Original): Prevalência e fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente do programa de asma de Nova Lima-MG.

No artigo original, foi realizado o mais alto número de análises, de forma a explorar ao máximo os dados obtidos. O número de tabelas e de referências apresentadas supera o preconizado pelas normas editoriais vigentes e, após discussão e recomendação dos examinadores, a versão a ser submetida à publicação conterá menor número delas.

“Ainda mesmo que tudo pareça conspirar contra a felicidade que esperas, ergue os olhos para a face risonha da vida que te rodeia e alimenta a alegria por onde passes. ”

Meimei.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	Broncodilatadora
CINL	Corticosteroide inalatório
CVF	Capacidade vital forçada
EISL	<i>Estudio Internacional de Sibilâncias em Lactentes</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Formulações dermatológicas e alergênicas
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
IPI	<i>International Pharmaceutical Immunology</i>
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
ND	Não disponível
NS	Não significativa
OR	<i>Odds ratio</i>
PFE	Pico do fluxo expiratório
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TH1	Linfócito T <i>helper</i> do tipo 1
TH2	Linfócito T <i>helper</i> do tipo 2
UBS	Unidade básica de saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	Relação volume expiratório forçado no primeiro segundo sobre capacidade vital forçada
VRS	Vírus respiratório sincicial

SUMÁRIO¹

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	11
2 ARTIGO DE REVISÃO: INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE NA INFÂNCIA.....	13
3 ARTIGO ORIGINAL: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE NO PROGRAMA DE ASMA DE NOVA LIMA.....	37
APÊNDICE E ANEXO.....	67

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No início do ano 2002, assim que terminei minha especialização em pneumologia e alergia pediátrica, ingressei no serviço de pronto-atendimento infantil do Hospital Fundação Hospitalar Nossa Senhora de Lourdes, instituição de referência para todos os pacientes de Nova Lima, região metropolitana de Belo Horizonte.

Lá observei a elevada prevalência e morbidade da sibilância recorrente, ressaltando-se a asma, o que me impressionou devido ao pequeno número de habitantes da cidade em relação às outras da mesma região. O programa de acompanhamento das crianças asmáticas “Respirar Legal” tinha recentemente sido criado juntamente com a Secretaria Estadual de Minas Gerais.

Em resposta ao convite dos pediatras do hospital e da rede municipal, iniciei atendimento especializado de pneumologia e alergia pediátrica da rede privada do hospital, atendendo também pequena parcela da rede pública. Desta forma, observava a morbidade, a dificuldade no controle da sibilância recorrente na criança pré-escolar e todos esses fatores despertavam em mim o interesse em fazer algo a mais pela população e saber a real prevalência da sibilância na cidade.

No início de 2005, fui convidada pela rede municipal a assumir o programa “Respirar Legal”, mas infelizmente não me foi possível. Porém, em agosto de 2007, após aprovação em concurso e ter trabalhado por seis a oito meses nas unidades básicas, assumi o programa “Respirar Legal” e a referência de pneumologia infantil no sistema único de saúde de Nova Lima.

Desde o início do seguimento do ambulatório de pneumologia pediátrica, algo que me intrigava eram as diferenças evolutivas da sibilância recorrente em cada criança. Algumas crianças, já maiores, pareciam estar controladas, quando eram surpreendidas por exacerbações e períodos de observação no pronto-atendimento. Outros lactentes sibilantes apresentavam elevada morbidade e respondiam ao corticoide inalatório e outros não. Sempre encantada com o trabalho do Professor Martinez e colaboradores, assim como de outros pesquisadores, o comportamento e as expressões da sibilância constituíam um desafio.

Aliado ao grande carinho que sinto pelos profissionais de saúde e pela população de Nova Lima, surgiu então o meu interesse em avaliar a prevalência dessa sibilância, o comportamento desses pacientes e a evolução tão diferente de uns em relação aos outros.

Procurei, então, a Professora Laura Lasmar, minha orientadora, por saber de sua grande experiência e dedicação ao programa de asma “Criança que Chia”, desenvolvido em Belo Horizonte; e surgiu este projeto do coração, Prevalência e fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente do programa de asma de Nova Lima-MG.

2 ARTIGO DE REVISÃO: INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE NA INFÂNCIA

Resumo

Objetivo: rever a literatura sobre a incidência, prevalência e os fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente na infância, avaliando a sua contribuição na compreensão de mecanismos causais, prognósticos e terapêuticos da sibilância. **Fonte de dados:** revisão bibliográfica não sistemática, referente ao período dos últimos 27 anos, utilizando as base de dados PubMed/ MEDLINE/LILACS/IBEC e Adolec, a partir dos seguintes descritores: sons respiratórios, fenótipos, asma, hipersensibilidade imediata, fatores de risco. **Síntese dos dados:** as classificações fenotípicas de sibilância recorrente na infância, na maioria dos estudos revisados, basearam-se em fatores preditores nas distintas faixas etárias, resultando em três fenótipos, a saber: transitório precoce, persistente de início precoce e o sibilante de início tardio. Outros padrões foram denominados de sibilância intermitente, prolongado precoce, início intermediário, episódico viral e múltiplos desencadeantes. A incidência do sibilante transitório variou entre 9,9 e 50,6%. Para o sibilante persistente de início precoce e início tardio, as incidências variaram de 6,4 a 30% e 3,3 a 19,4%, respectivamente. A prevalência para o sibilante transitório ficou compreendida de 7,5 a 9%. Condições pré e perinatais foram associadas aos fenótipos que cessam a sibilância precocemente. Atopia e influências ambientais na lactência associaram-se ao sibilante persistente e de início tardio. **Conclusão:** os fatores associados aos fenótipos dependem de interações genéticas e ambientais e da idade na qual estas ocorrem. Há grande variação na incidência e prevalência dos fenótipos, devido às diferenças metodológicas. Os fenótipos podem se sobrepor e mais estudos são necessários, com metodologia padronizada, a fim de avaliar a aplicabilidade dessas expressões fenotípicas em vários contextos clínicos.

Palavras-chave: Sons respiratórios. Hipersensibilidade imediata. Asma. Fenótipo. Fatores de risco.

2 REVIEW ARTICLE: INCIDENCE, PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF RECURRENT WHEEZING PHENOTYPES IN CHILDHOOD

Abstract

Objective: To review the literature about the incidence, prevalence and the factors associated to recurrent wheezing phenotypes in childhood evaluating its contribution for understanding the causal mechanisms, prognosis and wheeze therapeutics. **Data source:** non-systematic literature review, referring to the late 27 year period, using the PubMed/ MEDLINE/LILACS/IBEC and Adolec data basis, from the descriptors as follows: breath sounds, phenotypes, immediate hypersensitivity, asthma, risk factors. **Data synthesis:** The phenotype classifications of recurrent wheezing in childhood, in most revised studies, were based on predictive factors in the different age groups, resulting in three phenotypes, namely: early transient, persistent early onset and late onset wheeze. Other patterns were named intermittent wheeze, prolonged early wheeze, and intermediate onset wheeze, episodic viral and multiple-trigger wheeze. Transient wheeze incidence varied between 9,9% to 50,6%. For persistent wheeze early onset and late onset the incidences varied from 6,4% to 30% and 3,3 to 19,4%, respectively. Transient wheeze prevalence varied from 7,5 to 9%. Pre and perinatal conditions were associated to the early stop wheezing phenotypes. Atopy and environmental influences during breast feeding were associated to persistent and late onset wheezing. **Conclusions:** the phenotypes associated factors depend on the genetic and environmental interactions and on the age in which they occur. There is great variance in the phenotypes incidence and prevalence due to the differences in the employed methodology. The phenotypes can overlap and further studies are needed, with standardized methodology, so as to assess the applicability of these phenotypic expressions in several clinical settings.

Key words: Asthma. Immediate hypersensitivity. Respiratory sounds. Phenotype. Risk factors.

2.1 Introdução

A sibilância recorrente é comum na infância, principalmente em lactentes, sendo uma importante causa de morbidade nesta faixa etária. Estudos prospectivos para avaliação da incidência demonstraram que cerca de 30 a 50% das crianças de até três anos de idade têm pelo menos um episódio de sibilância, o que ressalta a importância epidemiológica desta na infância¹⁻³.

Os estudos de prevalência, mesmo utilizando metodologia padronizada, como a do *Estudio Internacional de Sibilancias em Lactentes* (EISL), revelaram taxas de prevalências de sibilância recorrente variáveis no primeiro ano de vida entre países desenvolvidos e em desenvolvimento⁴⁻⁷.

Assim, em pesquisa realizada na Holanda, a prevalência encontrada foi de 28,5% até um ano de idade⁴. Por sua vez, no Brasil, estudos realizados nas cidades de São Paulo, Curitiba e Belo Horizonte encontraram prevalências de 46, 45,4 e 52%, respectivamente⁵⁻⁷.

Apesar das elevadas prevalências da sibilância recorrente até 12 meses de idade nessas cidades brasileiras, a prevalência da asma, uma das causas de sibilância, nas idades entre seis e sete anos foi de 24,3% e entre 13 e 14 anos de idade foi de 19%, no Brasil em geral⁸.

Essas diferenças entre as prevalências da sibilância recorrente na infância e da asma em escolares e adolescentes enfatizam que a sibilância pode se expressar por meio de características clínicas diferentes, denominadas fenótipos^{1,9-11}.

Fenótipo se refere a um grupo de características que pode ser usado para classificar organismos em grupos distintos¹². O botânico e geneticista dinamarquês Wilhelm Johansen citou, em 1910, pela primeira vez, os termos genótipo e fenótipo¹³. Com a evolução do conceito, concluiu-se que fenótipo pode se referir a qualquer característica observável de um organismo, incluindo morfologia, desenvolvimento, propriedades bioquímicas, fisiológicas e comportamentais¹².

As definições de sibilância recorrente em crianças abaixo de cinco anos são frequentemente confusas. Embora muitos indivíduos diagnosticados com asma tardiamente na vida apresentem seus primeiros sintomas antes de três anos de idade, o diagnóstico de asma em crianças nesta faixa etária é difícil^{11,14}.

A sibilância recorrente compreende um grupo de condições distintas que compartilham características clínicas, mas que podem ter diferentes mecanismos de

base e fatores associados. A literatura tem descrito vários desses fatores, entre os quais se encontram os relacionados ao hospedeiro, como genética, gênero e idade; e aos fatores ambientais, como tabagismo, condições pré-natais, exposição alérgica e, particularmente, infecções virais^{1,15,16}.

O presente estudo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura sobre a incidência, a prevalência e os fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente na infância.

2.2 Métodos

Foi realizada revisão bibliográfica não sistemática referente aos últimos 27 anos e, devido à importância histórica, foram incluídos dois artigos dos anos de 1911 e 1953. Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, IBECs e Adolec, a partir dos seguintes descritores: asma, sons respiratórios, fenótipos, hipersensibilidade imediata, fatores de risco. Foram selecionados 150 artigos e incluídos 52 relacionados à incidência e prevalência de fenótipos de sibilância recorrente e seus fatores associados, com base na relevância científica e metodológica dos mesmos.

2.3 A incidência e a prevalência dos fenótipos

A ideia da existência de diversos fenótipos de sibilância não é nova. Nos anos de 1950, entre os primeiros estudos epidemiológicos, Boensen salientou que apenas 3% dos lactentes hospitalizados por broncoespasmo durante os primeiros seis meses de vida apresentavam episódios regulares de sibilância à idade de seis a 11 anos. Os resultados sugeriam variação da prevalência e a existência de uma condição transitória precoce que, apesar de ser grave o bastante para hospitalização, era usualmente associada a bom prognóstico¹⁷.

Já em estudo de coorte histórica realizado no período entre 1964 e 1983, embora objetivassem avaliar a incidência de asma na cidade de Rochester, os pesquisadores encontraram casos prováveis, episódicos e definidos de asma, sugerindo padrões fenotípicos diferentes de sibilância¹⁸.

Na Nova Zelândia, em coorte prospectiva que acompanhou pacientes nascidos em 1972 a partir dos nove anos de idade, realçou-se que apenas 14,5%

deles persistiram sibilando aos 26 anos, enquanto 27,4% apresentaram remissão e em 12,4% os sintomas recidivaram nesta mesma faixa etária¹⁹.

Em estudo realizado no Reino Unido, as crianças nascidas em 1970 foram acompanhadas prospectivamente até os 16 anos, objetivando avaliar fatores de risco associados aos fenótipos de sibilância. Os autores, entre outros achados, observaram que apenas 15% das crianças que iniciaram a sibilância antes dos cinco anos persistiam aos 16 anos²⁰.

Da mesma forma, em pesquisa realizada na Suécia no ano de 1984, os autores acentuaram que, ao final do seguimento de 80 crianças por 12 anos, somente 28% delas apresentavam sintomas de asma e 54% encontravam-se livres de sintomas antes dos três anos de idade⁹.

Esses resultados são consistentes com a clássica pesquisa de coorte australiana que avaliou 401 pacientes envolvidos aos sete anos e acompanhados até os 35 anos de idade. Nesse estudo, verificou-se que, aos 35 anos, 77% daqueles que apresentavam sibilância leve aos sete anos evoluíram sem sintomas. Por outro lado, todos os considerados asmáticos evoluíram com alguma frequência de sibilância; e entre os asmáticos graves na idade escolar, 75% deles mantiveram a gravidade na idade adulta²¹.

Esses estudos foram marcos importantes na literatura, pois destacaram a existência de várias expressões dos fenótipos de sibilância recorrente e que esta, por sua vez, pode ser uma condição transitória na infância ou persistir até a idade adulta^{1,9,10,17-21}. Ao longo do tempo, as pesquisas vêm sendo conduzidas, trazendo importantes contribuições para o estudo das classificações fenotípicas, bem como de sua incidência e prevalência^{2,3,20,22-26}.

A Tabela 1 traz os resultados de estudos sobre a incidência e prevalência das várias classificações fenotípicas.

Tabela 1 - Incidência e prevalência dos fenótipos de sibilância recorrente

Autor	País Ano Desenho	N	Incidência e prevalência dos fenótipos de sibilância recorrente	N (%)
Martinez et al.¹	EUA 1995 Coorte prospectiva	826	Transitório precoce Sibilante persistente Início tardio Não sibilante	164(19,9%) 113(13,7%) 124(15,0%) 425 (51,5%)
Lewis et al.²⁰	Inglaterra 1995 Coorte prospectiva	15712	Transitório precoce Sibilante persistente Início tardio	12402(9,9%) 13575(7,6%) 9006 (6,6%)
Rusconi et al.²⁵	Itália 1999 Transversal	16333	Transitório precoce Sibilante persistente Início tardio Não sibilante	1221(7,5%) 671(4,1%) 918(5,6%) 13523(82,8%)
Kurukulaaratchy et al.²²	Inglaterra 2003 Coorte prospectiva	1034	Transitório Sibilante persistente Início Tardio	211(50,6%) 125(30,0%) 81(19,4%)
De Sario et al.²³	Italia 2006 Transversal	1717	Transitório precoce Sibilante persistente Início tardio Grupo controle	154(9,0%) 51(3,0%) 66(3,8%) 1446(84,2%)
Midozi et al.²⁴	Canadá 2008 Coorte prospectiva	2711	Sibilante pré-escolar Escolar primário Intermittente Persistente Não sibilante	690(25,4%) 231(8,5%) 181(6,7%) 267(9,9%) 1342(49,5%)
Muino et al.²	Brasil 2008 Coorte prospectiva	897	Transitório Persistente Início tardio Irregular Não sibilante	394(43,9%) 57 (6,4 %) 30 (3,3%) 37 (4,1 %) 379(42,3%)
Frank et al.³	Reino Unido 2008 Coorte prospectiva	628	Sibilante transitório Sibilante persistente Asma de início tardio Não sibilante	147(23,4%) 54(8,6%) 47(7,5%) 380 (60,5%)
Henderson et al.²⁶	Reino Unido 2008 Coorte prospectiva	6265	Transitório precoce Prolongado precoce Início intermediário Início tardio Persistente Não sibilante/infrequente	1021(16,3%) 557(8,9%) 168(2,7%) 375(6,0%) 43(6,9%) 3714(59,3%)

Pela Tabela 1, a incidência dos fenótipos de sibilância recorrente variou amplamente, mesmo entre os estudos com delineamento semelhante. Desta forma, para o sibilante transitório a incidência ficou compreendida entre 9,9 e 50,6%. Já

para o sibilante persistente de início precoce e tardio as incidências variaram de 6,4 a 30% e 3,3 a 19,4%, respectivamente^{1,2,3,20,22,26}.

Abordando outras denominações para os fenótipos, os pesquisadores encontraram incidências de 6,7, 8,9 e 2,7% para os padrões sibilante intermitente, prolongado precoce e de início intermediário, respectivamente²⁴⁻²⁶. Em um dos estudos os autores descreveram um padrão denominado irregular com prevalência de 4,1%².

As classificações dos fenótipos também são descritas na literatura conforme a idade em pré-escolares e escolares primários, com incidências de 25,4 e 8,5%, respectivamente²⁴.

Para o fenótipo transitório, as pesquisas com delineamento transversal descreveram taxas de prevalência de 7,5 a 9,0%^{23,25}. Estas taxas foram mais baixas que as encontradas na maioria dos estudos de incidência^{1,2,3,20,22,26}.

A variação das taxas de incidência e prevalência exibida na Tabela 1 pode ser explicada pelas diferenças metodológicas, pela faixa etária à classificação e pelas denominações diferentes utilizadas para os padrões de sibilância recorrente dos diversos estudos.

As pesquisas, tanto de delineamento transversal quanto longitudinal, em sua maioria, objetivaram avaliar os fatores presentes na vida perinatal, lactência e idade pré-escolar e sua associação com a persistência da sibilância após os cinco a seis anos de idade.

Desta forma, o estudo realizado na cidade de Tucson envolvendo crianças nascidas nos anos de 1980 a 1984 descreveu os fenótipos com base no início e no término da sibilância. Os pesquisadores denominaram de sibilante transitório de início precoce aqueles que iniciaram e cessaram a sibilância até os três anos de idade. De persistentes os que iniciaram a sibilância antes dos três e persistiram após os seis anos. E, por fim, o fenótipo de início tardio, que inicia os sintomas após os três anos e persiste sibilando após os seis¹. A partir do seguimento desses pacientes até a adolescência, os pesquisadores avaliaram diversos fatores associados aos fenótipos^{27,28}.

Em 1989, em pesquisa de coorte realizada na Inglaterra com 1.034 crianças avaliadas até os 10 anos de idade, utilizaram-se denominações fenotípicas semelhantes às do estudo em Tucson²². Entretanto, encontraram incidências mais elevadas de sibilância transitória e persistente, provavelmente devido à análise feita

apenas no grupo de sibilantes. Essa coorte também deu origem a várias publicações relacionadas aos fenótipos^{10,29}.

Na Itália, dois estudos transversais foram conduzidos nos anos de 1994 e 2000, aninhados à primeira e segunda fases do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), respectivamente^{23,25}. Apesar dos pacientes serem avaliados em faixas etárias diferentes, os pesquisadores encontraram prevalências aproximadas para o fenótipo transitório (9%) e para os persistentes (3%) nos dois estudos.

A pesquisa canadense, em 1994, avaliou prospectivamente 2.711 crianças nos primeiros 10 anos de vida e classificou os pacientes em cinco fenótipos baseado na doença sibilante durante os anos pré-escolares (zero a cinco anos) e escolares primários (seis a nove anos)²⁴. Essas denominações dificultaram a comparação destes percentuais com os de outros estudos.

O único estudo brasileiro encontrado na literatura, uma coorte prospectiva, foi realizado em Pelotas, em 1993, e envolveu 897 crianças que foram avaliadas aos seis e 12 meses e aos quatro e 12 anos de idade. Os pesquisadores encontraram elevada incidência (43,9%) de sibilante transitório e descreveram padrão denominado irregular².

Por sua vez, na pesquisa de coorte no Reino Unido, amostra de 628 crianças foi acompanhada até os 11 anos de idade³. Os autores encontraram 23,4% de sibilância transitória, percentual este aproximado dos achados de Tucson (19,9%)^{1,3}.

Em outra avaliação feita também no Reino Unido, 6.265 pacientes foram acompanhados prospectivamente do nascimento até os nove anos de idade. Os pesquisadores partiram da hipótese de que os fenótipos poderiam divergir nos três primeiros anos de vida a partir de variadas respostas imunes. Houve a introdução do conceito de subfenótipos de sibilância de acordo com a idade do pico de prevalência e a redução da sibilância. Como consequência, surgiram duas novas denominações fenotípicas: os sibilantes de início intermediário e prolongado precoce²⁶.

Como se pode observar, apesar da maioria dos estudos caracterizarem-se por coortes prospectivas desde o nascimento, os padrões de sibilância foram denominados de forma heterogênea, dificultando a avaliação da incidência dos fenótipos e implicando amplitudes diferentes destes percentuais.

A Tabela 2 traz resultados da associação entre variáveis selecionadas e os fenótipos de sibilância recorrente de alguns estudos.

Tabela 2 - Fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente

Autor Ano País	Variáveis	FENÓTIPOS		
		Transitório precoce	Início tardio	Persistente início precoce
		OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC 95%)
Martinez et al. (1995)¹ EUA	Gênero masculino	NS	2,10(1,30-3,40)	1,90(1,20-3,00)
	Asma materna	NS	2,80(1,40-5,50)	4,10(2,10-7,90)
	Eczema	NS	NS	2,40(1,30-4,60)
	Tabagismo materno	2,2(1,30-3,70)	NS	2,30(1,20-4,40)
	Rinite no 1ºano de vida	NS	1,70(1,10-2,70)	2,00(1,20-3,20)
	Pertencer à etnia hispânica	NS	NS	3,00(1,60-5,50)
Lewis et al. (1995)²⁰ Inglaterra	Gênero feminino	0,72(0,66-0,78)	ND	NS
	Tabagismo na gravidez	1,34(1,20-1,49)	ND	NS
	Aleitamento materno	0,90(0,82-0,99)	ND	NS
	Peso nascimento < 2.500 g	1,26(1,07-1,50)	ND	NS
	Alta classe social	NS	ND	1,18(1,08-1,33)
Rusconni et al. (1999)²⁵ Itália	Asma materna	1,92 (1,56-2,36)	1,77 (1,39–2,24)	3,27 (2,59-4,13)
	Eczema ou rinite	1,73 (1,42-2,10)	4,83 (4,07–5,74)	5,21 (4,26-6,37)
	Tabagismo na gravidez	1,33 (1,13-1,57)	NS	1,77 (1,43-2,19)
	Leite materno > 6meses	0,82 (0,68-0,97)	NS	NS
	Permanência em creches	1,70 (1,48-1,96)	0,72 (0,59-0,88)	NS
	Presença de irmãos em casa	1,41 (1,21-1,64)	0,83 (0,70-0,97)	NS
Kurukulaaratchy et al. (2004)²⁹ Inglaterra	Asma materna	ND	2,71(1,27- 5,81)	5,50(1,76-17,25)
	Eczema no 2ºano de vida	ND	NS	4,30(1,35-13,73)
	Tabagismo parental aos 2anos	ND	NS	2,72(1,05- 7,04)
	Teste cutâneo + aos 4 anos	ND	2,74(1,36-5,52)	12,70(4,6-34,8)
	Infeção respiratória 2ºano	ND	NS	90,5(21,7-376,4)
	Alergia alimentar 4º ano vida	ND	NS	6,0 (1,14-31,87)
De Sario et al. (2006)²³ Itália	Asma parental	1,89(1,22- 2,92)	3,62(2,08-6,30)	5,17 (2,87-9,29)
	Eczema	NS	NS	3,65 (1,89-7,05)
	Tabagismo na gravidez	NS	NS	2,53 (1,42-4,48)
	Tabagismo passivo 1ºano	NS	NS	2,25 (1,26-4,01)
	Atopia ao teste cutâneo	NS	7,93(4,09- 5,40)	5,68 (2,90-11,15)
	Rinoconjuntivite	NS	4,93(2,77-8,76)	10,05(5,37-18,81)
Muino et al. (2008)² Brasil*	Gênero masculino	NS	NS	0,04
	Eczema aos 10 a 12 anos	NS	0,009	NS
	Aleitamento materno	0,03	NS	NS
	Infeção respiratória 1ºano vida	0,002	0,05	0,04
	Rinite (10 a 12 anos de idade)	NS	0,01	NS
	Baixa renda familiar ao nascer	0,003	NS	NS
Frank (2008)³ Inglaterra	Gênero masculino	ND	NS	NS
	Asma na família	ND	NS	NS
	Eczema	ND	2,78(1,45-5,34)	4,44(1,94-10,13)

ND – dado não disponível NS – não significativa IC – intervalo de confiança * – demonstra o valor de p

A Tabela 3 traz os resultados dos fatores associados aos fenótipos de sibilância, segundo outras denominações.

Tabela 3 – Fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente: outras denominações

Autor País Ano	Variáveis	FENÓTIPOS				
		Transitório precoce	Prolongado precoce	Intermediário	Tardio	Persistente início precoce
		OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC 95%)
Henderson et al. (2008)²⁶ Inglaterra	Asma Mãe	2,26(1,62-3,15)	2,68(1,89-3,78)	3,54(2,21-5,67)	2,37(1,58-3,57)	4,17 (3,12-5,56)
	Alergia mãe	1,37(1,11-1,71)	1,79 (1,4-2,29)	1,53(1,05-2,22)	1,41(1,06-1,88)	2,09 (1,67-2,62)
	Atopia	NS	NS	8,36(5,24-13,3)	6,62(4,67-9,39)	3,64(2,76-4,81)
		Sibilantes pré-escolares		Escolares Primários	Intermitentes	Persistente
		OR (IC95%)		OR (IC95%)	OR (IC 95%)	OR (IC95%)
Midodzi et al. (2008)²⁴ Canadá	Gênero masculino	NS		NS	NS	1,89 (1,17-3,05)
	Asma parental	2,35 (1,49-3,71)		2,38(1,23-4,61)	NS	7,21(3,99-13,06)
	Tabagismo parental	1,53(1,14- 2,06)		NS	NS	NS
	Aleitamento materno	1,54(1,13-2,09)		NS	1,94(1,22-3,09)	NS
	Infecções respiratórias	5,15(2,57-10,33)		NS	4,76(1,83-12,37)	8,44(3,05-23,33)
	Permanência em creche	1,50(1,11-2,03)		0,36(0,14-0,94)	NS	NS
	≥ 1,5 pessoa por quarto	0,69(0,50-0,94)		0,44(0,26-0,74)	NS	NS

NS – não significante.

Observa-se que na Tabela 3 outras denominações foram utilizadas, mas os fatores foram relacionados às variáveis semelhantes às da Tabela 2.

Os resultados das Tabelas 2 e 3 demonstram que fatores relacionados às condições pré-natais, ao gênero, às condições ambientais, à genética e às características atópicas estão associados aos fenótipos de sibilância recorrente.

2.4 Fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente

2.4.1 Gênero

Alguns estudos evidenciaram que a incidência da sibilância recorrente tende a variar com o gênero, de acordo com a idade de avaliação da sibilância. Desta forma, o gênero masculino apresentou associação estatisticamente significativa para os fenótipos persistentes que iniciaram a sibilância precocemente em alguns estudos^{1,2,24}.

Por outro lado, a persistência dos sintomas, na vida adulta, foi associada ao gênero feminino¹⁹. A proteção conferida pelo gênero feminino ao sibilante de início tardio no estudo da Itália e ao sibilante transitório, no estudo da Inglaterra, vem ao encontro dos achados de maior prevalência do gênero masculino na sibilância até a puberdade^{20,23}.

2.4.2 História familiar de asma

Os resultados da maioria dos estudos demonstraram a predisposição genética à sibilância persistente, tanto para aqueles que iniciaram o quadro precocemente quanto tardiamente, sugerindo que outros fatores sejam responsáveis pela época de desenvolvimento dos sintomas.

Em três pesquisas, a história parental de asma foi estatisticamente associada à sibilância transitória^{23,25,26}. Entretanto, nas outras publicações esta associação não foi confirmada^{1-3,20,29}. Por outro lado, a história de pai e/ou mãe com asma elevou o risco para sibilância de início tardio e persistente^{1,2,23,24,29}.

2.4.3 Características pessoais atópicas

As características pessoais de atopia como rinite alérgica e eczema são fatores de risco para sibilância persistente.

A rinite alérgica elevou o risco em duas a 10 vezes para o sibilante persistente de início precoce e duas a cinco vezes para o sibilante de início tardio^{1,2,23,25}.

Em conformidade com a evolução da marcha atópica, a existência de eczema nos quatro primeiro anos de vida apresentou riscos de aproximadamente três a cinco vezes mais altos para o sibilante persistente de início precoce e em torno de três vezes para o de início tardio^{1,3,29}. Já o diagnóstico de eczema aos 10 a 12 anos foi fator de proteção para a sibilância de início tardio, como ressaltado no estudo de coorte brasileiro².

Por outro lado, em estudo realizado na Itália, a rinite e o eczema foram fatores de risco para o sibilante transitório²⁵. Entretanto, essa associação não foi encontrada por outros autores^{1,2,23}.

2.4.4 Alergia alimentar

A alergia alimentar aos quatro anos de idade mostrou ser fator de risco para a sibilância persistente de início precoce, enfatizando que a sensibilização precoce é importante na persistência dos sintomas²⁹.

Em estudo que objetivou desenvolver índice preditivo de asma modificado, a sensibilização a alérgenos alimentares, tais como leite, amendoim e ovo, foi considerada um dos critérios menores para o diagnóstico de asma em crianças menores de dois anos¹⁵.

2.4.5 Sensibilização alérgica

A sensibilização a aeroalérgenos parece ter início precocemente na vida de crianças com elevado risco de sibilância persistente, um processo que talvez inicie ou perpetue a resposta inflamatória alérgica nas vias aéreas e contribua para a patogênese da sibilância e da então chamada marcha alérgica¹⁵.

Em dois trabalhos foi descrita a importância de ácaros de poeira doméstica e do fungo *Alternaria* nessa sensibilização precoce e no risco de sibilância persistente^{30,31}.

Nesta revisão, estudos nos quais o teste cutâneo de leitura imediata foi realizado dos seis aos 13 anos de idade, a resposta positiva deste nessa faixa etária foi fator de risco para os fenótipos persistentes de início precoce e tardio^{1,19,23,26,27}.

Porém, a precocidade da resposta positiva ao teste alérgico observada aos quatro anos de idade na coorte inglesa elevou em três vezes o risco para o sibilante

de início tardio e em 13 vezes o risco para o sibilante persistente de início precoce. Estes dados salientaram o importante papel dessa sensibilização precoce na persistência dos sintomas²⁹.

2.4.6 Leite materno

O leite materno, por si só, reduz as síndromes sibilantes associadas às infecções virais respiratórias. Entretanto, embora recomendado por seus benefícios para a saúde infantil em geral, existe pouca evidência de que a amamentação ao seio materno previna o desenvolvimento da asma³²⁻³⁴.

Nessa revisão os autores realçaram que o leite materno foi fator protetor para a sibilância transitória, não apresentando, no entanto, qualquer associação com o sibilante persistente ou tardio, que exibem características atópicas^{20,25}.

A amamentação ao seio materno foi fator de risco para o fenótipo pré-escolar de zero a cinco anos e para o fenótipo que sibila intermitentemente no período escolar e pré-escolar²⁴. Já no estudo brasileiro, curto período de aleitamento materno foi fator de risco para o fenótipo transitório².

Dessa forma, o papel do leite materno permanece controverso no seu efeito protetor para a sibilância recorrente em geral^{2,20,24,25}.

2.4.7 Infecções respiratórias

As evidências demonstram que as infecções virais apresentam papel fundamental tanto no desencadeamento como na patogênese da sibilância. Em lactentes, o vírus respiratório sincicial (VRS) e o rinovírus são associados à redução de função pulmonar e persistência da sibilância^{16,35}.

A presença de infecções virais nos primeiros três a cinco anos de vida elevou o risco para todos os fenótipos que iniciaram a sibilância precocemente^{2,24,29}. Por outro lado, foi um fator protetor ou sem associação com o sibilante de início tardio e escolar^{2,24,29}.

As infecções respiratórias, no segundo ano de vida, elevaram em 90 vezes o risco para a sibilância persistente de início precoce²⁹.

Cabe, ainda, salientar que apesar da infecção por certos vírus, como o VRS, antes dos três anos de idade estar associada à persistência da sibilância nos 10

primeiros anos de vida, não se encontrou associação desta infecção com o desenvolvimento de sensibilização alérgica, enfatizando a ação independente das infecções virais³⁵.

Por outro lado, a interação sinérgica entre atopia e infecção viral foi relatada em estudo no qual os pesquisadores constataram que nem a exposição alérgica nem a infecção viral isoladas foram associadas ao aumento do risco de sibilância. Todavia, a combinação da infecção viral e sensibilização alérgica foi fator de risco (OR=18,6, IC95%, 4,3-81) para a sibilância³⁶.

Tanto a resposta imune adquirida como a inata são importantes na proteção contra infecções virais; e o perfil preferencial dos linfócitos T *helper* tipo 2 (TH2) associado à asma sugere a possibilidade de que a resposta mediada pelos linfócitos T *helper* tipo 1 (TH1) possa ser relativamente deficiente³⁷.

A produção diminuída de interferon gama em resposta à estimulação de células mononucleares periféricas com rinovírus foi encontrada em pacientes asmáticos³⁸. Em contrapartida, em outros pacientes com asma, sob o mesmo estímulo viral, alta relação interferon gama/ interleucina 5 em escarro induzido foi relacionada à redução da gravidade dos sintomas e *clearance* viral mais rápido³⁹.

2.4.8 Animais de estimação

A sensibilização em crianças de dois a três anos de idade, com índice preditivo positivo para asma, que conviveram com animais de estimação foi avaliada. Os autores apuraram que essas crianças foram mais prováveis de serem sensibilizadas a quaisquer alérgenos que aquelas que não tinham os animais¹⁵. Contudo, estudos anteriores sugeriram que talvez o efeito protetor seja encontrado quando a exposição ocorre dentro do primeiro ano de vida^{40,41}.

A presença de gato no domicílio ao nascimento foi fator protetor *boderlaine* para o sibilante persistente de início precoce (OR=0,31, IC 95%, 0,09-1,05)²⁹.

2.4.9 Permanência diária em creches e convivência com muitos irmãos

O estudo canadense registrou que a permanência em creches foi fator de risco para o fenótipo pré-escolar de zero a cinco anos, sendo fator de proteção para o sibilante escolar de seis a 10 anos²⁴.

Este resultado é consistente com o do estudo italiano no qual a permanência em creches e convivência com muitos irmãos foi fator de risco para o sibilante transitório e fator protetor para o de início tardio²⁵. Em outra pesquisa, a convivência com muitos irmãos e pessoas em uma mesma casa foi fator protetor para ambos os fenótipos²⁴.

Considerando que mais convivência entre pessoas na idade pré-escolar permite mais disseminação das infecções virais, a aquisição de infecções nessa faixa etária poderia desviar o sistema imunológico do perfil TH2 para TH1 durante a idade pré-escolar, com consequente proteção contra a sibilância na idade tardia. Porém, outras interações influenciam no papel dos vírus no sistema imunológico e na evolução da sibilância^{42,43}.

2.4.10 Exposição à fumaça de cigarro e tabagismo materno

Consistente com os resultados de pesquisas inglesas e italianas, os resultados do estudo das crianças de Tucson demonstraram que o tabagismo materno foi o único fator de risco para o fenótipo transitório^{1,20,25}. O tabagismo durante a gravidez exerce influência no desenvolvimento pulmonar, com redução de sua função logo após o nascimento^{1,28}.

Com semelhante relevância, a exposição à fumaça de cigarro nos três primeiros anos, bem como na adolescência, elevou os riscos duas a três vezes para os fenótipos sibilante persistente e de início precoce, sugerindo ser um fator causal no declínio da função pulmonar e na persistência da sibilância^{1,19,23,25,29}.

2.4.11 Sibilância recorrente e fatores socioeconômicos

Pertencer às classes sociais mais favorecidas socioeconomicamente demonstrou ser fator protetor para o sibilante persistente de início precoce²⁹. Mas este achado não foi confirmado em outro estudo²⁰.

Na pesquisa realizada no Brasil, país em desenvolvimento, a mais baixa renda familiar foi fator de risco para o fenótipo transitório².

2.4.12 Imunologia e sibilância recorrente

Em indivíduos predispostos, parece haver ativação precoce do sistema imune envolvido com inflamação alérgica, com formação de anticorpos imunoglobulina E (IgE) total tanto para alérgenos alimentares como para a aeroalérgenos, que varia conforme o estímulo e a idade na qual o estímulo é recebido¹⁵. O estudo de Tucson destacou essa variação ao longo do tempo^{1,27}.

Na amostra de Tucson não houve diferença significativa nos níveis de IgE de cordão entre qualquer fenótipo, inclusive comparado com os não sibilantes. O fenótipo transitório precoce não apresentou qualquer diferença significativa em relação aos controles em qualquer idade quanto aos níveis de IgE total e prevalência de atopia avaliada a partir do teste cutâneo de leitura imediata^{1,27,28}.

No gênero masculino, nos sibilantes de início tardio ou persistentes de início precoce ou naqueles sensibilizados precoce ou tardiamente, encontraram-se elevados níveis de IgE total, com significância estatística, tão precocemente quanto a idade de nove meses. No gênero feminino, esses níveis elevados nesta faixa etária eram encontrados apenas naquelas sibilantes persistentes de início precoce ou sensibilizadas precocemente^{27,28}.

Independentemente do gênero, aos seis anos o sibilante persistente de início precoce apresentou níveis mais elevados de IgE que os sibilantes de início tardio ($p=0,03$), mas não à idade de 11 anos^{1,27,28}.

2.4.13 Sibilância na infância e função pulmonar

Os estudos que avaliaram a evolução da função pulmonar na infância, associados às pesquisas de maior seguimento, como a coorte australiana até os 35 anos, foram de grande importância. Estes mostraram que a quase totalidade do prejuízo da função pulmonar naqueles indivíduos predispostos ocorreu desde a infância precoce, praticamente sem perdas adicionais após os 10 anos de idade^{1,22,23,26,28,44}.

Na coorte de Tucson, a função pulmonar das crianças foi avaliada logo após o nascimento antes do aparecimento de qualquer infecção respiratória, sendo repetida após os seis anos. Observou-se que, logo após o nascimento, o sibilante transitório apresentava significativamente níveis mais baixos de função pulmonar que todos os

grupos, enquanto os fenótipos, persistente e de início tardio, se encontravam sem alterações^{1,28}.

Nessa mesma coorte, aos seis anos de idade o sibilante persistente evoluiu significativamente, com níveis mais baixos de função pulmonar que todos os grupos, indicando que alguma ocorrência levou a essa alteração. À idade de seis anos, a função pulmonar do sibilante de início tardio se encontrava normal^{1,28}.

Porém, em torno de 10 anos, assim como nos outros estudos, tanto o sibilante persistente como o de início tardio apresentaram níveis de função pulmonar significativamente reduzidos em relação aos não sibilantes ou transitórios^{1,22,23,26}.

2.5 As classificações fenotípicas

A maioria das classificações propostas na literatura foi descrita a partir desses estudos de coorte prospectiva e basearam-se principalmente em características atópicas e na idade de prevalência, buscando avaliar preditores na evolução natural da sibilância^{1-3,19,20,24,,26,29}.

Os dados destacaram que a sensibilização precoce associada a predisposição genética e intervenção de fatores ambientais, particularmente as infecções virais, pode determinar a persistência ou ausência da sibilância tardiamente^{1-3,19,23-26,29}.

Essa interação é bem realçada no estudo de Tucson, no qual, entre os sibilantes persistentes que iniciaram sibilância precocemente, 60% deles apresentavam sensibilização ao teste cutâneo contra 20% dos não sibilantes⁴⁵.

Com base principalmente no estudo realizado em Tucson, três padrões de sibilância vêm sendo amplamente utilizados e recomendados pelos consensos internacionais^{46,47}.

Desta forma, os seguintes fenótipos têm sido descritos:

- Sibilante transitório precoce. Caracteriza-se por crianças que sibilam apenas nos três primeiros anos de vida. Está frequentemente associado a prematuridade e história parental de tabagismo.
- Sibilante persistente de início precoce. Neste fenótipo, os pacientes iniciam sibilância antes dos três anos de idade e tipicamente têm episódios de sibilância recorrentes associados a infecções respiratórias virais agudas e não apresentam evidências de atopia. Os sintomas normalmente persistem

até a idade escolar e podem estar presentes até a idade de 12 anos numa elevada proporção de crianças.

- Sibilância de início tardio/asma. Neste fenótipo as crianças iniciam a sibilância após os três anos de idade e têm asma que persiste pela infância e vida adulta. Geralmente apresentam história familiar e pessoal de atopia.

Um quarto fenótipo foi recentemente descrito por Bacharier *et al.*, intitulado sibilante intermitente grave, o qual apresenta episódios de sibilância infrequentes, graves e associados à mínima morbidade fora do período de doença do trato respiratório e com características atópicas, incluindo eczema, sensibilização alérgica e eosinofilia no sangue periférico⁴⁸.

Com o objetivo de buscar mais aplicabilidade clínica nas decisões terapêuticas, o grupo da *European Respiratory Society* (ERS) sugeriu abordagem temporal da sibilância baseada em sintomas e na opinião de especialistas, classificando a sibilância em dois padrões fenotípicos: sibilância episódica (viral) e sibilância de múltiplos desencadeantes⁴⁹.

Sibilância episódica viral é definida como um fenótipo que se manifesta por discretos episódios de sibilância associada a infecções virais do trato respiratório, mantendo-se a criança assintomática nos intervalos dessas infecções. A sibilância por múltiplos desencadeantes implica o desencadeamento da sibilância por outros alérgenos entre os episódios de infecções virais⁴⁹.

Alguns autores destacam que os fenótipos sibilante transitório precoce e persistente de início precoce podem ser discriminados somente retrospectivamente, sendo indicados apenas para estudos epidemiológicos e não sendo adequados para propostas clínicas^{47,49}.

Outros autores referem que limitadas evidências experimentais serviram de suporte para a classificação temporal baseada em sintomas sugerida pelo grupo da *European Respiratory Society*, baseando-se primariamente em observações de seus especialistas^{50,51}.

Como um dos maiores desafios da prática clínica é diagnosticar precocemente a asma entre as crianças menores de três anos que sibilam, os pesquisadores desenvolveram o índice preditivo, capaz de prever a evolução da sibilância na idade de seis a 13 anos⁵².

Esse índice compreende a combinação de um de dois critérios maiores (história parental de asma ou eczema) ou dois de três critérios menores (eosinofilia igual ou superior a 4% no sangue periférico, sibilância fora de resfriados e rinite alérgica). Crianças com índice positivo apresentam 4,3 a 9,8 vezes mais riscos de terem asma à idade de seis a 13 anos, enquanto 95% das crianças com índice preditivo negativo permaneceriam livres dos sintomas da asma⁵².

Entretanto, a literatura ressalta que os fenótipos não são fixos, podendo, inclusive, se sobrepor. Assim, um paciente que sibila apenas com episódios virais na lactência pode se sensibilizar e evoluir com características atópicas e sibilância por múltiplos desencadeantes^{49,50,51}.

As crianças com asma podem apresentar qualquer um dos fenótipos, mas a asma acontece com menos frequência nos sibilantes transitórios e episódicos do que nos outros¹⁴.

2.6 Conclusão

A partir das várias evidências descritas nesta revisão, pode-se concluir que a incidência e a prevalência da sibilância recorrente são elevadas e os fatores associados às suas expressões fenotípicas são determinados em consequência a uma série de interações genéticas e ambientais e à idade na qual essas interações ocorrem.

O fenótipo transitório, que geralmente não apresenta predisposição genética, exhibe como fatores de risco condições pré e perinatais que determinam a redução de sua função pulmonar já ao nascimento, com recuperação progressiva e cessação da sibilância aos três anos.

O fenótipo persistente de início precoce pode ou não ser predisposto geneticamente, porém evidências levam à conclusão de que fatores ambientais interferem em seu sistema imunológico, conduzindo ao declínio da função pulmonar e persistência da sibilância, o que não se observa no fenótipo de início tardio, que de alguma forma parece ser protegido contra essas influências na vida precoce.

Como alternativa aos fenótipos descritos com base em estudos longitudinais, os fenótipos baseados em sintomas são descritos como sibilante episódico (viral) ou de múltiplos desencadeantes.

Entretanto, considerando a possibilidade de superposição entre os vários fenótipos e que muitos indivíduos podem não se encaixar nessas descrições, as definições de fenótipos aqui expostas não são exaustivas, necessitando-se de mais pesquisas, inclusive sobre sua aplicabilidade em outros contextos clínicos.

Referências

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995; 332 (3):133-8.
2. Muino A, Menezes AMB, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: coorte de Pelotas (RS) Brasil, 1993-2004. J Bras Pneumol. 2008; 34(6):347-55.
3. Frank PI, Morris JA, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. BMJ. 2008; 336:1423-6.
4. Visser CA, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PL. Prevalence and risk factors of wheeze in dutch infants in their first year of life. Pediat Pulmonol. 2010; 45:149-56.
5. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Solé D. Prevalence and risk factors of wheezing in infants from São Paulo-Brazil. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123(2 suppl 1): S220.
6. Chong Neto HJ, Rosario NA, Sole D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. J Pediatr. (Rio J) 2007; 83:357-62.
7. Fernandes SSC. Prevalência de sibilância em lactentes nas unidades básicas do município de Belo Horizonte-MG (dissertação). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2009.
8. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. J Pediatr. (Rio J) 2006; 82:341-6.
9. Foucard T, Sjoberg O. A prospective 12- year follow-up study of children with wheezy bronchitis. Acta Paediatrica Scand. 1984; 73:577-83.
10. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate association of atopic sensitization with allergic disease. Allergy. 2005; 60:1280-6.

11. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J*. 1998; 12: suppl 27:3s-8s.
12. Hendersen J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child*. 2009; 94:333-6.
13. Johannsen W. The genotype conception of heredity. *Am Nat*. 1911; 459(531):129-59.
14. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, *et al*. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediat Pulmonol*. 2011; 46:1-17.
15. 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; 6(114):1282-7.
16. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, *et al*. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:667-72.
17. Boensen I. Asthmatic bronchitis in children: prognosis for 62 cases, observed 6-11 years. *Acta Paediatric*. 1953; 42:87-96.
18. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton J, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 47:537-42.
19. Sears MR, Greene JM, Willian AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, *et al*. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003; 349(15):1985-97.
20. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J*. 1995; 8:349-56.
21. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(2):189-94.
22. Kurukuralaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Archad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33:573-8.
23. De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G, Forastirere F, Pistelli R, Rusconi F, *et al*. Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *J Asthma*. 2006; 43:633-8.

24. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology*. 2008; 13:537-5.
25. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, *et al*. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1617-22.
26. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock AA, *et al*. Associations of wheezing phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. *Thorax*. 2008; 63(11):974-80.
27. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104:28-36.
28. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, *et al*. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:1253-8.
29. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics*. 2004; 113:345-9.
30. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Resp Crit Care Med*. 1997; 155:1356-61.
31. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23:812-20.
32. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breastfeeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001; 139:261-6.
33. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, *et al*. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002; 360:901-7.
34. Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, *et al*. Relation between breastfeeding and the prevalence of asthma: the Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 154:115-9.
35. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, *et al*. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354:541-5.

36. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006; 61(5):376-82.
37. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *The Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(11):217-22.
38. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, Holgate ST, Johnston SL. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax*. 2002; 57:328-32.
39. Brooks GD, Butchta LA, Swenson CA, Gern JE, Buse WW. Rhinovirus-induced interferon-gamma and airway responsiveness in asthma. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003; 168:1091-4.
40. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(4):509-15.
41. Nafstad P, Manus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001; 56:307-12.
42. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child*. 1996; 74:422-6.
43. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ*. 1997; 314:999-1003.
44. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev*. 2002; 3:193-197.
45. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5:155-61.
46. Global Initiative For Asthma - Global Strategy For Asthma Management and Prevention – Update 2009. [Internet]. [cited Mar 2011] Available from: www.ginasthma.org.
47. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63:5-34.
48. Bacharier LB, Philipis BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clinical Immunol*. 2007; 119:604-10.

49. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Bonner AL, Castro Rodrigues JA, Custovic A, *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J.* 2008; 32:1096-110.
50. Garcia-Marcos L, Martinez FD. Multitrigger versus episodic wheeze in toddlers: new phenotypes or severity markers? *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 489-90.
51. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr.* 2010; 99:56-60.
52. Castro Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1403-6.

3 ARTIGO ORIGINAL: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE NO PROGRAMA DE ASMA DE NOVA LIMA

Resumo

Objetivo: avaliar a prevalência e os fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente em programa de controle de asma. **Métodos:** realizou-se estudo transversal envolvendo 374 pacientes com diagnóstico de sibilância recorrente ou asma matriculados no programa de asma de Nova Lima. Atopia e função pulmonar foram investigadas. Os fenótipos foram classificados em quatro grupos. No grupo 1, os pacientes iniciaram e cessaram a sibilância até os três anos de idade. Nos grupos 2 e 3 iniciaram antes dos três anos e sibilaram até os seis anos e após os seis anos, respectivamente. No grupo 4, iniciaram a sibilância após os três anos e persistiram sibilando após os seis. **Resultados:** dos 374 pacientes foram classificados como grupo 1, 2, 3 e 4, respectivamente, 17,4, 23,5, 51,9 e 7,2%. O tabagismo materno passivo foi significativamente mais prevalente nos grupos 3 ($p < 0,001$) e 4 ($p = 0,02$), comparados ao grupo 1. O tabagismo passivo da criança foi significativamente mais prevalente entre os grupos 3 ($p = 0,03$) e 4 ($p = 0,02$) comparados ao grupo 1. Após análise multivariada, asma parental, tabagismo materno passivo e rinite com sensibilização alérgica foram fatores independentes associados à persistência da sibilância após os três anos de idade. **Conclusão:** aproximadamente 41% dos pacientes pararam de sibilar até os seis anos de idade. Rinite com sensibilização alérgica, tabagismo materno passivo e história parental de asma elevaram as chances de sibilância após três anos. O reconhecimento desses fatores pode contribuir para a redução da morbidade e para a melhoria da qualidade de assistência.

Palavras-chave: Asma. Hipersensibilidade imediata. Sons respiratórios. Fenótipo. Fatores de risco.

3 ORIGINAL ARTICLE: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORES OF RECURRENT WHEEZING PHENOTYPES IN NOVA LIMA ASTHMA PROGRAM

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence and the factors associated to recurrent wheeze phenotypes in asthma control program. **Methods:** A cross sectional study was carried out involving 374 patients with recurrent wheezing or asthma diagnosis enrolled in an asthma program in Nova Lima. Atopy and lung function were investigated. The phenotypes were classified in 4 groups. Group 1 patients started and stopped wheezing by the age of three. Group 2 and 3 patients started wheezing before three years old and wheezed up to six years old and after six, respectively. Group 4 patients started wheezing after three years old and persisted after six. **Results:** The 374 patients were classified as group 1, 2, 3 and 4, respectively, 17, 4%, 23, 5%, 51, 9% and 7, 2%. The passive maternal smoking was significantly more prevalent in groups 3 ($p<0,001$) and 4 ($p=0,02$) compared to group 1. The passive child smoking was significantly more prevalent in groups 3 ($p=0,03$) and 4 ($p=0,02$) compared to group 1. After multivariate analysis, parental asthma, passive maternal smoking and rhinitis with allergic sensitization were independent factors associated to wheezing persistence after three years old. **Conclusion:** About 41% of patients stopped wheezing up to six years old. Rhinitis with allergic sensitization, passive maternal smoking and parental asthma history increased the odds for wheezing after three years old. Recognition of these factors can contribute for reducing morbidity and for improving the care quality.

Key words: Asthma. Immediate hypersensitivity. Respiratory sounds. Phenotype. Risk factors.

3.1 Introdução

Embora a sibilância recorrente tenha elevada prevalência na infância, especialmente em menores de três anos de idade, algumas crianças entram em remissão, enquanto outras têm episódios frequentes que persistem até a vida adulta, com consequente prejuízo da função pulmonar. Outras crianças, particularmente meninas, nunca apresentaram sibilância na infância precoce e experimentam o primeiro episódio na transição para a adolescência¹⁻⁵.

Estas diferentes expressões clínicas da sibilância recorrente, da infância até a vida adulta, são denominadas fenótipos^{1,4,6,7}. Estes representam um desafio no manejo diagnóstico, prognóstico e terapêutico e inadequada intervenção na infância pode implicar prejuízos na função pulmonar desses pacientes⁸.

A essas importantes considerações de ordem clínica soma-se a elevada morbidade da sibilância recorrente e seus diversos fenótipos, entre eles a asma. Esta representa grave problema de saúde pública traduzido por consultas de emergência e internações hospitalares tanto na infância como na vida adulta⁹⁻¹¹.

O Brasil, a partir da década de 90, tem desenvolvido programas objetivando reduzir os indicadores de morbidade da asma e a maioria deles tem proporcionado melhoria da qualidade de vida dos pacientes a eles vinculados^{10,12,13}.

A sibilância recorrente pode ter diferentes mecanismos de base e o estudo dos fatores associados a cada um de seus fenótipos pode possibilitar redução da morbidade a partir de intervenções fenótipo-específicas^{14,15}.

Estudos epidemiológicos têm descrito vários padrões fenotípicos de sibilância na infância, entre os quais: os sibilantes transitório precoce, persistentes de início precoce e de início tardio, intermitente grave, episódico viral e de múltiplos desencadeantes^{1,3,7,16-23}.

Esses fenótipos não representam diferentes doenças e crianças com asma podem pertencer a qualquer um deles, mas a asma acontece com menos frequência nos sibilantes transitórios e episódicos comparados com os outros²⁴.

Vários estudos de base populacional têm sido conduzidos para determinar a incidência e a prevalência dos fenótipos de sibilância recorrente e os seus fatores preditores^{1,3,6,19-23}. Entre eles, têm sido descritos fatores relacionados às características pré-natais, da vida precoce e ambientais^{1,3,7,19-23}.

Entretanto, não foi possível encontrar na literatura estudos que tenham avaliado a prevalência e os fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente em pacientes vinculados a programas de controle da asma. Compreender esses fatores pode contribuir para a melhoria da assistência.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência e os fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente em um programa de asma.

3.2 Paciente e métodos

3.2.1 Local, período e delineamento do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de pneumologia pediátrica pertencente à policlínica de especialidades da cidade de Nova Lima. É uma cidade da região metropolitana de Belo Horizonte, com população de 81.162 habitantes e cerca de 5.400 crianças na faixa etária entre zero e quatro anos^{25,26}. Em maio de 2000 a Secretaria Municipal de Saúde de Nova Lima e a Secretaria Estadual de Minas Gerais implantaram o programa de asma municipal denominado “Respirar Legal”, no qual a policlínica e o ambulatório de pneumologia pediátrica se encontram inseridos.

Foi realizado estudo transversal envolvendo 374 pacientes com diagnóstico de sibilância recorrente e asma, matriculados no Programa “Respirar Legal”, com a coleta de dados no período compreendido entre janeiro de 2009 e agosto de 2010.

3.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de sibilância recorrente^{27,28} e asma¹⁶ inscritos no programa “Respirar Legal”, a partir de sua criação no ano 2000 até dezembro de 2008.

3.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que se recusaram a participar da pesquisa ou aqueles que apresentavam doenças como cardiopatias, fibrose cística, doença do refluxo gastroesofágico, pneumonia, tuberculose pulmonar, displasia

broncopulmonar, paralisia cerebral, malformações congênitas pulmonares, imunodeficiências e bronquiolite obliterante pós-infecciosa.

3.2.4 Protocolo de pesquisa e conceitos operacionais

Foi elaborado um formulário padronizado para a coleta de dados contendo as características gerais da sibilância recorrente e sete categorias de variáveis: fatores biológicos gerais, sociodemográficos, relacionados à sibilância recorrente e asma, relacionados ao ambiente, relacionados à atopia, à assistência dos serviços de saúde e relacionados à função pulmonar (APÊNDICE A).

3.2.4.1 Fatores biológicos gerais

Entre os fatores biológicos, foram avaliados o gênero, peso e idade gestacional ao nascimento e aleitamento materno.

O peso e a idade gestacional ao nascimento foram obtidos pela informação dos pais e/ou responsáveis e validados pelo cartão de vacina, da maternidade ou pelo registro nos prontuários médicos. Foi escolhido como ponto de corte o peso igual ou inferior a 2.500 gramas.

O aleitamento materno foi obtido por meio de informação dos pais e/ou responsáveis, independentemente se exclusivo ou não.

3.2.4.2 Fatores sociodemográficos

Foram consideradas como fatores sociodemográficos as faixas etárias à ocasião da admissão no programa “Respirar Legal” e à avaliação médica atual, a renda familiar (expressa em salários mínimos vigentes em 2009/2010), a frequência a creches e a presença de irmãos mais velhos no primeiro ano de vida.

3.2.4.3 Fatores relacionados à sibilância recorrente

Como fatores relacionados à sibilância recorrente foram avaliadas a idade da primeira crise de sibilância (em meses), obtida por meio de informações dos pais e/ou responsáveis e validada pelo prontuário médico; as crises nos últimos 12

meses que antecederam a avaliação atual, dado obtido por informação dos pais e/ou responsáveis e validado por prescrições médicas e registro no prontuário. Os desencadeantes da sibilância, vírus ou múltiplos desencadeantes foram obtidos de dados registrados no prontuário e da anamnese atual.

3.2.4.4 Fatores associados à atopia

Foram considerados fatores associados à atopia a presença ou ausência de rinite alérgica, dermatite atópica, sensibilização alérgica e alergia alimentar.

Estes dados foram obtidos de informações dos pais e/ou responsáveis, exame clínico atual, teste cutâneo de leitura imediata e história pregressa de diagnóstico médico.

3.2.4.5 Fatores ambientais

Foram considerados fatores ambientais o tabagismo materno ativo e passivo e o tabagismo passivo da criança.

3.2.4.6 Fatores relacionados à assistência dos serviços de saúde

Foram assim considerados o número de consultas de urgência e internações no primeiro e segundo anos de vida validadas pelas informações dos pais e/ou responsáveis, prontuário e/ou sumário de alta hospitalar. As internações até o momento atual foram validadas por informações dos pais ou responsáveis.

A prescrição de corticosteroide inalatório e a situação atual no programa nos últimos 12 meses (com ou sem acompanhamento) foram validadas pelo prontuário médico, informação dos pais e/ou responsáveis e prescrições médicas impressas.

3.2.4.7 Sibilância recorrente e grupos fenotípicos

A sibilância recorrente foi assim definida quando o paciente apresentou pelo menos três crises de sibilância em um ano nos três primeiros anos de vida^{27,28}.

Conforme a existência de sibilância nos 12 meses prévios à avaliação e a idade de cessação desta, a sibilância foi classificada em quatro grupos ou fenótipos,

a saber: a) o grupo 1 iniciou e cessou sibilância antes dos três anos de idade; b) o grupo 2 iniciou antes dos três anos e cessou até os seis anos; c) o grupo 3 iniciou a sibilância antes dos três anos e persistiu após os seis; d) o grupo 4 iniciou a sibilância após os três anos e persistiu após os seis anos.

O estudo multicêntrico ISAAC também mediu a prevalência de asma ou chiado em diversos locais do mundo a partir dessa pergunta sobre sibilância nos últimos 12 meses²⁹.

A idade de término da sibilância foi validada pela informação de pais ou responsáveis, sumários de alta hospitalar, prescrições médicas impressas e registros de prontuários médicos.

3.2.4.8 Asma ativa

Foram diagnosticados como asma ativa os pacientes menores e maiores de cinco anos com história clínica, nos últimos 12 meses, de episódios recorrentes de sibilância, falta de ar, aperto no tórax e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã, usualmente associados à generalizada, mas variável, obstrução do fluxo aéreo dentro dos pulmões, reversível espontaneamente ou com o tratamento¹⁶.

3.2.4.9 Rinite alérgica

Rinite alérgica foi caracterizada clinicamente pela vigência de prurido, obstrução nasal, rinorreia, espirros em salva, de forma isolada ou associada, confirmada pelo teste alérgico³⁰.

3.2.4.10 Diagnóstico de atopia

A sensibilização alérgica dos pacientes admitidos no estudo foi documentada pela positividade do teste cutâneo para pelo menos um dos 11 alérgenos testados com a técnica da punção^{31,32}.

Foi considerada ausência de sensibilização alérgica quando o paciente não apresentou resposta positiva a algum dos 11 alérgenos testados.

3.2.4.11 Dermatite atópica

O diagnóstico de dermatite atópica foi realizado clinicamente a partir do relato ou existência na pele de lesões pruriginosas e de curso recidivante caracterizadas no caso agudo por dermatite com eritema, pápulas superficiais e/ou vesículas, com tendência a escoriação e crostas e, no caso crônico, por fraco eritema associado à infiltração. Associado à apresentação das lesões, foram considerados os critérios de *Hanifin and Rajka*³³. Considerou-se, ainda, o diagnóstico médico pregresso de dermatite atópica relatado pelos pais e/ou responsáveis.

3.2.4.12 Alergia alimentar

O diagnóstico de alergia alimentar foi baseado na história clínica sugestiva de típica reação a alimento mediada por IgE, cujas manifestações mais comuns incluem reações cutâneas (dermatite atópica, urticária e angioedema); gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarreia); respiratórios (asma e rinite); e reações sistêmicas (anafilaxia com hipotensão e choque)³⁴.

3.2.4.13 Tratamento profilático

Foi considerado tratamento profilático quando o paciente utilizou, em qualquer momento, corticoide inalatório. O programa “Respirar Legal” disponibiliza inaladores dosimetrados pressurizados de dipropionato de beclometasona (250 µg), ciclesonida (160 µg) e espaçadores bivalvulados.

3.2.5 Procedimentos

3.2.5.1 Estratégias de captação dos pacientes

O programa de asma da cidade de Nova Lima foi iniciado no ano de 2000, sem base de dados informatizada. Foram levantados e revistos todos os prontuários desde a criação do programa, objetivando avaliação do acompanhamento atual, informações completas e os diagnósticos.

Para captação dos pacientes que não se encontravam em acompanhamento no programa e/ou com informações incompletas, inicialmente os endereços e telefones dos pacientes foram atualizados com base em sistema recentemente informatizado pertencente ao hospital de referência de Nova Lima. Na falha dessa estratégia, os endereços foram investigados a partir dos prontuários da Unidade Básica de Saúde (UBS) e, posteriormente, nas escolas, onde foram identificados, inclusive, moradores fora do município.

Devido às dificuldades individualizadas de agendamento dos pacientes, o processo de captação e avaliação dos mesmos passou por três etapas. Assim, 135 (36,1%) foram contactados por telefone e entrevistados na sede do ambulatório de pneumologia pediátrica de Nova Lima; 88 (23,5%) foram avaliados na UBS mais próxima deles; e, por fim, os demais 151 (40,4%) foram avaliados em visita domiciliar pela pesquisadora juntamente com o agente comunitário de saúde, sendo que três pacientes foram visitados fora da cidade.

3.2.5.2 Avaliação clínica

Os pacientes, pais e/ou responsáveis, após assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), responderam às perguntas do protocolo e foi realizado o exame físico.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados pela pesquisadora, que é médica pneumologista e alergista pediatra responsável pelo programa.

3.2.5.3 Avaliação funcional

O pico do fluxo expiratório (PFE) e a espirometria com prova broncodilatadora foram realizados nos pacientes aptos às manobras necessárias aos testes e de acordo com os critérios de reprodutibilidade e aceitabilidade da *Américan Thoracic Society* (ATS)³⁵. Os testes funcionais foram executados por dois técnicos certificados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), sob a supervisão da pesquisadora e realizados nos ambulatórios da policlínica, hospital e nas unidades básicas de saúde.

A prova broncodilatadora foi considerada positiva quando houve elevação de 12% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁)^{16,36}. A espirometria

foi realizada com equipamento portátil, computadorizado, calibrado, de turbina bidirecional digital da marca MicroQuark® e cujos sistemas de medida de volume e de fluxo são testados de acordo com os padrões da ATS 94, sendo compatíveis com parâmetros recomendados pela ATS e *European Respiratory Society* (ERS)³⁷.

As equações de Knudson foram tomadas como valores de referência³⁸.

3.2.5.4 Teste cutâneo de leitura imediata

O teste cutâneo de leitura imediata foi realizado nos ambulatórios da policlínica e hospital para 11 antígenos, a saber: leite de vaca, ovo, clara de ovo, *alternaria alternata*, *aspergillus fumigatus*, *blomia tropicalis*, *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*, *periplaneta americana* (barata), epitélio de cão e epitélio de gato. Como controle positivo, foi utilizada a histamina e como controle negativo solução fisiológica 0,9%.

Foram empregados extratos padronizados, inclusive os controles, os quais foram fornecidos pelos laboratórios *International Pharmaceutical Immunology* (IPI) do Brasil e Formulações Dermatológicas e Alergênicas (FDA) *Allergenic* Laboratório de Formulações Especiais Ltda., devidamente certificados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Um mesmo alérgeno sempre era proveniente de um único laboratório. A resposta ao teste era considerada positiva se a puntura resultava numa pápula com diâmetro médio (média entre uma linha traçada ao longo do maior diâmetro e uma linha traçada a 90 graus no ponto médio do maior diâmetro) de pelo menos 3 mm maior que aquela produzida pelo controle salino^{31,32}.

3.2.5.5 Hemograma e exame parasitológico de fezes

A eosinofilia foi considerada pelo percentual de eosinófilos igual ou superior a 4%³⁹. Naqueles pacientes com parasitose e eosinofilia igual ou superior a 4%, o exame parasitológico era avaliado com base no método de Hoffmann, Pons & Janer.

3.3 Aspectos estatísticos

3.3.1 Tamanho amostral

Inicialmente, foi realizado estudo-piloto envolvendo 69 pacientes, encontrando-se prevalência de 25% de pacientes que sibilaram até três anos de idade. Com base na prevalência do estudo-piloto, erro alfa igual a 5%, margem de erro de 4%, chegou-se ao tamanho amostral de no mínimo 313 pacientes.

Estimando-se perda de cerca de 10%, foram selecionados de forma aleatória simples 448 entre os 1.025 prontuários e incluídos no estudo 374 pacientes.

3.3.2 Análise estatística

A prevalência de cada grupo foi calculada com seu respectivo intervalo de confiança a 95%.

Na primeira etapa, a associação entre as variáveis independentes e a ocorrência de cada fenótipo de sibilância (variável dependente) foi avaliada pelo cálculo da *odds ratio*, com intervalo de confiança de 95%, e pelos testes do qui-quadrado de Pearson e exato de Fischer. Na comparação entre medianas, adotou-se o teste de Mann Whitney.

Na segunda etapa, os fatores de risco associados a cada fenótipo foram avaliados pelo cálculo da *odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança a 95%, obtido pelo ajuste de modelos de regressão logística.

As variáveis respostas foram os grupos fenotípicos (1, 2, 3 e 4) e as variáveis independentes foram o gênero, tabagismo materno ativo e passivo, tabagismo passivo da criança, asma parental, crises desencadeadas somente por vírus, crises desencadeadas por múltiplos desencadeantes, peso ao nascimento, idade à avaliação, idade gestacional, rinite alérgica, alergia alimentar, dermatite atópica, teste alérgico, eosinofilia periférica, presença em creches, irmãos no primeiro ano de vida e aleitamento materno.

A modelagem iniciou-se com todas as variáveis que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada. A exclusão de cada variável foi determinada pelo teste de Wald e os modelos foram comparados utilizando-se a *likelihood ratio*. A adequação do

ajuste do modelo final foi assegurada pelo teste de *Hosmer- Lemeshow*. O nível de significância do modelo final foi de $p < 0,05$.

3.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi autorizado pela Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Nova Lima. O protocolo de estudo e os termos de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ETIC 045/09) (ANEXO A). Os pacientes foram avaliados após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.5 Resultados

O fluxograma da Figura 1 demonstra o processo de seleção dos pacientes.

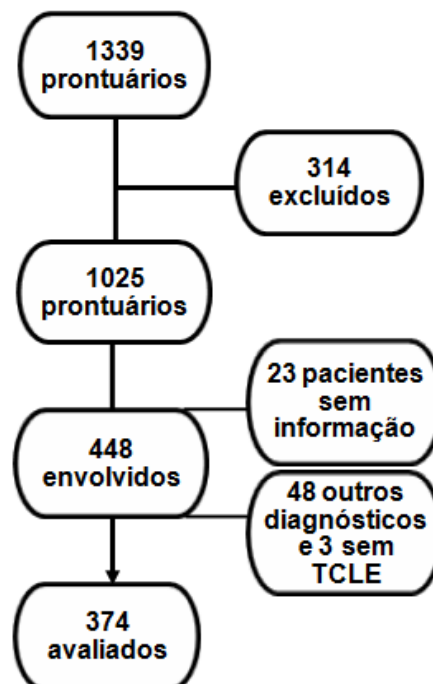


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos pacientes no estudo.

Entre os 1.339 prontuários registrados no ambulatório de pneumologia pediátrica, 314 (23,5%) foram excluídos por apresentarem diversos diagnósticos alternativos. Dos 1.025 remanescentes, foram selecionados de forma aleatória

simples 448 pacientes. Destes, foram excluídos 74, já que 23 não foram encontrados, três não assinaram o TCLE e 48 apresentavam outros diagnósticos alternativos.

A Tabela 1 apresenta as características descritivas dos pacientes do estudo relacionadas à história da sibilância, aos fatores ambientais, biológicos gerais, atópicos e sociodemográficos.

Tabela 1 - Características descritivas dos pacientes do estudo relacionadas a fatores clínicos, ambientais, biológicos e atópicos.

Variável	N(%)	Média ± SD	Mediana (amplitude)
Gênero masculino	204(54,5)	-	-
Teste alérgico positivo	257(73,2)	-	-
Alergia alimentar	9(2,4)	-	-
Dermatite	113(30,7)	-	-
Rinite alérgica com teste +	215(60,6)	-	-
Asma materna	101(27,7)	-	-
Asma paterna	69(20,2)	-	-
Eosinófilo ≥ 4 %	126(49,4)	-	-
Tabagismo materno ativo	61(16,7)	-	-
Tabagismo materno passivo	165(45,5)	-	-
Tabagismo passivo	203(54,7)	-	-
Aleitamento materno (meses)	-	12,2±0,7	6(0-96)
Idade de início sintomas (meses)*	-	9,7±0,7	6(0-122)
Idade ao encaminhamento (meses)	-	49,1±2,6	39(1-166)
Idade à última avaliação (anos)	-	9,8±0,2	9,7(1,5-23)
Idade teste alérgico (anos)	-	9,8±0,2	9,7(0,8-23)
Idade gestacional (semanas)	-	39,1±0,1	40(31-42)
Peso ao nascimento (g)	-	3050±31,8	3050(1330-5000)

*- 85% antes dos 12 meses de idade

Os dados da Tabela 1 demonstram que a mediana de idade à avaliação foi de 9,7 anos, com amplitude variando de 1,5 a 23. Já a idade de início dos sintomas foi de 9,7 meses.

Observa-se que elevado percentual de pacientes esteve exposto ao tabagismo passivo e materno passivo. Por sua vez, o tabagismo materno ativo esteve presente em 16,7% deles.

A maioria dos pacientes apresentava quadro de rinite alérgica (60,6%), assim como resposta positiva ao teste cutâneo (73,2%) de leitura imediata.

A Tabela 2 apresenta as demais características descritivas dos pacientes do estudo relacionadas a função pulmonar, assistência a saúde e fatores sociodemográficos.

Tabela 2 - Características descritivas dos pacientes do estudo relacionadas à função pulmonar, assistência à saúde e fatores sócio-demográficos.

Variável	N(%)	Média ± SD	Mediana (amplitude)
Presença creche 1º ano de vida	21(5,7)	-	-
Presença de irmãos 1º ano de vida	254(67,9)	-	-
Profilaxia para asma (CINL)	71(45,9)	-	-
Sem acompanhamento últimos 12 meses	312(83,4)	-	-
VEF ₁ (% previsto)	292(78,1)	114,9±2,7	103(46-453)
VEF ₁ /CVF(%)	292(78,1)	100,2±10,6	100,8(55,6-130,1)
Resposta BD	292(78,1)	8,3±0,7	5,8(-35-81)
Nº consultas urgência 1º e 2º anos de vida	-	7,5±0,4	7(0-30)
Nº internações 1º e 2º anos de vida	-	0,7±1,0	0(1-14)
Nº internações após 2 anos de vida	-	0,6±1,5	0(0-12)
Renda familiar em salários mínimos	-	2,5±0,1	2,5(1-7)

*= 34% dos pacientes com VEF₁ < 80 % do previsto.

CINL= corticosteroide inalatório; VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo;

BD= broncodilatadora.

Observa-se na tabela 2 que a morbidade do grupo em geral foi elevada, com 7,5 consultas de urgência nos dois primeiros anos de vida. Nessa mesma faixa etária a média de internações foi de 0,7, a qual não variou após os dois anos de idade .

Foram realizadas 292 espirometrias e os valores medianos do VEF₁ foram de 103%, mas observa-se que 34% dos pacientes apresentavam valores inferiores a 80% e alguns deles com valores tão reduzidos de VEF₁ quanto 46%.

Verifica-se, ainda, que a maioria dos pacientes (83,4%) encontrava-se sem acompanhamento no programa.

A Tabela 3 traz a prevalência dos grupos de sibilância recorrente encontrada no estudo.

Tabela 3 – Prevalência dos fenótipos de sibilância recorrente no Programa de Asma de Nova Lima. N= 374

Fenótipo	N	%	IC 95%
GRUPO 1	65	17,4	13,7 - 21,6
GRUPO 2	88	23,5	19,4 - 28,2
GRUPO 3	194	51,9	46,7 - 57,0
GRUPO 4	27	7,2	4,9 - 10,4

Dos 374 pacientes, foram classificados como grupos 1, 2, 3 e 4, respectivamente, 17,4, 23,5, 51,9 e 7,2% deles. Assim, 40,9% deles não apresentavam mais sibilância recorrente à idade de seis anos.

A Tabela 4 mostra os resultados dos testes cutâneos por faixa etária.

Tabela 4 – Percentual de sensibilização por alérgenos e faixa etária em anos entre os testes cutâneos positivos. N = 257

Variável	Até 2	2 — 3	3 — 4	4 — 5	5 — 6	Acima 6
Leite N%	-	1(0,39)	1(0,39)	1(0,39)	1 (0,39)	14(5,46)
Ovo N%	-	-	-	-	-	4 (1,56)
<i>Alternaria</i> N%	-	-	1(0,39)	1(0,39)	-	14(5,46)
<i>Aspergillus</i> N%	-	-	-	-	-	26(10,15)
<i>Blomia</i> N%	1 (0,39)	4 (1,56)	4(1,56)	8 (3,12)	6 (2,34)	193 (75,39)
<i>Dermatophagoides farinae</i> N%	1 (0,39)	3 (1,17)	3(1,17)	8 (3,12)	6 (2,34)	200 (78,13)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> N (%)	1 (0,39)	3 (1,17)	3(1,17)	7 (2,73)	6 (2,34)	202 (78,91)
Barata	1 (0,39)	1 (0,39)	2(0,78)	4 (1,56)	1 (0,39)	88 (34,38)
Cão	-	-	1(0,39)	1 (0,39)	1 (0,39)	41 (16,02)
Gato	-	-	-	2 (0,78)	-	32 (12,50)
Clara de Ovo	-	-	-	-	-	18 (7,03)

Apesar do baixo número de pacientes menores de seis anos de idade, constata-se que em idade tão precoce quanto dois anos já havia pacientes sensibilizados aos ácaros e a epitélio de barata.

Essa sensibilização foi detectada também precocemente para alérgenos alimentares como o leite entre dois e três anos de idade. Porém, até quatro anos de idade, faixa etária ainda considerada precoce, registra-se aumento na prevalência de sensibilização aos ácaros e baratas, o que não foi visto para os alimentos, os pelos de cão e de gato.

A partir dos seis anos a prevalência de sensibilização aumenta expressivamente para todos os alérgenos, mas sempre com taxa mais alta para os ácaros e barata.

A Tabela 5 expõe a comparação dos grupos em relação ao grupo 1, segundo características descritivas relacionadas a fatores clínicos, ambientais, biológicos e atópicos.

Tabela 5 – Características comparativas dos fenótipos de sibilância recorrente relacionadas a fatores clínicos ambientais biológicos e atópicos

Variável		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Gênero masculino	N(%)	38(58,5)	40(45,4)	110(53,9)	16(59,3)
p		-	NS	NS	NS
Teste alérgico	N(%)	30(50)	52(61,2)	151(83,9)	24(92,3)
p		-	NS	<0,001	<0,001
<i>D. pteronyssinus</i>	N(%)	25(33,3)	45(52,9)	135(75,4)	22(89,6)
p		-	0,02	NS	NS
Alergia alimentar	N(%)	1(2,0)	1(1,1)	5(2,6)	2(7,4)
p		-	NS	NS	NS
Dermatite	N(%)	16(25)	21(24)	70(36,8)	6(22,2)
p		-	NS	0,07	NS
Rinite alérgica	N(%)	18(29,0)	37(43,0)	138(76,7)	22(81,4)
p		-	NS	<0,001	< 0,001
Asma materna	N(%)	12(18,7)	22(25,3)	62(33,2)	5(18,5)
p		-	NS	0,03	NS
Asma paterna	N(%)	9(13,0)	17(24,6)	42(60,9)	1(1,45)
p		-	NS	NS	NS
Eosinófilos ≥ 4 %	N(%)	19(40,4%)	24(37,5)	73(60,3)	13(65)
p		-	NS	0,02	0,06
Tabagismo materno ativo	N(%)	10(15,6)	13(14,8)	33(17,6)	5(18,5)
p		-	NS	NS	NS
Tabagismo materno passivo	N(%)	18(28,1)	36(41,4)	99(53,2)	12(46,5)
p		-	NS	<0,001	0,02
Tabagismo passivo criança	N(%)	26(40,6)	39(44,8)	120(62,8)	18(66,7)
p		-	NS	0,03	0,02
Desencadeante apenas vírus	N(%)	35(53,8)	36(40,9)	23(11,9)	99(26,5)
p		-	NS	< 0,001	0,001
Peso nascimento (g)		3000	3000	3100	3100
(mediana/amplitude)		(1645-3795)	(1700-4000)	(1330-5000)	(1500-4000)
p			NS	NS	NS
Idade à avaliação (anos)		5,3	7,8	9,1	12
(mediana/amplitude)		(3-14,4)	(3,4-15,3)	(6,2-23)	(6,2-20,4)
p			-	-	-
Idade gestacional (semanas)		40	40	40	39
(mediana/amplitude)		(32-42)	(34-42)	(31-42)	(33-40)
p			NS	NS	NS

*- Os valores de p foram calculados em comparação ao grupo 1. NS – não significante.

A Tabela 5 demonstra que não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao gênero, idade gestacional, peso ao nascimento, tabagismo materno ativo, história de asma paterna e dermatite atópica quando comparados ao grupo 1.

Quanto ao tabagismo materno passivo, houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos 3 ($p < 0,001$) e 4 ($p = 0,02$), comparados ao grupo 1, mas nenhuma associação ($p = 0,09$) com o grupo 2.

Por outro lado, o tabagismo passivo da criança esteve presente em elevado percentual e houve associação entre os que sibilaram além de seis anos ($p = 0,03$) e os que iniciaram após três anos e mantiveram sibilância ($p = 0,02$), comparados aos que sibilaram até três anos. Entretanto, não houve associação com o grupo 2 ($p = 0,6$).

A asma materna esteve presente em alto percentual de pacientes no fenótipo 3 que iniciou a sibilância precocemente e persistiu após os seis anos (33,2%), com associação estatisticamente significativa ($p = 0,03$) quando comparada ao grupo 1.

Entre os pacientes cujo desencadeante foram as infecções respiratórias virais houve associação entre os grupos 3 ($p < 0,001$) e 4 ($p = 0,001$) quando comparados ao grupo 1, mas como fatores protetores.

A presença de pacientes com rinite alérgica aumentou progressivamente à medida que a faixa etária de prevalência da sibilância se elevou, estando presente em 29, 43, 76,7 e 81,4% dos grupos 1, 2, 3, 4, com diferenças significativas para o grupo 3 ($p < 0,001$) e 4 ($p < 0,001$) quando comparados ao grupo 1.

O mesmo ocorreu em relação à atopia avaliada a partir da reposta ao teste cutâneo de leitura imediata. Percebe-se que a sensibilização ao *dermatophagoides pteronissynus* foi a única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2.

A prevalência geral da alergia alimentar foi baixa, não se encontrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apesar de prevalência bem mais elevada no grupo 4 em relação ao grupo 1.

A Tabela 6 apresenta a comparação dos grupos relacionada ao grupo 1 segundo características sociodemográficas, assistenciais e associadas a função pulmonar.

Tabela 6 – Características comparativas dos fenótipos de sibilância relacionadas à função pulmonar, assistência à saúde e fatores sociodemográficos

Variável		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Creche 1º ano vida	N(%)	6(9,2)	6,(6,9)	8(4,2)	1(3,8)
p		-	NS	NS	NS
Irmãos 1º ano vida	N(%)	47(72,3)	63(71,6)	126(65,3)	18(66,7)
p		-	NS	NS	NS
Profilaxia CINL	N(%)	28(43,1)	36(41,3)	93(48,2)	14(51,9)
p		-	NS	NS	NS
VEF₁ (% previsto)		112	115	97	97
(mediana/amplitude)		(84-266)	(74-454)	(46-242)	(64-284,9)
p		-	NS	0,01	NS
VEF₁/CVF (%)		106,3	104	98	87,6
(mediana/amplitude)		(86-119)	(78-130)	(55-121,6)	(76,8-114,4)
p		-	NS	0,001	0,07

*Os valores de p são calculados em comparação ao grupo 1.CINL-corticosteroide inalatório

NS – não significante.

A Tabela 6 demonstra que não houve diferença significativa entre os grupos em relação à presença de irmãos e frequência a creches no primeiro ano de vida; e uso de corticoide inalatório quando comparados ao grupo 1.

Quanto às provas funcionais, verificaram-se diferenças estatisticamente significantes entre os valores previstos do VEF₁ e da relação volume expiratório forçado sobre a capacidade vital forçada (VEF₁/CVF) no grupo que persistiu sibilando após seis anos, o que não ocorreu com o grupo que iniciou sibilância após os três anos. Quando comparados ao grupo 1, os pacientes do grupo 3 apresentaram diferenças significativas nos valores de VEF₁ (p=0,01), o mesmo ocorrendo com a relação VEF₁/ CVF (p=0,001).

A Tabela 7 traz os fatores associados à persistência de sibilância após os três anos no modelo final multivariado.

Tabela 7 – Fatores associados à persistência da sibilância após três anos: análise multivariada

Variável	OR bruta (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	P
Asma parental	1,98 (1,11 - 3,52)	1,80 (1,1-3,25)	0,04
Tabagismo materno passivo	2,5 (1,38 - 4,53)	2,35 (1,29-4,27)	0,04
Rinite com teste alérgico positivo	4,9 (2,32 - 9,01)	4,7 (2,57-8,60)	<0,001

OR= Odds ratio.

Após análise multivariada, asma parental, tabagismo materno passivo e rinite com teste alérgico positivo foram fatores independentes associados à persistência da sibilância após os três anos de idade.

Não houve interação entre as variáveis investigada; e o teste de *Hosmer-Lemeshow* (= 0,98) demonstra bom ajuste dos dados.

3.6 Discussão

O presente estudo demonstrou que em ambulatório de referência de um programa de asma, entre os pacientes que iniciaram a sibilância antes dos três anos, 17,4% deles cessaram a sibilância até três anos, 23,5% até seis e 51,9% permaneceram sibilando após os seis anos de idade. Foram fatores preditores independentes associados à sibilância persistente de início precoce após três anos: a história parental de asma, o tabagismo materno passivo e a rinite com teste alérgico positivo.

A comparabilidade dos resultados referentes à prevalência dos fenótipos do presente estudo com a literatura é difícil, uma vez que esta é uma pesquisa de base amostral, desenvolvida em contexto específico de um programa de asma e apenas com sibilantes recorrentes. Mas serão descritos aqui os resultados de alguns estudos.

Em duas pesquisas de base populacional com delineamento transversal os autores encontraram prevalência para o grupo transitório (iniciou e cessou sibilância antes dos três anos de idade) de 7,5 e 9%^{7,20}. Essas taxas são inferiores à prevalência de 17,4% encontrada em nosso estudo.

Já para os sibilantes persistentes, esses mesmos autores relataram taxas de 3 e 4,1%^{7,20}. Essas taxas são bem inferiores às encontradas no presente estudo, que obteve 51,9% para o padrão persistente de início precoce.

A possível explicação para essas diferenças é que a análise da prevalência do presente estudo foi realizada em amostra de pacientes de um programa de asma com sibilância recorrente e não na população geral.

Entretanto, para o padrão de sibilância de início tardio (iniciou após três anos) as pesquisas transversais encontraram percentuais de 3,8 e 5,6%^{7,20}. Estes resultados estão compreendidos próximos do intervalo de confiança do presente estudo (4,9 a 10,4%) para esse fenótipo. Por ter início tardio, é possível que este padrão tenha prevalência semelhante em estudos de base amostral e populacional.

Nas avaliações das taxas de incidência dos fenótipos de sibilância recorrente, estas são bem variadas. Assim, para o sibilante transitório ficaram compreendidas entre 9,9 e 50,6%^{16,19,21,22}. Já para os padrões persistentes de início precoce e tardio, essas taxas variaram entre 6,4 e 30% e 3,3 e 19,4%, respectivamente^{1,6,19,21,22}.

Assim, mesmo entre os estudos com mesmo delineamento, coorte prospectiva, as taxas de incidência apresentaram amplitudes variadas devido às diferentes faixas etárias utilizadas nas avaliações.

Em pesquisa de base populacional realizada em Tucson, Estados Unidos da América, um estudo de coorte desde o nascimento, o percentual de sibilância transitória encontrado foi de 19,9%¹. Esta taxa é bem semelhante aos 17,4% de transitórios registrados na presente investigação.

Na análise das características das variáveis descritivas dos grupos fenotípicos do presente estudo, entre os fatores ambientais ressalta-se a elevada prevalência do tabagismo passivo entre todos os grupos dos fenótipos de sibilância recorrente, com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos 3 e 4 comparados ao grupo 1 (Tabela 5).

Ademais, no modelo final o tabagismo materno passivo elevou em duas vezes as chances de sibilância persistente (OR= 2,35, IC95%, 1,29-4,27) após os três anos de idade, sendo fator preditor independente para a persistência da sibilância.

Em algumas pesquisas, a associação entre tabagismo na gravidez elevou em quase duas vezes o risco de sibilância transitória^{1,19,20}. Por outro lado, o

tabagismo materno foi o único fator de risco para o fenótipo sibilante transitório em um desses estudos¹.

Outros pesquisadores salientaram que tanto o tabagismo na gravidez quanto o tabagismo passivo da criança foram fatores de risco para a sibilância persistente após três anos, mas sem associação com o sibilante de início tardio na maioria dos estudos^{1,7,20}.

A elevada prevalência de tabagismo passivo encontrada no presente estudo, realizado em um programa de asma, revela falha nos principais componentes educativos ambientais; e estratégias das políticas de saúde pública para redução do tabagismo deveriam ser implementadas também nos programas de asma.

Em relação às provas funcionais, constatou-se que o VEF₁ dos pacientes que iniciaram a sibilância antes dos três anos e persistiram após seis anos foi significativamente ($p=0,01$) inferior quando comparados aos sibilantes transitórios, o mesmo ocorrendo com a relação VEF₁ / CVF.

Estes resultados são consistentes com os de outros estudos que analisaram a função pulmonar e encontraram valores mais elevados desta naqueles que sibilam apenas transitoriamente^{1,5,7,23}.

Considerando a interferência de fatores predisponentes genéticos e ambientais, é provável que os níveis de função pulmonar sejam estabelecidos em torno da idade de seis anos e não ocorram mudanças significativas na idade de 16 anos para aqueles que iniciam os sintomas de asma na faixa pré-escolar⁵.

Entre os pacientes do presente estudo, 83,4% da amostra não se encontravam em acompanhamento atual e não haviam realizado espirometria anteriormente, apesar da redução da função pulmonar observada em alguns deles.

Os dados indicam a necessidade de avaliação contínua do programa e, ainda, a disponibilização de espirômetro para o ambulatório de referência. Mas, se por um lado essas falhas foram constatadas, por outro esta pesquisa teve aplicabilidade prática, uma vez que realizou busca ativa, otimizando as medidas educativas de controle ambiental e medicamentosas.

Em nosso estudo, as crianças iniciaram a sibilância muito precocemente, 85,5% delas antes dos 12 meses de idade, mas só foram encaminhadas com média de 49 meses ($p<0,001$). É bem destacado na literatura que é difícil reconhecer precocemente a asma nesta faixa etária^{14,17}.

Contudo, alguns fatores preditores podem auxiliar no diagnóstico mais precoce, entre eles a história parental de asma. Esta foi fator de risco de sibilância persistente após três anos de idade. Apesar da baixa prevalência geral entre os grupos, conforme a Tabela 5, a história parental de asma permaneceu significativa na análise multivariada após ajustamento dos fatores de confusão, salientando a importância deste preditor na evolução da sibilância.

Outros pesquisadores, em estudos tanto de delineamento transversal quanto longitudinal, registraram que a asma parental elevou o risco em duas a seis vezes para os sibilantes de início tardio e persistente^{1,3,7,20,40}.

A sensibilização alérgica exerceu importante papel na persistência da sibilância após os três anos de idade. A rinite alérgica com teste cutâneo positivo elevou em quase cinco vezes as chances para a persistência da sibilância após três anos no modelo final multivariado do presente estudo.

O número de pacientes com resposta positiva ao teste cutâneo de leitura imediata (Tabela 5) foi maior nos pacientes dos grupos 3 e 4 do que nos dos grupos 1 e 2, que cessaram a sibilância aos três e seis anos de idade, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Entretanto, mesmo no grupo 1 (sibilantes transitórios) foram encontrados pacientes sensibilizados. Estes resultados realçam que mesmo no fenótipo transitório pode ocorrer sensibilização alérgica e os pacientes devem ter acompanhamento clínico regular.

O achado de 50% de pacientes sensibilizados no grupo 1 do presente estudo é consistente com a presença dessa sensibilização em 38,4% dos sibilantes transitórios verificada por outros pesquisadores¹.

O teste cutâneo de leitura imediata é de fácil operacionalização, de baixo custo e, quando realizado com técnica e em ambientes adequados, poderia, em casos selecionados, contribuir no diagnóstico e monitorização naqueles pacientes com elevado risco de persistência da sibilância.

Na presente investigação, pacientes menores de três anos encontravam-se sensibilizados a leite, *alternaria*, *dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, *blomia*, *periplaneta americana* (barata) e epitélio de cão.

Em avaliações tanto longitudinais quanto transversais, os pesquisadores demonstram que resposta positiva ao teste cutâneo em torno de nove anos de idade

elevou o risco em torno de duas a oito vezes para a sibilância de início tardio e quatro a seis vezes para a sibilância persistente após três anos de idade^{1,7,23,40}.

Já em acompanhamento de coorte na qual o teste foi realizado aos quatro anos, essa sensibilização elevou em 12 vezes o risco para a sibilância, ressaltando a importância da sensibilização precoce⁴⁰.

Entre os outros fatores relacionados à atopia, que não se mantiveram após análise multivariada do presente estudo, o diagnóstico de dermatite atópica foi mais prevalente, porém sem significância estatística ($p=0,07$) no grupo 3 de sibilância persistente após os seis anos do que em todos os outros grupos. Apesar de não ter apresentado significância estatística, a dermatite tem significância clínica.

Outros autores já relataram que a dermatite atópica elevou o risco em duas a quatro vezes para a persistência da sibilância após três a quatro anos de idade e em três vezes para o início tardio^{1,7,22,40}.

Apesar da baixa prevalência geral de alergia alimentar, o percentual foi mais elevado no grupo de sibilância de início tardio do que nos outros grupos, apresentando associação estatisticamente significativa ($p<0,001$) quando comparada ao grupo 1. Estes dados podem sugerir a evolução da marcha atópica.

Outra pesquisa demonstrou que a alergia alimentar aumentou em seis vezes o risco para o fenótipo sibilante persistente⁴⁰. Ademais, já foi sugerida a substituição da rinite alérgica em crianças muito jovens pela sensibilização a alimentos como leite, ovo e amendoim no índice preditivo de asma modificado³².

A rinite alérgica, no presente estudo, não apenas foi mais prevalente nos grupos 3 e 4 que persistiram sibilando após seis anos, mas elevou as chances em quase cinco vezes para a persistência da sibilância após três anos.

Estes resultados são consistentes com achados que evidenciaram que a rinite alérgica elevou em duas a cinco vezes o risco para a sibilância de início tardio e em duas a 10 vezes para o sibilante persistente após três anos de idade^{1,7,21}.

Em nosso estudo o diagnóstico de rinite alérgica foi realizado à idade de 9,8 anos. Apesar dessa identificação tardia, possivelmente a rinite alérgica poderia ter sido detectada mais precocemente, contribuindo para a detecção de pacientes com alto risco de persistência da sibilância.

Estudo de coorte prospectiva demonstrou que a rinite alérgica no primeiro ano de vida foi um preditor ($OR=2,0$, $IC95\%,1,2-3,2$) para a persistência de sibilância após seis anos¹.

A rinite alérgica é considerada fator de risco para a asma e deve ser considerada em saúde pública. Sua relação com a asma é estreita e a abordagem deve ser integrada. Apesar de poder ser confirmada por teste cutâneo de leitura imediata, o diagnóstico clínico é suficiente na maioria dos casos⁴¹.

As infecções respiratórias virais não permaneceram no modelo final do presente estudo, mas a sibilância desencadeada apenas por vírus foi fator de proteção para os grupos 3 ($p < 0,001$) e 4 ($p = 0,001$), quando comparados ao grupo 1.

Estes dados reforçam a classificação fenotípica e a orientação terapêutica recentemente sugerida pelo grupo da ERS, que compreende o grupo de sibilantes episódicos virais que se caracterizam por apresentar quadro leve de sibilância episódica desencadeada apenas por infecções virais e que, conseqüentemente, receberia terapia mais expectante, ao contrário do grupo sibilante por múltiplos desencadeantes⁴².

Em outros seguimentos, o número de infecções virais nos três primeiros anos de vida foi significativamente associado à sibilância persistente, elevando em até 90 vezes o risco de persistência da sibilância^{3,40,43}.

Entretanto, a pergunta realizada na presente pesquisa foi relacionada ao desencadeante da sibilância e não ao número e presença de infecções na infância precoce, o que poderia gerar viés de memória, já que se trata de um estudo transversal e este dado foi coletado retrospectivamente.

É importante ressaltar que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quando comparados ao grupo 1 em relação à prescrição do corticoide inalatório. Há possibilidade de falhas no reconhecimento precoce da asma, pois houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre a idade de início dos sintomas e o encaminhamento ao ambulatório de pneumologia pediátrica.

Sabe-se que a prescrição de corticoide inalatório não modifica a história natural nas crianças de risco, entretanto, pode reduzir a excessiva morbidade da asma nas crianças pequenas²⁴.

No presente estudo, a morbidade excessiva foi demonstrada pelo elevado número de consultas de urgência no primeiro e segundo anos de vida.

Assim como as infecções virais, a prevalência de pacientes que frequentaram creche no primeiro ano de vida foi mais alta nos grupos que cessaram a sibilância precocemente aos três e seis anos do que naqueles que permaneceram sibilando. E

no presente estudo não houve significância estatística, possivelmente pelo reduzido número de crianças (n=21) que frequentaram creches.

Alguns autores demonstraram que a permanência em creches elevou em duas vezes o risco para a sibilância transitória, sendo que em outra pesquisa essa permanência foi fator de proteção para a sibilância de início tardio^{3,20}.

A grande disseminação de infecções virais em um ambiente pode desviar o sistema imunológico, dependendo da predisposição genética, do perfil TH2 para o TH1, levando a uma expressão transitória da sibilância, com consequente proteção contra o início tardio ou persistência da mesma^{44,45}.

É pertinente uma análise crítica dos resultados encontrados e das limitações do presente estudo. Este foi realizado em um ambulatório de referência e reflete as características dos pacientes que são encaminhados pela rede de assistência básica ao ambulatório de referência do programa de asma. A classificação dos grupos foi realizada com base na idade de cessação da crise e na presença ou ausência de sibilância nos últimos 12 meses. Como se trata de um estudo transversal, há possibilidade de sobreposição e variação na evolução dos fenótipos. Os estudos transversais estabelecem apenas a associação entre eventos, sem definir a causalidade entre eles. Sendo assim, tornam-se importantes os estudos de coorte prospectiva realizados em programas de asma com os pacientes de sibilância recorrente.

3.7 - Conclusão

Em conclusão, aproximadamente 41% dos pacientes pararam de sibilar até os seis anos de idade. A rinite associada a sensibilização alérgica, o tabagismo materno passivo e a história parental de asma elevaram as chances de sibilância após três anos. O reconhecimento precoce desses fatores pode contribuir para a redução da morbidade e para a melhoria da qualidade da assistência.

Referências

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995; 332:133-8.

2. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J. Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(2):189-94.
3. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology.* 2008; 13:537-45.
4. Sears MR, Greene JM, Willian AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003; 349(15):1985-97.
5. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, *et al.* Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. Follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:1253-8.
6. Kurukuralaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Archad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33:573-8.
7. De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G, Forastirere F, Pistelli R, Rusconi F, *et al.* Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *J Asthma.* 2006; 43:633-8.
8. Burrows B, Knudson RJ, Lebowitz MD. The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am Rev Respiratory Dis.* 1977; 115:751-60.
9. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004; 59(5):469-78.
10. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Talhari MA. Redução do número de internações hospitalares por asma após a implantação de programa multiprofissional de controle da asma na cidade de Londrina. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(9):639-45.
11. Fernandes SS. Prevalência de sibilância em lactentes nas unidades básicas do município de Belo Horizonte-MG (dissertação). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2009.
12. Lasmar LMLBF, Calazans GC, Fontes MJF, Camargos PAM. Programa criança que chia - Belo Horizonte – MG: experiência mineira com um programa municipal de atendimento à criança asmática. In: Cerci Neto A. *Asma em saúde pública.* Barueri, SP: Manole; 2006. p. 94-101.
13. Ponte E, Souza-Machado A, Franco RA, Sarkis V, Shah K, Souza-Machado C, *et al.* Programa de controle de asma e rinite alérgica na Bahia (ProAR): um modelo de integração entre assistência, ensino e pesquisa. *Rev Baiana de Saúde Pública.* 2004; 28(1):124-32.

14. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J*. 1998; 27(suppl):3s-8s.
15. Kuehni CE. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(7-8):95-100.
16. Global Initiative for Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Update 2009. [Internet]. [cited Mar 2011]. Available from www.ginasthma.org.
17. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eignmann TF, Frischer T, Gotz M, *et al*. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63(1):5-34.
18. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol. (Madr)*. 2008 Sep-Oct; 36(5):280-90.
19. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J*. 1995; 8:349-56.
20. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, *et al*. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1617-22.
21. Muino A, Menezes AMB, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: coorte de Pelotas (RS) Brasil, 1993-2004. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(6):347-55.
22. Frank PI, Morris JA, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. *BMJ*. 2008; 336(7658):1423-6.
23. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock AA, *et al*. Associations of wheezing phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. *Thorax*. 2008; 63(11):974-80.
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; 46:1-17.
25. IBGE. Resultados preliminares censo 2010. [Internet]. Disponível em <www.ibge.gov.br> Acesso em março de 2011.

26. População Residente por Sexo segundo Faixa Etária. Município: Nova Lima. Período: 2009. [Internet]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popmg.def>. Acesso em março 2011.
27. 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; 33:257-63.
28. Tan TN, Lim DLC, Lee BW, Bever HPV. Prevalence of allergy-related symptoms in Singaporean children in the second year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16:151-6.
29. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998; 351 (9111):1225-32.
30. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(5 Suppl):S147-S334.
31. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques, and interpretation. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: principles & practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 430-9.
32. 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.
33. Werfel T, Kapp A. Atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. *Allergy*. 3rd. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 107-27.
34. Solé D, Silva LR, Rosário Filho NA, Sarni ROS, Pastorino AC, Jacob CMA, *et al.* Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2008; 31(2): 64-89.
35. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(3):1107-36.
36. Pelegriño R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, *et al.* Interpretative strategies for lung functions tests. *Eur Respir J.* 2005; 26(5):948-68.
37. Cosmed spirometers, Cosmed microQuark USB PC based spirometer, product literature. [Internet]. [cited 2011 Mar]. Available from: www.medicalresources.com.

38. Knudson RJ, Lebowitz MD, Slatin RC. The timing of the forced vital capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119:315-8.
39. Castro Rodrigues JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1403-6.
40. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics.* 2004; 113:345-9.
41. Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz Filho AASC. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(4):230-40.
42. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Bonner AL, Castro Rodrigues JA, Custovic A, *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J.* 2008; 32:1096-110.
43. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, *et al.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; 354:541-5.
44. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child.* 1996; 74:422-6.
45. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, *et al.* Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ.* 1997; 314:999-1003.

APÊNDICE E ANEXO

Apêndice A - Protocolo da pesquisa

Prevalência e Fatores Associados aos Fenótipos de Sibilância Recorrente no Programa da Asma de Nova Lima

Data: ____/____/____

Identificação

Nome: _____ Data Nascimento: ____/____/____

Sexo: Fem () Masc ()

Idade à avaliação: _____

Mãe: _____

Pai: _____

Endereço: R _____ N _____ Bairro _____

Cidade: _____ Tel: (31) _____

História Alérgica

1-Diagnóstico de sibilante recorrente

- 1.1- Três crises de sibilância em seis meses ao diagnóstico ou a partir da primeira nos três primeiros anos de vida.....().
- 1.2- Três crises de sibilância em um ano ao diagnóstico ou partir da primeira nos três primeiros anos de vida.....().
- 1.3 - Pelo menos três crises de sibilância nos três primeiros anos de vida..().
- 1.4- Quatro ou mais episódios de sibilância nos primeiros dois anos de vida.().
- 1.5- Quatro ou mais episódios de sibilância nos nos três primeiros anos de vida ().
- 1.6- Iniciou chieira após três anos de idade (): 1 episódio até 6 anos...().
2 episódios até 6 anos.().
3 episódios até 6 anos.().

2-Idade da primeira crise de sibilância : _____

3-Idade crises?

Primeira_____ segunda_____ terceira_____

Quarta _____ quinta _____ sexta _____

4-Crises desencadeadas somente por viroses (febre e /ou IVAS):

Sim () Não ()

5-Crises desencadeadas sem a presença de viroses: Sim () Não ()**6- Classificação temporal:** Sibilância episódica (viral) ()

Sibilância por múltiplos desencadeantes ()

7-Idade em que parou de chiar, não apresentando mais quadros de tosse crônica (contínua ou intermitente e sem asma induzida por exercícios):_____**8-Asma atual-** Presença de sibilância nos últimos 12 meses. Sim () Não ().**9-Rinossinusite alérgica**

Sim () Não ()

Obstrução nasal () Sintomas oculares () Coriza () Espirros ()

Prurido de orofaringe () Prurido nasal ()

10- Dermatite atópica

Sim () Não ()

Distribuição típica () Não típica ()

Diagnóstico médico Sim () Não ()

10.1- Primeiro ano de vida()

10.2- Segundo ano de vida ()

10.3-Terceiro ano de vida ()

10.4- Quarto ano de vida()

10.5- Cinco a seis anos de vida ()

10.6 – Atual ()

11 Alergia alimentar

Sim () Não ()

12-História de tabagismo passivo

1-Mãe fumou na gravidez: Sim () Não ()

2-Mãe grávida conviveu com fumante que fumava dentro de casa no ambiente intradomiciliar: Sim () Não ()

3-Criança foi exposta a cigarro intradomiciliar em qualquer época:

Sim () Não () Quando? (Período em anos e idade):_____

13-Aleitamento materno Sim () Não ().

Até qual idade (meses)_____

14-História fisiológica e pregressa

Nasceu a termo: Sim () Não ()

Intercorrência ao nascimento: Sim () Não () Qual:_____

Nasceu prematuro: Sim () Não (). Se sim, peso ao nascimento:_____

Ventilação mecânica ao nascimento: Sim () Não ()

Idade gestacional (em semanas)_____

Número de internações no primeiro ano de vida por sibilância:_____

Número de internações no segundo ano de vida por sibilância:_____

Número de consultas de urgência no primeiro ano de vida:_____

15-História familiar de asma

1- a- A mãe já chiou mais de uma vez na vida ou tem asma?

Sim () Não () Se chiou, até qual idade?_____

1- b- Diagnóstico médico de asma. Sim () Não ()

2- a -O pai já chiou mais de uma vez na vida ou tem asma?

Sim () Não (). Se chiou, até qual idade?_____

3- b- Diagnóstico médico de asma. Sim () Não ()

16-Teste alérgico

Negativo :()

Positivo: (): Se positivo: antígenos:_____

Idade à realização do teste:_____

17-Eosinófilos no sangue periférico

Eosinófilos no sangue periférico: Número absoluto _____ Número % _____

Idade na pesquisa:_____

Exame parasitológico de fezes:

positivo () negativo () Idade na pesquisa:_____

18-Pico do fluxo expiratório (em maiores de seis anos)

Valor pré-broncodilatador _____ (valor absoluto e percentual do predito)

Valor pós-broncodilatador _____(valor absoluto e percentual do predito)

As crises respondem a broncodilatador? Sim () Não ()

19-Espirometria

VEF1 pré-_____ pós-Bd_____ Reversão_____

VEF1/CVF pré_____ pós-Bd _____ Reversão_____

CVF pré _____ pos-Bd _____ Reversão _____

FEF 25-75%pré _____ pós-Bd _____ Reversão _____

Diagnóstico- Distúrbio _____

20-História de profilaxia da asma

Recebeu tratamento contínuo com beclometasona, budesonida *spray* ou outro similar?

Sim () Não () Se sim, período: _____ano(s) _____mes(es)_____dias. De__ a ____.

Idade início _____ Idade término _____ Tempo _____meses

Suspensão _____

21-Critério de exclusão

Doença do refluxo gastroesofágico: Sim () Não ()

Bronquiolite obliterante: Sim () Não ()

Cardiopatía: Sim () Não

Fibrose cística: Sim () Não

Malformação congênita: Sim () Não ()

Corpo estranho: Sim () Não ()

Outras que afetem diagnóstico da asma: Sim () Não ()

Qual: _____

Anexo A – Parecer ético



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 045/09

Interessado(a): Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 25 de março de 2009, o projeto de pesquisa intitulado **"Prevalência e fatores associados aos fenótipos de sibilância recorrente do programa de asma de Nova Lima"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cps@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, Alcindo Cerci Neto e Cássio da Cunha Ibiapina aprovou a defesa da dissertação intitulada: **"PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE DO PROGRAMA DE ASMA DE NOVA LIMA"**, apresentada pela mestranda **ROSILÉA ALVES DA SILVA**, para obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 28 de abril de 2011.

Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar
Orientadora

Alcindo Cerci Neto

Alcindo Cerci Neto

Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409 9641 FAX: (31) 3409 9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ROSILÉA ALVES DA SILVA**
nº de registro 2009654654. Às **nove** horas do dia **vinte e oito** de **abril** de **dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA RECORRENTE DO PROGRAMA DE ASMA DE NOVA LIMA"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar /Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Alcindo Cerci Neto	Instituição: UEL	Indicação: <u>Reprovado</u>
Prof. Cássio da Cunha Ibiapina	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Proceder</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 28 de abril de 2011.

Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar / Orientadora [Assinatura]

Prof. Alcindo Cerci Neto [Assinatura]

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina [Assinatura]

Profa. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação