

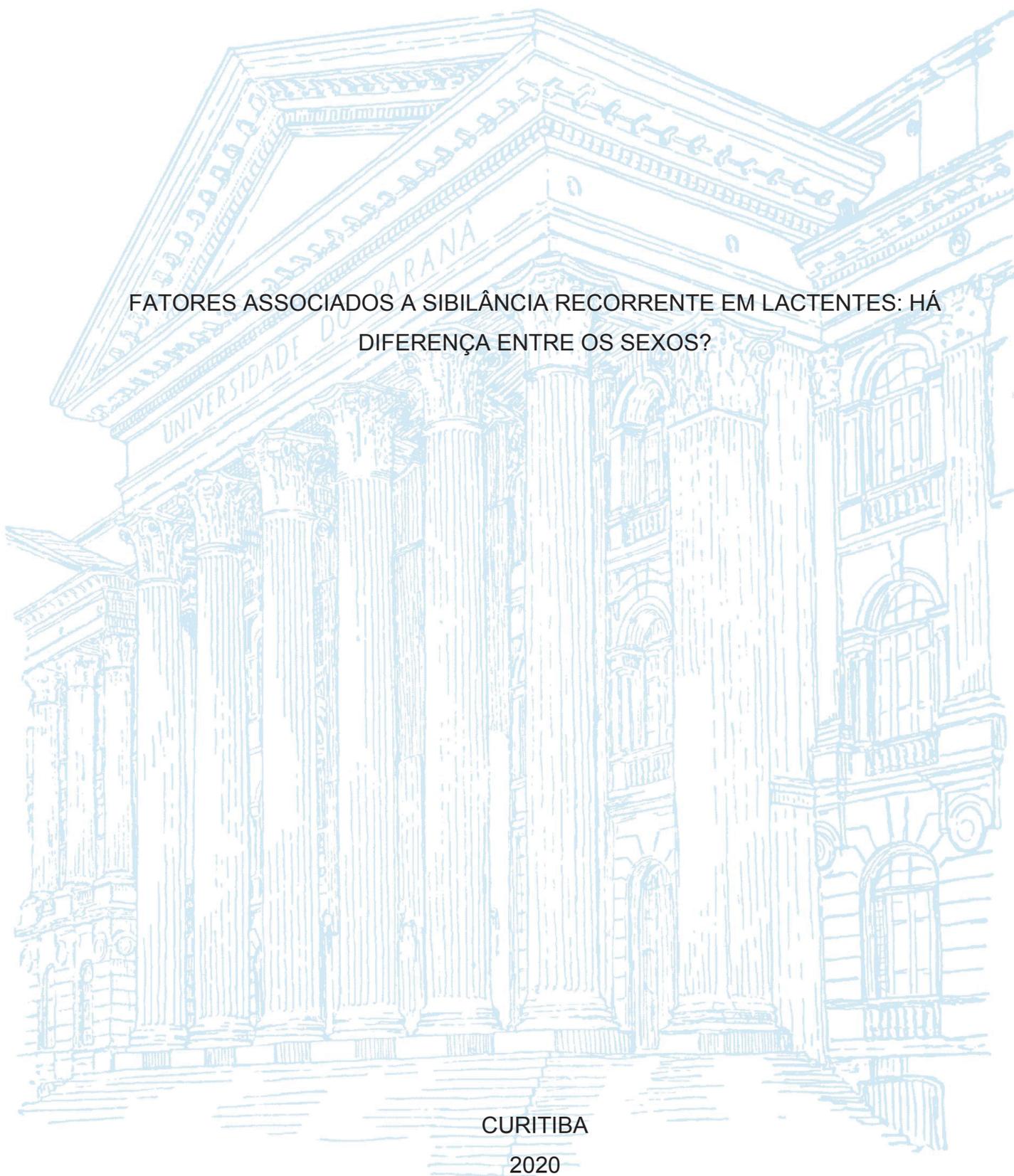
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

WELLINGTON FERNANDO DA SILVA FERREIRA

FATORES ASSOCIADOS A SIBILÂNCIA RECORRENTE EM LACTENTES: HÁ
DIFERENÇA ENTRE OS SEXOS?

CURITIBA

2020



WELLINGTON FERNANDO DA SILVA FERREIRA

FATORES ASSOCIADOS A SIBILÂNCIA RECORRENTE EM LACTENTES: HÁ
DIFERENÇA ENTRE OS SEXOS?

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

CURITIBA

2020

F383 Ferreira, Wellington Fernando da Silva

Fatores associados a sibilância recorrente em lactentes:
Há diferença entre os sexos? [recurso eletrônico] / Wellington
Fernando da Silva Ferreira. – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

1. Sons respiratórios. 2. Lactente. 3. Fatores de risco.
I. Chong Neto, Herberto José. II. Programa de Pós-Graduação
em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WS 280



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -
40001016103P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **WELLINGTON FERNANDO DA SILVA FERREIRA** intitulada: **Fatores associados a sibilância recorrente em lactentes: há diferença entre os sexos?**, sob orientação do Prof. Dr. **HERBERTO JOSÉ CHONG NETO**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **Aprovação** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Junho de 2020.

HERBERTO JOSÉ CHONG NETO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

GUSTAVO FALBO WANDALSEN

Avaliador Externo (nuli)

DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida. Aos meus pais pelo apoio incondicional em especial a minha Mãe Sr^a Eni Teresinha da Silva Ferreira.

Ao meu orientador, Prof^o. Dr^o. Herberto José Chong Neto, pela orientação, competência e incentivo, o que tornaram possível a conclusão dessa dissertação.

À Prof^a. Dr^a. Denise Siqueira de Carvalho, pela colaboração e ensinamentos estatísticos, bem como aos demais docentes das disciplinas da Pós-Graduação em Saúde Coletiva.

Aos centros brasileiros do EISL fase-I que gentilmente cederam os dados.

À Universidade Federal do Paraná, por me formar Mestre em Saúde Coletiva.

Agradeço também a todos que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização dessa dissertação, mesmo que por incentivo em especial aos meus colegas e amigos Prof^a. Elia Machado, Prof^o Denecir Dutra e Lucas Roberto e família.

RESUMO

Sibilância recorrente em lactentes caracteriza-se, por três ou mais episódios de chiados e/ou sibilos agudos em um curto período, tornando-se, relevante a morbidade e mortalidade respiratória, sobretudo na possível associação de cada sexo. Objetiva-se identificar os fatores associados à sibilância recorrente entre os sexos e revisar o papel do gênero na patogênese da asma utilizando dados de estudos epidemiológicos e clínicos. Estudo transversal, utilizando os dados do questionário padronizado do Estudo Internacional sobre Sibilancias em Lactantes (EISL). O instrumento foi aplicado aos pais de crianças com idade entre 12 e 15 meses de vida no momento da imunização ou consulta de rotina em Belo Horizonte, Belém, Curitiba, Recife e São Paulo, na fase I do EISL realizado em 2005 e 2006. E uma revisão bibliográfica não sistemática da literatura de cunho exploratório sobre a temática. Foram envolvidos 9349 lactentes, sendo mil duzentos e sessenta e um (13,5%) meninos sibilantes recorrentes, e novecentos e sessenta e duas (10,3%) meninas, respectivamente ($p < 0,001$). Os fatores associados à sibilância recorrente no sexo masculino foram tabagismo materno durante a gravidez (OR = 1,41; IC 95% 1,08-1,81), > 10 episódios de resfriado (OR = 3,46; IC 95% 2,35-5,07), poluição intradomiciliar (OR = 1,33; IC 95% 1,12-1,59), mofo em casa (OR = 1,23; IC 95% 1,03-1,47), afrodescendentes (OR = 1,42; IC 95% 1,20-1,69), diagnóstico de pneumonia (OR = 1,40; IC 95% 1,13-1,74), episódios graves de sibilância no primeiro ano (OR = 1,56; IC 95% 1,29-1,89), tratamento com broncodilatadores (OR = 1,60; IC 95% 1,21-2,10), com corticosteróides orais (OR = 1,23; IC 95% 1,01-1,52). Os fatores associados a sibilância recorrente em meninas foram tabagismo passivo (OR = 1,24; IC 95% 1,01-1,51), pais com diagnóstico de asma (OR = 1,32; IC 95% 1,08-1,62), pais com rinite alérgica (OR = 1,26; IC 95% 1,04-1,53), frequência à creche (OR = 1,48; IC 95% 1,17-1,88), resfriados nos primeiros 6 meses de vida (OR = 2,19; IC 95% 1,69-2,82), diagnóstico pessoal de asma (OR = 1,84; IC 95% 1,39-2,44), atendimentos de emergência (OR = 1,78; IC 95% 1,44-2,21), sintomas noturnos (OR = 2,89; IC 95% 2,34-3,53) e imunização atualizada (OR = 0,62; IC 95% 0,41-0,96). Quanto a revisão de literatura evidenciou que os fatores como ambiente, genética, etnia, obesidade, sexo e fenótipos específicos podem ter implicações importantes nos sintomas e tratamento da asma. As diferenças relacionadas aos sexos na prevalência, fisiopatologia e morbidade da asma devem ser consideradas na avaliação e escolha do tratamento dos pacientes com asma. Conclui-se que existem diferenças nos fatores associados à sibilância recorrente entre os sexos. A identificação dessas diferenças pode ser útil para abordar e tratar a sibilância recorrente entre meninos e meninas.

Palavras-chave: Sons respiratórios. Fatores de risco. Lactente.

ABSTRACT

Recurrent wheezing in infants characterized by three or more episodes of wheezing or wheezing in a short period of time, reproducing, do not affect respiratory morbidity and mortality, especially in the intrinsic association with each sex. Objective identify associated factors for recurrent wheezing infants between the genders and to review the role of gender in the pathogenesis of asthma using data from epidemiological and clinical studies. Cross-sectional multicentric study using the standardized questionnaire from the Estudio Internacional sobre Sibilancias en Lactantes (EISL). The questionnaire was applied to parents of 9,345 infants aged 12 to 15 months at the time of immunization or routine visits. It is a non-systematic bibliographic review of the exploratory literature on the subject. One thousand two hundred and sixty-one (13.5%) males and nine hundred sixty-three (10.3%) females have had recurrent wheezing (≥ 3 episodes), respectively ($p < 0.001$). Associated factors for recurrent wheezing for male were maternal smoking during pregnancy (OR=1.41; IC 95% 1.08-1.81), >10 colds episodes (OR=3.46; IC 95% 2.35-5.07), indoor air pollution (OR=1.33; IC 95% 1.12-1.59), molds at home (OR=1.23; IC 95% 1.03-1.47), afrodescendants (OR=1.42; IC 95% 1.20-1.69), hospitalized for asthma (OR=1.41; IC; 1.11-1.78), severe episodes of wheezing in the first year (OR=1.56; IC 95% 1.29-1.89), treatment with bronchodilators (OR=1.60; IC 95% 1.22-2,1) treatment with oral corticosteroids (OR=1,23; IC 95% 1.00-1,52). Associated factors for recurrent wheezing for females were passive smoking (OR=1.24; IC 95% 1.01-1,51), parents diagnosed with asthma (OR=1.32; IC 95% 1,08-1,62), parents with allergic rhinitis (OR=1.26; IC 95% 1.04-1.53), daycare attendance (OR=1.48; IC 95% 1.17-1,88), colds in the first 6 months of life (OR=2.19; IC 95% 1.69-2.82), personal diagnosis of asthma (OR=1.84; IC 95% 1.39-2.44), emergency room visits (OR=1.78; IC 95% 1.44-2.21), nighttime symptoms (OR=2.89; IC 95% 2.34-3.53) and updated immunization record (OR=0.62; IC 95% 0.41-0.96). As for the literature review, it was shown that factors such as environment, genetics, ethnicity, obesity, sex and specific phenotypes can have important implications for asthma symptoms and treatment. Differences related to sex in the prevalence, pathophysiology and morbidity of asthma must be considered in the assessment and choice of treatment of patients with asthma. Conclusion there are differences in associated factors for recurrent wheezing between genders. Identification of these differences could be useful to approach and management of recurrent wheezing between boys and girls.

Keywords: Respiratory sounds. Risk factors. Infants.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FATORES ASSOCIADOS À SIBILÂNCIA RECORRENTE	52
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – EVIDÊNCIAS DOS FATORES ASSOCIADOS AO SEXO EM SIBILÂNCIA RECORRENTE	32
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, SIBILÂNCIA RECORRENTE E OCASIONAL.....	46
TABELA 3 – FATORES ASSOCIADOS À SIBILÂNCIA RECORRENTE EM MENINOS	47
TABELA 4 – FATORES ASSOCIADOS À SIBILÂNCIA RECORRENTE EM MENINAS.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ASBAI	- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
CE	- Ceará
CVF	- Capacidade Vital Forçada
DP	- Desvio padrão
EISL	- Estudio Internacional sobre Sibilancias en Lactantes
EpilInfo 7.2	- Software para a análise programas estatísticos
EUA	- Estados Unidos da América
EV	- Enterovírus
FeNO	- Fração de óxido nítrico exalado
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
IFN- γ	- Interferon-gama-citocina
IgE	- Imunoglobulina E
IL-13	- Interleucina-citocina 13
IL-14	- Interleucina-citocina 14
IMC	- Índice Massa Corpórea
ISAAC	- International Study of Asthma and Allergies in Childhood
Kg	- Quilogramas
MG	- Minas Gerais
OR	- Odds Ratio ajustada
PA	- Pará
PE	- Pernambuco
PR	- Paraná
QE-EISL	- Questionário do Estudio Internacional sobre Sibilancias en Lactantes
RS	- Rio Grande do Sul
RVH	- Rinovírus Humano
SBP	- Sociedade Brasileira de Pediatria
SP	- São Paulo
TCLE	- Termo de Consentimento Livre Esclarecidos
Th1	- T helper 1
Th2	- T helper 2
VEF1	- Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VSR	- Vírus sincicial respiratório

LISTA DE SÍMBOLOS

- % - Porcentagem absoluta
- (\pm) - Desvio-padrão
- (\bar{x}) - Média
- (t) - Teste de Student
- (χ^2) - Qui-quadrado
- \leq - Igual ou menor
- \geq - Igual ou maior
- I – Fase-Bloco primeira
- II – Fase-Bloco segunda
- III – Fase-Bloco terceira
- N - Distribuições absolutas
- p< - Valor de significância
- β_2 - Receptores beta-adrenérgicos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.2 OBJETIVOS	16
1.2.1 Objetivo geral	16
1.2.2 Objetivos específicos	16
2 NOTA	19
3 ARTIGOS	20
3.1 Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma.....	20
3.2 Fatores associados a sibilância recorrente em lactentes: há diferença entre os sexos?	41
3.3 Recurrent wheezing in infancy: is the tropic different?	59
4 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS – CARTA AO EDITOR	70

1 INTRODUÇÃO

A sibilância é caracterizada como uma manifestação frequente durante o primeiro ano de vida do lactente. Um dos maiores indicativos para outras patologias como a asma brônquica, descritas em consultas médicas e em serviços de urgência e emergência pediátrica, evidenciando uma elevada taxa de hospitalização (CHONG-NETO; ROSÁRIO, 2010; ASSIS, et al. 2014; MALLOL, et al. 2018).

Popularmente é conhecida como “chiado no peito” ou “apito no peito”. Os aspectos clínicos em relação ao quadro de sibilância caso persista, é definida como recorrente. São lactentes que se classificam em reincidentes manifestações os de 3 episódios contínuos de sibilância comumente no primeiro trimestre de vida do lactente ou ≥ 3 episódios anualmente (LIMA, et al. 2010; MEDEIROS, et al. 2011).

Segundo Beasley et al. 1998 e Mallol et al. 2000 em estudos direcionados a asma epidemiologicamente apresentado na década de 90, através do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) identificou lactentes sibilantes em amostras de crianças analisadas. A partir de então protocolos multicêntricos padronizados para determinar a prevalência da asma e outras patologias respiratória em crianças tem sido empregado para identificar os lactentes sibilantes recorrentes.

Hardjojo et al. 2015, em seu estudo fundamentado em uma coorte histórica, evidenciou que aproximadamente 40% das crianças investigadas apresentaram episódios de sibilos entre os três primeiros anos de vida, e os recorrentes nesta coorte, tornaram-se asmáticos na vida adulta. Dados de mortalidade na América Latina apontam que aproximadamente cem mil crianças vão a óbito em decorrência de infecções respiratórias durante o primeiro ano de vida, e um número considerável destes óbitos apresentaram antecedentes de episódios de sibilância ocasionais ou recorrentes (MALLOL; GARCIA-MARQUEZ, 2006; MORAES, et al. 2014).

De acordo com Mallol e Garcia-Marquez, 2006, com o propósito de investigar a prevalência e fatores de riscos associados à sibilância em lactentes, surgiu-se o *Estudio Internacional sobre Sibilancias en Lactantes* (EISL), realizado no primeiro ano de vida das crianças da América Latina, Espanha e Holanda. Essas investigações evidenciaram variações na prevalência e gravidade de sibilância, através dos centros participantes, entretanto os lactentes latino-americanos apresentaram gravidade maior com resultados fundamentais para o manejo clínico

(CHONG-NETO; ROSÁRIO, 2010; MORAES, et al. 2014; ASSIS, et al. 2014; HARDJOJO, et al. 2015; MALLOL, et al. 2018).

Os fatores associados aos sintomas da sibilância são evidenciados pela literatura. A existências de hábitos e condições maternas durante a gravidez, são observados, assim como lactentes de mães com diagnóstico de asma evidenciam maior risco. Mães que na gravidez fumaram darão origem a crianças com maior risco de sibilância e asma, e verificados nestes a existência dos níveis elevados de IgE e IL-13 e baixa elevação de IL-4 e IFN- γ sanguínea do cordão umbilical e consequentemente redução no calibre das vias aéreas e função pulmonar. Outro fator observado é a amamentação exclusiva como fator protetor para sibilância, entretanto essa hipótese ainda é controversa (GARCIA-MARCOS, et al. 2010; CHONG-NETO; ROSÁRIO, 2010; BESSA, et al. 2014; MARQUES; WENDT; WEHRMEISTER, 2019).

Os fatores específicos associados como o vírus respiratório, vírus sincicial, rinovírus, metapneumovírus, parainfluenza e influenza são fatores de risco para sibilância em pré-escolares. Em famílias de baixa renda, os diagnósticos de pneumonias foram associados com sibilância recorrente (DELA-BIANCA, et al. 2014; WANDALSEN, et al. 2015; MALLOL, et al. 2016; CHONG-NETO, et al. 2018).

A sibilância precocemente em lactente é maior conforme evidenciado em vários estudos ao sexo masculino, história familiar de asma (mãe, pai e irmãos), seis ou mais episódios de resfriado, assim como em crianças que iniciam nas creches, com animais domésticos (pássaros, coelhos, outros) presentes durante a gravidez, história pessoal de dermatite e mofo no domicílio são fatores de riscos para episódio de sibilância no primeiro ano de vida (CHONG-NETO, et al. 2007; MALLOL, et al. 2010; FERREIRA; WANDALSEN, 2014; PRESTES; MALLOL; SOLÉ, 2019).

Aos indivíduos que convivem com fumaça de tabaco/cigarro, com elevado contato de endotoxina e de alérgenos presente no ambiente, ácaros, baratas e de epitélios de animais também são fatores de riscos comuns. Para a imunização adequada aos lactentes a chance de desenvolver sibilância é menor em relação aos não imunizados (SOUSA, et al. 2016; CHONG-NETO, et al. 2018; ARANDA, et al. 2018).

Achados correlacionam o grau socioeconômico e cultural dos familiares, e broncopneumonia. O início dos resfriados após quatro meses de vida e a alta escolaridade da mãe, assim como o consumo de alimentos processados. Há fatores

de risco que são intrínsecos aos lactentes e outros que são extrínsecos e podem sofrer alterações (LIMA, et al. 2010; MEDEIROS, et al. 2011; PELLEGRINI-BELINCHÓN, et al. 2012; SIMÕES, et al. 2019).

Contudo, apesar de evidências sobre a prevalência e fatores de riscos, ainda há lacunas sobre aspectos específicos, dentre eles, a associação inerente a cada sexo. Sabe-se, que as características para ambos são diferentes, o sexo masculino tende a estar associado com incidência elevada e gravidade de sibilos como preditor a asma na infância, qual ocorrerá mudanças após puberdade. Diferentemente do sexo feminino associado a um fenótipo específico para asma grave, consequentemente na adolescência e quando adultas não atópicas (PRIETSCH, et al. 2006; WANDALSEN, et al. 2015; MALLOL, et al. 2016; CHONG-NETO, et al. 2018; ARANDA, et al. 2018).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Identificar os fatores associados a sibilância recorrente em cada sexo no primeiro ano de vida.

1.1.2 Objetivos específicos

Revisar o papel do gênero na patogênese da sibilância e asma utilizando dados de estudos epidemiológicos e clínicos.

2 NOTA: ESTA DISSERTAÇÃO SERÁ APRESENTADA EM UM FORMATO ALTERNATIVO AS NORMAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, E SERÃO ANEXADOS DOIS ARTIGOS SUBMETIDOS E UM ACEITO

3 ARTIGOS

3.1 Artigo submetido ao periódico Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia

Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma

Associated factors to sex for recurrent wheezing and asthma

Wellington Fernando da Silva Ferreira, Mestrando em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Paraná.

Débora Carla Chong-Silva, Professor Adjunto de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.

Juliana Mayumi Kamimura Murata, Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Paraná.

Cristine Secco Rosário, Doutoranda em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Paraná.

Giovanna Daneluz de Brito, Acadêmica de medicina, Universidade Federal do Paraná.

João Pedro Giacomet, Acadêmico de medicina, Universidade Federal do Paraná.

Nelson Augusto Rosário Filho, Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.

Herberto J. Chong-Neto, Professor Adjunto de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.

RESUMO

Nas últimas décadas, consolidou-se o conhecimento da heterogeneidade de fatores associados à asma. Sexo, condições ambientais, genética, etnia, obesidade, questões hormonais e imunológicas influenciam sintomas e resposta ao tratamento da asma. Objetiva-se compreender o papel do gênero na patogênese da sibilância e asma utilizando dados de estudos epidemiológicos e clínicos. Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica não sistemática da literatura, de cunho exploratório, com abordagem qualitativa e reflexiva. Associação entre asma e obesidade é observada em adultos e crianças e parece ser muito mais consistente no sexo feminino. As mulheres adultas também apresentam maior prevalência de asma em comparação aos homens e tem três vezes mais chances de hospitalização, o que é mantido até a menopausa. Mulheres são mais afetadas quando expostas ao tabagismo passivo e ativo e, nos meninos, a exposição intrauterina ao tabaco tem maior influência negativa no crescimento de vias aéreas. Homens e mulheres apresentam diferenças em relação ao envolvimento de pequenas vias aéreas. Os homens apresentaram mais aprisionamento aéreo induzido pela metacolina, enquanto as mulheres têm frações mais elevadas de óxido nítrico exalado. Mulheres apresentam maior diversidade de polimorfismos genéticos associados à asma. Quanto à resposta ao tratamento, homens respondem melhor funcionalmente, com aumento do VEF1, quando utilizam corticoides inalatórios. Meninos entre 2-9 anos respondem melhor aos antagonistas de leucotrienos, resposta que se inverte e passa a ser mais significativa em meninas entre 10-14 anos. O enfoque do manejo atual da sibilância recorrente e da asma devem levar em consideração aspectos individuais específicos, que variam entre homens e mulheres, e que impactam no tratamento e prognóstico da doença.

Palavras-chaves: asma, sibilância, exposição tabagismo, polimorfismo genético.

ABSTRACT

In recent decades, knowledge of the heterogeneity of asthma associated factors has been consolidated. Sex, environmental conditions, genetics, race, obesity, hormonal and immunological factors influence symptoms and response to the treatment of recurrent wheezing and asthma. The association between asthma and obesity is seen in adults and children and appears to be much more consistent in women. Adult women also have a higher prevalence of asthma compared to men and are three times more likely to be hospitalized, this behavior maintained until menopause. Women are more affected when exposed to passive and active smoking and in boys, intrauterine tobacco exposure has a greater negative influence on airway growth. Men and women differ in terms of involvement of small airways. Males present more methacholine-induced air trapping, while women had higher values of exhaled nitric oxide. Women have a greater diversity of genetic polymorphisms associated with asthma. As for the response to treatment, men respond better functionally, with an increase in FEV₁, when using inhaled corticosteroids. Boys aged 2-9 years respond better to leukotriene antagonists, a response that is reversed and becomes more significant in girls aged 10-14 years. The current approach to recurrent wheezing and asthma must take into account specific aspects, which vary between men and women and impact the treatment and prognosis of the disease.

Key-words: asthma, recurrent wheezing, tobacco exposure, genetic polymorphism.

Introdução

A asma é uma doença crônica caracterizada por inflamação das vias aéreas, que afeta adultos e crianças, com crescente prevalência em todo o mundo, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas⁽¹⁾. Existem muitos fenótipos de asma, variando entre asma leve com início na infância até asma grave com início tardio. Tem etiologia complexa e multifatorial, decorrente da interação de fatores genéticos e ambientais e por isso é importante a compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos.

A disparidade entre os sexos está bem estabelecida na asma, e muda ao longo da vida. Na infância, a prevalência é maior nos meninos quando comparada às meninas e eles apresentam risco quase duas vezes maior de desenvolver a doença. Já na vida adulta, a prevalência é maior nas mulheres, principalmente asma não-atópica, e nos idosos, a diferença entre os sexos reduz⁽²⁾.

Diversos fatores de risco para asma relacionados aos sexos já foram descritos. Entretanto, até o momento, poucos estudos apresentaram relações de causalidade bem estabelecidas. Neste artigo de revisão, revisaremos o papel do gênero na patogênese da asma utilizando dados de estudos epidemiológicos e clínicos.

Fatores relacionados à obesidade

Observamos um aumento da prevalência de asma e obesidade nas últimas décadas. Ambas são condições que resultam em interações entre características genéticas e ambientais. Esses aumentos da prevalência parecem ter ocorrido concomitantemente, o que sugere a possibilidade de ter alguma relação causal. Resultados de diversos estudos indicam relação entre o excesso de peso e a probabilidade de ter asma. Essa associação parece ser muito mais forte nas mulheres que nos homens⁽³⁾. Acredita-se que a rinite alérgica em adolescentes obesas possa ser um fator de risco para sibilância⁽⁴⁾.

Associação entre asma e obesidade é observada em adultos e crianças. Na maioria dos estudos houve associação apenas no sexo feminino. Castro-Rodrigues e cols., encontraram que meninas de 6-11 anos acima do peso tinham maior

probabilidade de desenvolver asma entre 11-13 anos⁽³⁾. Da mesma forma, Gold e cols., relataram que IMC basal mais alto e aumento de IMC estavam associados ao desenvolvimento de asma em meninas de 6-15 anos⁽⁵⁾. Camargo e cols., mostraram que mulheres que ganharam peso após 18 anos apresentavam risco significativamente maior de desenvolver asma durante um período de 4 anos⁽⁶⁾.

A alta prevalência no sexo feminino sugeriu a possibilidade de que os hormônios femininos possam, de alguma forma, estar envolvidos na via causal da relação entre asma e obesidade⁽³⁾.

Pesquisa realizada com dados objetivos pela *European Community Respiratory Health Survey* encontrou associação entre IMC e responsividade brônquica à metacolina em homens, sem associação nas mulheres⁽⁷⁾. Schachter e cols., apesar de encontrar mais sibilância e dispneia entre obesos, não encontrou associação com atopia, hiperresponsividade brônquica e obstrução de vias aéreas⁽⁸⁾. Esses dados sugerem que o diagnóstico de asma em obesos não se deve a asma típica, que está associada a hiperresponsividade a metacolina.

As evidências sugerem que a obesidade e a asma estão fisiologicamente ligadas por uma resposta inflamatória crônica. O aumento do custo por hospitalizações mais frequentes e a redução da qualidade de vida levam à necessidade de lidar com a obesidade durante o manejo da asma, por isso estratégias de perda de peso na atenção primária é um componente importante no gerenciamento da asma.

Fatores ambientais

A maior ocorrência de asma nas últimas décadas acompanhou as intensificações dos processos de industrialização e de urbanização em todo o mundo. Exposições ambientais influenciam a incidência de asma, e a associação mais consistente é a exposição ao tabaco. Poluentes do ar, como o ozônio e materiais particulados diminuem a função pulmonar, desencadeiam exacerbações e aumentam taxas de hospitalização por asma⁽⁹⁾.

Um estudo transversal de 5000 crianças em idade escolar norte-americanas não mostrou diferença entre os sexos com relação ao efeito da exposição ao tabaco, no desenvolvimento da asma e piora da função pulmonar⁽¹⁰⁾.

Por outro lado, a exposição intrauterina ao tabaco resulta em maiores déficits no sexo masculino de 7 a 19 anos na capacidade vital forçada (CVF), fluxo expiratório máximo e relação VEF1/CVF. Outro estudo longitudinal com 9000 crianças de 7 a 14 anos, encontrou que o tabagismo materno estava associado a taxas mais altas de asma em meninos. Isso sugere que o impacto do tabagismo intrauterino pode ser maior entre os meninos em termos de crescimento de vias aéreas. Estudo italiano com 172 crianças, mostrou que meninos com pais tabagistas apresentaram maior hiperresponsividade brônquica⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Em relação ao tabagismo passivo, autores sugerem que meninas tem maior responsividade à fumaça do cigarro e são mais suscetíveis aos efeitos da exposição ao tabaco do que os meninos. O tabagismo passivo aumentou em 3 vezes o risco de crises de asma entre as meninas, bem como o risco de perda de função pulmonar futura. Essas descobertas sugeriram que as meninas, antes de entrar na puberdade, parecem ser mais suscetíveis ao fumo passivo do que os meninos^(13,14).

Já em relação ao hábito de fumar, dados mostram que está associado a maior prevalência de asma e perda de função pulmonar em mulheres, e parece ter relação mais forte entre mulheres mais jovens^(15,16).

O efeito da poluição do ar na asma, entretanto, não encontrou diferença significativa no desenvolvimento de asma entre os gêneros⁽¹⁷⁾.

Do ponto de vista da saúde pública, são vitais estratégias de prevenção e cessação do tabagismo destinadas a pais, mulheres em idade fértil e crianças. Os esforços de controle do tabaco que promovem a manutenção de um estilo de vida livre de fumo entre crianças de todas as idades devem continuar a ser implementados e melhorados.

Fatores hormonais

Na vida adulta, a prevalência de asma aumenta em mulheres em comparação aos homens (9,6 vs. 6,3%, respectivamente), e tem três vezes mais chances de hospitalização pela asma. Esse aumento da prevalência em comparação aos homens é mantido até a menopausa, que coincide com alterações nos hormônios sexuais, o que sugere que os hormônios modulam as vias associadas a patogênese da asma⁽²⁾.

Os receptores de estrogênio são encontrados em diversas células imunológicas, e o estrogênio influencia respostas imunológicas direcionadas ao desenvolvimento de alergia. A sensibilização alérgica é favorecida pelo estrogênio endógeno e exógeno. Já a testosterona tem efeito imunossupressor e parece proteger contra a asma⁽¹⁸⁾.

Estudos mostram que 30-40% das mulheres relatam piora dos sintomas de asma no período perimenstrual, principalmente no período pré-ovulatório. Exatamente como o ciclo menstrual interage na fisiopatologia da asma é desconhecida, porém parecem claros os benefícios do estrogênio. Alguns estudos com mulheres na pré-menopausa, a administração do estradiol reduziu os sintomas e hiper-reatividade da asma⁽¹⁸⁾. E o uso de contraceptivos hormonais orais foi associado a menor risco de asma atual e tem efeito benéfico na asma pré-menstrual⁽²⁰⁾.

Em relação ao período gestacional, a asma é a doença pulmonar mais comum encontrada durante a gravidez, afetando aproximadamente 4-8% de todas as gestações. Já foi dito que um terço das mulheres experimentará declínio do controle da asma durante a gravidez, um terço não apresentará alteração e um terço melhora dos sintomas. A gravidade da asma parece ser a característica mais importante para avaliar qual será essa evolução, mulheres com fenótipo mais graves tem maior probabilidade de piorar durante a gestação⁽²⁾.

O estudo CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) acompanhou longitudinalmente escore de sintomas de asma e progressão da puberdade (utilizando estágios de Tanner) em meninos e meninas de 4 a 17 anos. Aproximadamente aos 10 anos, quando a pontuação de Tanner começa aumentar nas meninas, a média de sintomas de asma também aumenta (e diminui nos meninos). Os sintomas de asma continuaram a aumentar nas meninas à medida que os estágios de Tanner aumentaram⁽²¹⁾.

As diferenças entre os sexos e o envelhecimento têm um impacto significativo na prevalência e gravidade da asma. O conhecimento dessas disparidades deve melhorar a capacidade dos profissionais de saúde de oferecer atendimento e educação de qualidade para pacientes com asma. Evidências sugerem que os hormônios sexuais e de gênero e sua genética subjacente têm um impacto na incidência e gravidade da asma ao longo da vida. É necessário estabelecer os

mecanismos biológicos através dos quais o gênero e os hormônios influenciam a asma ao longo da vida^(20,21).

Fatores relacionados a resposta ao tratamento

A asma é frequentemente subdiagnosticada nas mulheres, ao invés de receber corticoide inalatório, recebem psicofármacos mais frequentemente que homens, e desta forma, procuram mais os serviços de emergência, e são mais hospitalizadas por asma, e o tempo de internamento mais longo comparado aos homens. Apesar disso, homens aderem menos ao tratamento que às mulheres⁽¹⁸⁾.

Em relação aos corticoides inalatórios, há indicação de que o aumento de VEF1 é significativamente maior nos homens em relação as mulheres. Já em relação aos antagonistas de leucotrienos, foi demonstrado que os sintomas de asma melhoram significativamente em meninos de 2-9 anos, mas não em meninas da mesma faixa etária. Na idade de 10-14 anos, as meninas apresentam uma melhor resposta comparado aos meninos^(18,22).

A asma específica nas mulheres, incluindo a asma perimenstrual, pode exigir terapia apropriada, como contraceptivos. Considerando que a asma e outras doenças alérgicas, bem como reações adversas a medicamentos são mais comuns em mulheres, é possível que dihidroepiandrosterona (DHEA), um andrógeno com menos efeitos colaterais e virilizante, pode ser usado como uma opção terapêutica^(23,24).

Outro fator que influencia no tratamento, é a percepção da obstrução do fluxo aéreo. Mulheres reclamam menos e por mais sintomas e mais limitações de atividade e pior qualidade de vida relacionadas a saúde⁽²⁵⁾.

Atualmente, muitos medicamentos estão disponíveis na terapia da asma, mas as doses não diferem entre homens e mulheres, de acordo com as diretrizes atuais.

Fatores relacionados a atopia

A atopia pode ser detectada por IgE sérica específica ou por reatividade em testes cutâneos a alérgenos ambientais, e é frequentemente associada a asma. Nos últimos 20 anos houve um aumento na prevalência de atopia em vários países⁽⁹⁾.

O sexo masculino está associado a concentrações mais elevadas de IgE aos 6 meses que persistem até 2-4 anos. Os meninos têm maior chance de asma e atopia, com relação masculino/feminino de 1,5:1^(26,27). Sears e cols., demonstraram que a prevalência de 4 ou mais resultados positivos nos testes cutâneos (de um painel de 11 alérgenos) foi duas vezes maior em meninos do que em meninas⁽²⁸⁾. Em adolescentes, observou-se que meninos tem maior positividade aos testes cutâneos para aeroalérgenos do que as meninas, sendo a polissensibilização mais frequente no sexo masculino e a monossensibilização no feminino⁽²⁹⁾.

Em adultos, houve predomínio masculino na sensibilização a ácaros, mais pronunciado para *D. farinae* do que *D. pteronyssinus*. Em crianças, há predominância masculina apenas para *D. pteronyssinus*⁽³⁰⁾.

A asma não alérgica parece ser mais prevalente em mulheres em todos os anos reprodutivos, enquanto nenhuma diferença de gênero foi observada para a asma alérgica⁽³¹⁾.

A exposição a alérgenos ambientais foi avaliada em diversos estudos nas últimas décadas, e parece provável que o nível de exposição afeta no risco de desenvolver anticorpos IgE contra esses alérgenos. Entretanto, há evidências que a exposição a ácaros da poeira doméstica no início da vida provavelmente não é um fator de risco importante para o aparecimento de asma. A exposição a alérgenos pode, no entanto, contribuir para a persistência de sintomas em crianças com asma alérgica⁽²⁸⁾.

Fatores anatômicos

A estrutura dos pulmões é um determinante de sua função ventilatória, e dados de estudos *post-mortem* relatam que os pulmões femininos são menores e mais leves que os pulmões masculinos. Particularmente, os volumes pulmonares femininos parecem estar relacionados a um número total menor de alvéolos. Embora os pulmões de mulheres e meninas sejam menores que homens e meninos da mesma altura, eles exibem taxas de fluxo expiratório forçado mais altas e VEF1/CVF maior em meninas e mulheres⁽³²⁾.

Ao nascimento os pulmões das meninas são, em média, menores que os dos meninos e podem ter menos bronquíolos respiratórios, no entanto a maturação parece ser mais avançada no sexo feminino do que no feto masculino desde 16 a 26

semanas, e com cerca de 26 a 36 semanas em termos de perfis fosfolipídicos refletindo sua produção de surfactante. Apesar de menor tamanho, os pulmões de neonatos femininos correm menos risco de desenvolver taquipnéia transitória do recém-nascido e síndrome do desconforto respiratório; e são mais responsivos aos aceleradores hormonais da produção de surfactante⁽³³⁾.

Em estudo realizado por Cohen e cols., com objetivo de avaliar diferenças das pequenas vias aéreas em asmáticos, demonstrou-se diferenças entre homens e mulheres em relação ao envolvimento de pequenas vias aéreas. Os homens apresentaram mais aprisionamento aéreo induzido pela metacolina, enquanto as mulheres têm frações mais elevadas de óxido nítrico exalado (FeNO). E assim como Hashimoto e cols., encontraram maior aprisionamento aéreo pulmonar em homens^(34,35).

Fatores genéticos

A asma é uma doença heterogênea complexa, poligênica, e os genes interagem com fatores ambientais para induzir a asma em um indivíduo.

Vários marcadores no cromossomo 17q21 foram associados a asma de início na infância. Moffatt e cols., conduziram uma análise do início tardio e da asma ocupacional e relataram associação entre asma e polimorfismos de nucleotídeo único nos cromossomos 2, 6, 9, 15 e 22, sugerindo um papel comunicativo de estímulo originado do epitélio ao sistema imunológico adaptativo e ativação da inflamação das vias aéreas⁽³⁶⁾.

Alguns estudos demonstraram vários polimorfismos genéticos associados a mulheres e não a homens. Foi relatada uma associação entre o genótipo do receptor citotóxico T4 (CTLA-4) e a concentração de IgE no sangue do cordão umbilical em meninas de uma população de 644 recém-nascidos chineses. Em estudo com população adulta, Yang e cols. também encontraram uma associação entre o genótipo CTLA-4 (+49 A/G) e a concentração sérica de IgE, novamente apenas em mulheres. O CTLA-4 está envolvido no desenvolvimento de atopia e asma por uma via coestimulatória que regula a ativação das células T e a subsequente produção de IgE. O polimorfismo CTLA-4 (+49 A/G) altera a ativação de células T humanas^(37,38).

Outro exemplo de diferença de sexo em associações genéticas é a associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no endoperóxido prostaglandina H sintase da ciclooxigenase-2 (COX-2) (-165 G/C), um mediador da inflamação brônquica, principalmente no sexo feminino. Os COX-2-165 homozigotos CC foram super-representados em pacientes do sexo feminino, mas não no masculino, com asma (odds ratio = 3,08 [IC 95%, 1,35-6,63]; P = 0,01). Um efeito funcional desse polimorfismo foi confirmado pela produção de prostaglandina por monócitos do sangue periférico in vitro, relacionada ao genótipo do paciente⁽³⁹⁾.

Outro estudo envolvendo os genes de *toll-like receptors 4* (TLR4) e IL-4, mostrou predisposição em mulheres de baixa substância responsiva à endotoxina do TLR4 e o alelo de alta produção de IgE da IL-4. O TLR4 desempenha um papel na resposta imunológica inata a bactérias gram-negativas, de acordo com a hipótese da higiene, a exposição precoce a altos níveis de endotoxina protege contra o desenvolvimento de asma. IL-4 é uma citocina Th2 envolvida na indução da hiper-responsividade das vias aéreas e na síntese de IgE⁽²⁴⁾.

Os estudos genéticos são essenciais para descobrir as causas da doença e permitir a aplicação de terapias específicas. Com o desenvolvimento da genética molecular, os estudos de genes candidatos oferecem uma visão dos diferentes tipos de estudos do ponto de vista genômico.

Fatores imunológicos

Os linfócitos CD4 +, as células T reguladoras e os linfócitos B desempenham papéis importantes na inflamação alérgica da asma. Suas interações resultam em concentrações aumentadas de citocinas Th2 IL-4, IL-5 e IL-13, subsequentemente aumentam a concentração de IgE, influxo de eosinófilos no tecido pulmonar e desenvolvimento de hiper-responsividade brônquica^(40,41).

Foi demonstrado que o estrogênio promove a produção de IFN- γ por células T natural *killer*, que se mostraram necessárias para o desenvolvimento de asma alérgica. Altos números de células NKT são mais comuns em mulheres do que em homens, e juntamente com a maior produção de IFN- γ induzida por estrogênio observada em mulheres, isso pode contribuir para diferenças de gênero na asma^(40,42).

Em modelo murino, IL-13, IL-10, TGF- β e PDGF em lavado broncoalveolar aumentaram significativamente em fêmeas em comparação a camundongos machos, após sensibilização com ovoalbumina, além disso, as fêmeas foram mais suscetíveis ao remodelamento das vias aéreas. Outro estudo em camundongos, verificou-se que a administração in vivo de estrogênio em concentrações semelhantes à gravidez ampliava o pool de Tregs e aumentava sua função supressora, provavelmente desenvolvendo a tolerância fetal⁽⁴¹⁾.

Entretanto, outro estudo não detectou nenhuma alteração nas funções supressoras de Tregs com tratamento com estrogênio, embora também observando-se proliferação aumentada de Tregs⁽⁴²⁾. Esses estudos sugerem que as concentrações de estrogênio na gravidez podem ser capazes de reduzir a inflamação das vias aéreas alérgicas, aumentando o número de Tregs.

Tabela 1: Evidências dos fatores associados ao sexo em sibilância recorrente e/ou asma.

Autores	Ano	Tipo de estudo	País	Resultados
<i>Castro-Rodríguez JA e cols.</i>	2001	Coorte	EUA	Meninas que se tornaram obesas entre 6-11 anos tinham 7 vezes mais chance de asma com 11 e 13 anos.
<i>Gold DR e cols.</i>	2003	Coorte	EUA	Risco de 1,5 vezes mais chance de asma e 2,2 vezes mais chance de asma persistente em meninas com maior taxa anual de aumento de IMC.
<i>Camargo CA e cols.</i>	1999	Coorte	EUA	Mulheres que ganharam peso após os 18 anos apresentaram risco aumentado de desenvolver asma durante os quatro anos seguintes.
<i>Chinn S e cols.</i>	2002	Coorte	Europa	Associação entre IMC e responsividade brônquica à metacolina em homens, sem associação com mulheres.
<i>Schachter LM</i>	2001	Metanálise	Austrália	Mais sibilância e dispneia entre obesos.
<i>Gold DR e cols.</i>	1993	Coorte	EUA	OR de sibilância persistente de 1,34 (1,07-1,69) para crianças fumantes. OR de 1,35 (1,13-1,60) para crianças com mães tabagistas.
<i>Almqvist C e cols.</i>	2007	Metanálise	Diversos	Meninos com pais que fumaram maior reatividade brônquica (OR = 4,3, p = 0,009) que crianças cujos pais não fumaram.
<i>Strong C e cols.</i>	2014	Coorte	China	Tabagismo doméstico previa ataques de asma para meninas (OR 3,11, IC 95%), mas não para

				meninos.
<i>Brunst KJ e cols.</i>	2012	Coorte	EUA	Associação entre cotinina e FEF25-75% entre as meninas, com dois ou mais SPTs positivos aos 2 anos, mostrou os maiores déficits em FEF25-75% para meninas.
<i>Chen Y e cols.</i>	1999	Coorte	Canadá	Mulheres fumantes aumento de 1,7 vezes na prevalência de asma que nas mulheres não fumantes, com maior efeito em crianças do sexo feminino e adultos jovens.
<i>Glad JA e cols.</i>	2012	Coorte	EUA	Nenhum aumento significativo no risco de visitas ao pronto-socorro para ozônio e PM2,5 em homens ou mulheres analisados separadamente.
<i>Brenner BE e cols.</i>	2005	Coorte	EUA	Data de início dos sintomas, 28% eram pré-ovulatórios, 25% eram periovulatórios, 21% eram pós-ovulatórios e 27% eram perimenstruais.
<i>Fu L e cols.</i>	2014	Coorte	EUA	Fase 1 (5 e 6 anos) - maior gravidade nos meninos; Fase 2 (idades de 7 a 9 anos) - nenhuma diferença de sexo na gravidade; e Fase 3 (10 a 17 anos) - maior gravidade nas meninas.
<i>Johnston NW e cols.</i>	2007	Caso controle	Canadá	Meninos de 2 a 5 anos mostraram maior benefício com montelucaste, enquanto entre meninas o efeito do tratamento foi mais evidente em crianças de

				10 a 14 anos
<i>Paus-Jenssen ES e Cockcroft DW</i>	2003	Coorte	Canadá	A atopia foi observada razão homem/mulher de 1,5: 1 (p=0,001).
<i>Sears MR e cols.</i>	1993	Coorte	Nova Zelândia	A proporção de meninos de 13 anos com asma foi 1-6 vezes maior e de asma já diagnosticada 1-4 vezes maior do que em meninas.
<i>Goldhahn K e cols.</i>	2009	Revisão literatura	Europa	A prevalência de sensibilização ao <i>D. pteronyssinus</i> foi significativamente maior em meninos versus meninas (razão homem/mulher: 1,39) e em homens vs mulheres (razão homem/mulher, 1,40).
<i>Leynaert B e cols.</i>	2012	Coorte	Europa	Maior incidência de asma em mulheres do que em homens (HR 1,94; IC 95% 1,40 a 2,68). Mais de 60% das mulheres e 30% dos homens com asma de início recente não eram atópicos. Incidência de asma não alérgica foi maior em mulheres do que em homens ao longo de todos os anos reprodutivos (HR 3,51; IC 95% 2,21 a 5,58), nenhuma diferença de gênero foi observada na incidência de asma alérgica.
<i>Cohen J e cols.</i>	2007	Ensaio clínico randomizado	Holanda	Aumento de atenuação induzidas pela metacolina na TC em homens e mais sinais de aprisionamento aéreo.

<i>Hashimoto M.</i>	2006	Coorte	Japão	A porcentagem média de área de retenção de ar foi estatisticamente maior nos homens ($9,8 \pm 9,2\%$) do que nas mulheres ($4,9 \pm 5,2\%$).
<i>Chang JC e cols.</i>	2004	Coorte	Taiwan	A associação do alelo CTLA-4 (+49) A com níveis elevados de IgE foi encontrada apenas em mulheres.
<i>Yang KD e cols.</i>	2004	Coorte	Taiwan	Mulheres com o genótipo A/A na posição CTLA-4 (+49) apresentaram níveis totais de IgE mais altos. Homens com diferentes genótipos na posição CTLA-4 (+49) não apresentaram diferença nos níveis totais de IgE.
<i>Szczeklik W e cols.</i>	2004	Coorte	Polônia	Em mulheres asmáticas, mas não em homens, os homozigotos G ₇₆₅ C foram super representados em comparação com os controles.
<i>Ådjers K e cols.</i>	2005	Caso-controle	Finlândia	Mulheres com genótipo AG ou GG do TLR4 e do alelo T (genótipo CT ou TT) de IL4 tiveram um risco maior de asma.
<i>Takeda M e cols.</i>	2012	Ensaio clínico	Japão	Em camundongos fêmeas, eosinófilos, linfócitos, citocinas Th2 e fatores de crescimento no líquido de lavagem broncoalveolar foram aumentados em comparação com camundongos machos.
<i>Prieto GA, Rosenstein Y</i>	2006	Ensaio clínico	México	Doses fisiológicas de estradiol encontradas durante a gravidez, combinadas com a de CD3/CD28,

				promoveram a proliferação de células Treg sem alterar seu fenótipo supressor.
--	--	--	--	---

Fonte: Elaborado pelos autores.

Conclusão

Fatores como ambiente, genética, etnia, obesidade, sexo e fenótipos específicos podem ter implicações importantes nos sintomas e tratamento da asma. As diferenças relacionadas ao sexo na prevalência, fisiopatologia e morbidade da asma devem ser consideradas na avaliação e escolha do tratamento dos pacientes com asma. Mais estudos são necessários a fim de esclarecer as associações, que podem ser úteis para predição de riscos, diagnóstico, tratamento farmacológico e medidas ambientais específicas para cada sexo, pois nenhuma abordagem específica foi proposta para o manejo da sibilância recorrente e/ou asma entre homens e mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83(7):548–54.
2. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 ;17(3):19.
3. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1344–9.
4. Kalm-Stephens P, Nordvall L, Janson C, Neuman A, Malinovsky A, Alving K. Different baseline characteristics are associated with incident wheeze in female and male adolescents. *Acta Paediatr.* 2020 Mar 18. doi: 10.1111/apa.15263 [epub ahead of print].
5. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-Mass Index as a Predictor of Incident Asthma in a Prospective Cohort of Children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(6):514–21.
6. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2582–8.
7. Chinn S, Jarvis D, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey. Thorax.* 2002;57(12):1028–33.
8. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax.* 2001;56(1):4–8.
9. Kuschner WG. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1073.
10. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al cols.. Effects of maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):457–63.
11. Gold DR, Rotnitzky A, Damokosh AI, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG, et al cols.. Race and Gender Differences in Respiratory Illness Prevalence and Their Relationship to Environmental Exposures in Children 7 to 14 Years of Age. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(1):10–8. Available from:

- <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/148.1.10>
12. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA 2 LEN review. *Allergy*. 2008;63(1):47-57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x
 13. Strong C, Chang LY. Family socioeconomic status, household tobacco smoke, and asthma attack among children below 12 years of age: Gender differences. *J Child Heal Care*. 2014;18(4):388–98.
 14. Brunst KJ, Ryan PH, Lockey JE, Bernstein DI, McKay RT, Khurana Hershey GK, et al cols.. Unraveling the relationship between aeroallergen sensitization, gender, second-hand smoke exposure, and impaired lung function. *Pediatr Allergy Immunol* . 2012;23(5):479–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3038.2012.01292.x>
 15. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol*. 1999;150(3):255–62.
 16. McCallister JW, Mastrorarde JG. Sex differences in asthma. *J Asthma*. 2008;45(10):853–61.
 17. Glad JA, Brink LL, Talbott EO, Lee PC, Xu X, Saul M, et al cols.. The relationship of ambient ozone and PM2.5 levels and asthma emergency department visits: Possible influence of gender and ethnicity. *Arch Environ Occup Heal*. 2012;67(2):103–8.
 18. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma - Secondary publication and update. *World Allergy Organ J* 2017;10(1):46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-017-0177-9>
 19. Brenner BE, Holmes TM, Mazal B, Camargo CA. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. *Thorax*. 2005;60(10):806–9.
 20. Zein JG, Denson JL, Wechsler ME. Asthma over the Adult Life Course: Gender and Hormonal Influences. *Clin Chest Med* . 2019;40(1):149–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.009>
 21. Fu L, Freishtat RJ, Gordish-Dressman H, Teach SJ, Resca L, Hoffman EP, et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(6):898–907.
 22. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al.

- Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: A randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics*. 2007;120(3).
23. Choi IS. Gender-specific asthma treatment. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):74–80.
 24. Ådjers K, Karjalainen J, Pessi T, Eklund C, Hurme M. Epistatic Effect of TLR4 and IL4 Genes on the Risk of Asthma in Females. *Int Arch Allergy Immunol [Internet]*. 2005;138(3):251–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/88726>
 25. Colombo D, Zagani E, Ferri F, Canonica GW, Astarita C, Balbo P, et al. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: A post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® in the Management of Asthma) study. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2019;15(1):1–10.
 26. Postma DS. Gender Differences in Asthma Development and Progression. *Gend Med*. 2007;4(SUPPL. 2):133–46.
 27. PausJenssen ES, Cockcroft DW. Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]*. 2003;91(1):34–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62055-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62055-8)
 28. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(11):941–8.
 29. Rosario CS. Fatores associados à conjuntivite alérgica em adolescentes de Curitiba, Paraná. [Dissertação] 2018. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2018. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/65989>
 30. Goldhahn K, Bockelbrink A, Nocon M, Almqvist C, DunnGalvin A, Willich SN, et al. Sex-specific differences in allergic sensitization to house dust mites: A meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]*. 2009;102(6):487–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60122-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60122-6)
 31. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: A population-based cohort. *Thorax*. 2012;67(7):625–31.
 32. Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax [Internet]*. 1982 Aug

- 1;37(8):564– Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916312179>
33. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999;54(12):1119–38.
 34. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NHT, Oudkerk M, Postma DS. Physiology of the small airways: A gender difference? *Respir Med*. 2008;102(9):1264–71.
 35. Hashimoto M, Tate E, Watarai J, Sasaki M. Air trapping on computed tomography images of healthy individuals: effects of respiration and body mass index. *Clin Radiol*. 2006;61(10):883–7.
 36. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res [Internet]*. 2017;119:384–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.017>
 37. Chang JC, Liu CA, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Huang EY, et al. Gender-limited association of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) polymorphism with cord blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):506–12.
 38. Yang KD, Liu CA, Chang JC, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, et al. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(1):32–7.
 39. Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G -765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):248–53.
 40. Sandberg JK, Ljunggren HG. Development and function of CD1d-restricted NKT cells: Influence of sphingolipids, SAP and sex. *Trends Immunol*. 2005;26(7):347–9.
 41. Takeda M, Tanabe M, Ito W, Ueki S, Konno Y, Chihara M, et al. Gender difference in allergic airway remodelling and immunoglobulin production in mouse model of asthma. *Respirology*. 2013;18(5):797–806.
 42. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology*. 2006;118(1):58–65.

3.2 Artigo submetido ao periódico *Jornal de Pediatria*

Fatores associados a sibilância recorrente em lactentes: há diferença entre os sexos?

Associated factors with recurrent wheezing in infants: is there difference between the sexes?

Wellington Fernando da Silva Ferreira, Mestrando em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Paraná.

Denise Siqueira de Carvalho, Professora Titular de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Paraná.

Gustavo Falbo Wandalsen, Professor Associado I de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo.

Dirceu Solé, Professor Livre-docente de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo.

Emanuel Sávio Cavalcante Sarinho, Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal de Pernambuco.

Décio Medeiros, Professor Adjunto de Pediatria, Universidade Federal de Pernambuco.

Elaine Xavier Prestes, Professora Adjunto de Pediatria, Universidade Estadual do Pará.

Paulo Augusto Moreira Camargos, Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais.

Karin Regina Luhm, Professora Adjunto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Paraná.

Luis Garcia-Marcos, Unidade de Alergia e Respiratória Pediátrica, Virgen de la Arrixaca Hospital Universitário de Crianças, Universidade de Murcia, Espanha.

Javier MalloI, Departamento de Medicina Respiratória, Hospital El Pino, Universidade de Santiago de Chile (USACH), Chile.

Nelson Augusto Rosário Filho, Professor Titular de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.

Herberto J. Chong-Neto, Professor Adjunto IV de Pediatria, Universidade Federal do Paraná.

Resumo

Objetivo: Identificar os fatores associados a sibilância recorrente entre os sexos.

Métodos: Estudo transversal, utilizando os dados do questionário padronizado do *Estudio Internacional sobre Sibilancias en Lactantes* (EISL). O instrumento foi aplicado aos pais de crianças com idade entre 12 e 15 meses de vida no momento da imunização ou consulta de rotina em Belo Horizonte, Belém, Curitiba, Recife e São Paulo, na fase I do EISL realizado em 2005 e 2006.

Resultados: Foram envolvidos 9349 lactentes, sendo mil duzentos e sessenta e um (13,5%) meninos sibilantes recorrentes, e novecentos e sessenta e duas (10,3%) meninas, respectivamente ($p < 0,001$). Os fatores associados à sibilância recorrente no sexo masculino foram tabagismo materno durante a gravidez (OR = 1,41; IC 95% 1,08-1,81), > 10 episódios de resfriado (OR = 3,46; IC 95% 2,35-5,07), poluição intradomiciliar (OR = 1,33; IC 95% 1,12-1,59), mofo em casa (OR = 1,23; IC 95% 1,03-1,47), afrodescendentes (OR = 1,42; IC 95% 1,20-1,68), diagnóstico de pneumonia (OR = 1,40; IC 95% 1,13-1,74), episódios graves de sibilância no primeiro ano (OR = 1,56; IC 95% 1,29-1,89), tratamento com broncodilatadores (OR = 1,60; IC 95% 1,21-2,10), com corticosteróides orais (OR = 1,23; IC 95% 1,00-1,52). Os fatores associados a sibilância recorrente em meninas foram tabagismo passivo (OR = 1,24; IC 95% 1,01-1,51), pais com diagnóstico de asma (OR = 1,32; IC 95% 1,08-1,62), pais com rinite alérgica (OR = 1,26; IC 95% 1,04-1,53), frequência a creche (OR = 1,48; IC 95% 1,17-1,88), resfriados nos primeiros 6 meses de vida (OR = 2,19; IC 95% 1,69-2,82), diagnóstico pessoal de asma (OR = 1,84; IC 95% 1,39-2,44), atendimentos de emergência (OR = 1,78; IC 95% 1,44-2,21), sintomas noturnos (OR = 2,89; IC 95% 2,34-3,53) e imunização atualizada (OR = 0,62; IC 95% 0,41-0,96).

Conclusões: Existem diferenças nos fatores associados a sibilância recorrente entre os sexos. A identificação dessas diferenças pode ser útil para abordar e tratar a sibilância recorrente entre meninos e meninas.

Palavras-Chave: Sibilância; Fatores de risco; Lactente; Sexo.

Abstract

Objective: Identify associated factors for recurrent wheezing infants between the genders.

Methods: Cross-sectional multicentric study using the standardized questionnaire from the Estudio Internacional sobre Sibilancias en Lactantes (EISL). The questionnaire was applied to parents of 9,345 infants aged 12 to 15 months at the time of immunization or routine visits.

Results: One thousand two hundred and sixty-one (13.5%) males and nine hundred sixty-three (10.3%) females have had recurrent wheezing (≥ 3 episodes), respectively ($p < 0.001$). Associated factors for recurrent wheezing for male were maternal smoking during pregnancy (OR=1.41; IC 95% 1.08-1.81), >10 colds episodes (OR=3.46; IC 95% 2.35-5.07), indoor air pollution (OR=1.33; IC 95% 1.12-1.59), molds at home (OR=1.23; IC 95% 1.03-1.47), afrodescendants (OR=1.42; IC 95% 1.20-1.69), hospitalized for asthma (OR=1.41; IC; 1.11-1.78), severe episodes of wheezing in the first year (OR=1.56; IC 95% 1.29-1.89), treatment with bronchodilators (OR=1.60; IC 95% 1.22-2,1) treatment with oral corticosteroids (OR=1,23; IC 95% 0.99-1,52). Associated factors for recurrent wheezing for females were passive smoking (OR=1.24; IC 95% 1.01-1,51), parents diagnosed with asthma (OR=1.32; IC 95% 1,08-1,62), parents with allergic rhinitis (OR=1.26; IC 95% 1.04-1.53), daycare attendance (OR=1.48; IC 95% 1.17-1,88), colds in the first 6 months of life (OR=2.19; IC 95% 1.69-2.82), personal diagnosis of asthma (OR=1.84; IC 95% 1.39-2.44), emergency room visits (OR=1.78; IC 95% 1.44-2.21), nighttime symptoms (OR=2.89; IC 95% 2.34-3.53) and updated immunization record (OR=0.62; IC 95% 0.41-0.96).

Conclusion: There are differences in associated factors for recurrent wheezing between genders. Identification of these differences could be useful to approach and management of recurrent wheezing between boys and girls.

Key-words: Wheezing; Risk factors; Infants; Sex.

Introdução

As Diretrizes Nacionais e Internacionais no manejo da asma diferem na definição de sibilância recorrente com relação ao número de episódios de sibilos, variando de pelo menos 3 a 4 episódios no último ano⁽¹⁻⁵⁾.

Fenótipos de sibilância tem sido descrito em estudos epidemiológicos, porém nem todas as crianças serão asmáticas. Força tarefa da *European Respiratory Society* classifica como sibilantes episódicos (aqueles que sibilam durante um período discreto de tempo, associados a resfriados, e são assintomáticos durante o período inter-crítico), ou sibilantes por múltiplos desencadeantes (aqueles que apresentam sibilância recorrente e que tem sintomas como tosse e sibilância no período entre as crises, durante o sono, e que são desencadeados por atividade física, risadas ou choro)⁽¹⁾. Segundo alguns autores, a referência à expressão “sibilância recorrente”, ou seja, mais de três episódios de sibilância por ano, tem sido usada como sinônimo de asma^(2,4).

A iniciativa EISL (*Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes*) surgiu da necessidade do conhecimento sobre a epidemiologia da sibilância em lactentes. Aplicou-se questionário padronizado e validado aos pais de lactentes entre 12-15 meses de vida^(6,7).

A aplicação do questionário EISL em Curitiba, São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre e Recife alcançou 3003, 1014, 1261, 1013 e 1071 indivíduos, respectivamente. Observou-se que aproximadamente metade dos lactentes apresentou pelo menos um episódio de sibilos [Curitiba (45,4%), São Paulo (46%), Belo Horizonte (52%), Porto Alegre (61%) e Recife (43%)] e cerca de um quarto [Curitiba (22,6%), São Paulo (26,6%), Belo Horizonte (28,4%), Porto Alegre (36,3%) e Recife (25%)] dos indivíduos teve episódios recorrentes de sibilos (3 ou mais), com média de início aos 5 meses de vida⁽⁸⁻¹²⁾.

Entre os fatores associados a sibilância recorrente em lactentes observou-se como risco a presença de pais asmáticos, história de broncopneumonia, cão no domicílio, frequência à creche e tabagismo materno durante a gestação e como fatores de proteção a maior escolaridade materna e o início tardio de resfriados⁽¹³⁾.

Apesar do conhecimento sobre a prevalência e fatores associados, há necessidade de caracterizar fatores específicos de associação inerente a cada sexo.

O objetivo deste estudo foi identificar os fatores associados à sibilância recorrente nos diferentes sexos no primeiro ano de vida.

Método

Estudo transversal, multicêntrico aplicando-se a metodologia padronizada do EISL (do espanhol: *Estudio Internacional sobre Sibilancias en Lactantes*), utilizando a base de dados da Fase I, com a participação de cinco centros nas cidades de Belo Horizonte, Belém, Curitiba, Recife e São Paulo.

Foram verificados os fatores associados à sibilância ocasional (menos de três episódios) ou recorrente (três ou mais episódios) entre os sexos. As variáveis foram divididas em três grupos:

Bloco I: Características demográficas/socioeconômica, 9 variáveis (peso ao nascer; etnia; trabalho remunerado; possuir ar condicionado; possuir aparelho telefônico; carpete na residência; banheiro na residência; cozinha na residência; grau de escolaridade).

Bloco II: Características das sibilância, infecções respiratórias, 9 variáveis (primeiros episódios (meses); tratamento com medicamentos; sintomas noturnos; utilização do serviço de emergência; dificuldade para respirar (com falta de ar); hospitalizado (internado em hospital) por bronquite; diagnóstico de asma; diagnóstico pneumonia; hospitalização por pneumonia).

Bloco III: Fatores de risco biológico e ambientais, 24 variáveis (fumante passivo (fumantes dentro da sua casa); fumante ativo; fumante na gestação; familiares com asma; familiares com alergia/rinite alérgica; familiares com alergia (dermatite alérgica); parto cesárea; creche no 1º ano; idade que entrou na creche; frequência alimentação industrializada; tipo de aquecedor ou calefação; possuir animal de estimação na gestação/puerpério; animal de estimação atualmente; aleitamento materno exclusivo; episódios de resfriado no 1º ano; mês do 1º resfriado; tem/teve alergia de pele no 1º ano de vida; poluição atmosférica onde reside; existência mofo (bolor) na residência; imunização (primeiro ano); número de irmãos ou irmãs; número de pessoas (adultos e crianças) na residência; peso atual).

A análise estatística foi realizada com o software EpiInfo 7.2.2 (*Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, United States of America*). As variáveis categóricas são apresentadas em distribuições de frequências e proporções, e as

variáveis contínuas em médias e desvio-padrão. Foram utilizados o teste do Qui-quadrado para comparação de proporções, teste t de *Student*, para comparação entre médias.

Foi avaliada a relação entre cada variável explicativa e a variável dependente (ter manifestações de sibilos no primeiro ano de vida) de cada sexo, onde se calculou *Odds Ratio* (OR) e Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%). Para a análise multivariada foi utilizada a regressão logística e as variáveis com valores $p < 0,20$ participaram do modelo.

Foi calculado *Odds Ratio* ajustada (OR ajustada) e IC 95%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Em outra análise, repetiu-se o processo, com a substituição do desfecho entre os sibilantes para o grau de recorrência (sibilantes recorrentes ou ocasionais) de cada sexo.

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e os pais e/ou representantes legais de lactentes entre 12 e 15 meses assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Resultados

Foram incluídos 9349 lactentes, de Belo Horizonte (n=1231), Belém (n=3024), Curitiba (n=3003), São Paulo (n=1014) e Recife (n=1077). A prevalência de sibilância recorrente foi de (13,5%) em meninos e (10,3%) em meninas, aproximadamente um quarto, com predomínio no sexo masculino. A tabela 1 apresenta as características demográficas dos lactentes sibilantes recorrentes e ocasionais.

Tabela 01 - Características demográficas dos lactentes com sibilância recorrente e ocasional.

Variáveis	Sibilância	Sibilância	P
	Recorrente n=2223 (%)	Ocasional n=2107 (%)	
Sexo			
Masculino	1261 (54%)	1074 (46%)	<0,001
Feminino	962 (48%)	1033 (52%)	
Peso ao nascimento, kg (média ± DP)	3,13± 0,55	3,12±0,54	0,05

Peso atual, kg (média ± DP)	10,6±1,6	10,4±1,6	0,08
Talhe ao nascimento, cm (média ± DP)	48,2±3,1	48,1±2,3	0,19
Talhe atual, cm (média ± DP)	76,1±3,7	76,1±3,8	0,17
Idade de início dos sibilos em meses (média ± DP)	4,9±3,1	5,3±3,1	0,04
Idade atual (média ± DP)	13,4± 1,6	13,4±1,2	0,06
Etnia			
Branco	1155 (52%)	1261 (60%)	
Afrodescendente	1018 (46%)	809 (38,2%)	<0,001
Asiático	26(1,2%)	21 (1%)	
Outras	24(1%)	16(0,8%)	
Grau de instrução dos pais			
Primária	854 (38,4%)	672 (31,9%)	
Ensino médio	720 (32,4%)	708 (33,6%)	<0,001
Superior	640 (29,2%)	727 (34,5%)	

Fonte: Elaborado pelos autores.

Na tabela 2 são apresentados os fatores associados à sibilância recorrente ou ocasional em lactentes do sexo masculino.

Tabela 2 – Fatores associados à sibilância recorrente (≥ 3 episódios) em meninos após a análise bivariada (n=2335).

Variáveis	Sibilância em menino		OR (IC 95%)	P
	< 3 n=1.074 (46%)	≥ 3 n=1.261 (54%)		
Bloco I: Características demográficas/socioeconômicas.				
Peso ao nascer				
2.500 g (baixo peso)	102 (9,7%)	164 (13,4%)	1,23(1,05-1,44)	0,005
>2.500 g	955 (90,4%)	1.078 (86,6%)		
Etnia				
Branca	633 (58,9%)	643 (51%)		
Negra	425 (39,6%)	588 (46,6%)	1,17(1,06-1,28)	<0,001

Possuir Ar condicionado	57 (5,3%)	39 (3,1%)	0,84(0,70-0,99)	0,19
Grau de escolaridade				
Educação básica, primária (8 anos ou menos)	339 (31,6%)	467 (37%)	1,27(1,03-1,20)	0,005

Bloco II: Características/ocorrências clínica da sibilância, infecções respiratórias.

Primeiros episódios de sibilância

6º mês	470 (43,8%)	1.048 (83,1%)	2,88(2,73-3,04)	<0,001
7º ao 12º mês	604 (56,2%)	213 (16,9%)		

Tratamento com medicamentos

Broncodilatadores	879 (81,8%)	1.155 (91,6%)	0,83(0,63-0,99)	<0,001
Corticóides	203 (18,9%)	364 (28,9%)	0,72(0,64-0,81)	<0,001

Sintomas noturnos

Raras vezes (menos de 1 vez ao mês)	551 (51,3%)	284 (22,5%)		
Frequentemente 2 ou mais noites por semana/meses	523 (48,7%)	977 (77,5%)	3,62(2,73-3,85)	<0,001

Utilização do serviço de emergência

Dificuldade para respirar (com falta de ar)	407 (37,9%)	772 (61,2%)	3,05(2,91-3,19)	<0,001
--	-------------	-------------	-----------------	--------

Hospitalizado (internado em hospital) por bronquite

Diagnóstico de asma	144 (13,4%)	306 (24,3%)	2,25(2,18-2,33)	<0,001
---------------------	-------------	-------------	-----------------	--------

Diagnóstico pneumonia	124 (11,6%)	330 (26,2%)	2,26(2,18-2,33)	<0,001
-----------------------	-------------	-------------	-----------------	--------

Hospitalização por pneumonia	190 (17,7%)	407 (32,3%)	1,88(1,79-1,98)	<0,001
------------------------------	-------------	-------------	-----------------	--------

Bloco III: Fatores de risco biológico e ambientais.

Tabagismo passivo	115 (10,7%)	267 (21,2%)	1,82(1,73-1,91)	<0,001
-------------------	-------------	-------------	-----------------	--------

Mãe tabagista	458 (42,6%)	595 (47,2%)	1,31(1,18-1,41)	<0,001
---------------	-------------	-------------	-----------------	--------

Tabagismo na gestação	167 (15,6%)	264 (20,9%)	1,23(1,03-1,38)	<0,001
-----------------------	-------------	-------------	-----------------	--------

Familiares com asma	112 (10,4%)	192 (15,2%)	1,45(1,25-1,59)	<0,001
---------------------	-------------	-------------	-----------------	--------

Familiares com alergia/rinite alérgica	290 (27%)	453 (35,9%)	1,92(1,80-2,04)	<0,001
	534 (49,7%)	700 (55,5%)	1,63(1,40-1,85)	0,005

Familiares com alergia (dermatite alérgica)	276 (25,7%)	372 (29,5%)	1,61(1,50-1,73)	0,04
Parto cesárea	495 (46,1%)	485 (38,5%)	1,36(1,18-1,39)	<0,001
Creche 1º ano	181 (16,9%)	282 (22,4%)	1,81(1,52-1,99)	<0,001
Idade que entrou na creche				
6º mês	84 (46,4%)	161 (57,1%)	1,81(1,23-1,99)	0,02
7º ao 12º mês	97 (53,6%)	121 (42,9%)		
Tipo de combustão para cozinhar				
Gás de bujão/gás encanado	989 (92,1%)	1.109 (88%)		
Madeira/carvão	85 (7,9%)	152 (12,1%)	1,31(1,10-1,56)	<0,001
Episódios de resfriado no 1º ano				
10 episódios	1.039 (96,7%)	1.121 (88,9%)		
≥ 11 episódios	35 (3,3%)	140 (11,1%)	3,70(3,58-3,90)	<0,001
Idade do 1º resfriado				
6º mês	778 (75,4%)	1.071 (88,4%)	2,47(1,78-3,24)	<0,001
7º ao 12º mês	254 (24,6%)	141 (11,6%)		
Tem/Teve alergia de pele no 1º ano de vida	643 (59,9%)	824 (65,3%)	1,64(1,37-1,83)	0,006
Poluição atmosférica onde reside	638 (59,4%)	847 (67,2%)	1,31(1,08-1,40)	<0,001
Muito	197 (33,7%)	308 (39,5%)	1,17(1,01-1,31)	0,02
Existência mofo (bolor) na residência	345 (32,1%)	489 (38,8%)	1,50(1,29-1,73)	<0,001
Peso atual				
Peso > 8.150	32 (3,1%)	70 (5,81%)	1,93(1,21-1,99)	0,002
Peso = 8.150	1.004 (96,9%)	1.137 (94,2%)		

Fonte: Elaborado pelos autores.

Na tabela 3 são apresentados os fatores associados à sibilância recorrente ou ocasional em lactentes do sexo feminino.

Tabela 3 – Fatores associados à sibilância recorrente em meninas após a análise bivariada

(1995).

Variáveis	Feminino		OR(IC95%)	p
	Episódios de sibilância			
	< 3 n=1033 (51,8%)	≥ 3 n=962 (48,2%)		
Bloco I: Características demográficas/socioeconômicas.				
Peso ao nascer				
2.500 g (baixo peso)	139 (13,8%)	153 (16,3%)	1,10 (0,97-1,25)	0,10
>2.500 g	872 (86,3%)	796 (83,7%)		
Etnia				
Branca	628 (60,8%)	512 (53,2%)		
Negra	384 (37,2%)	430 (44,7%)	1,16(1,06-1,27)	<0,001
Possuir banheiro na residência	913 (88,4%)	820 (85,2%)	0,79(0,80-0,97)	0,03
Grau de escolaridade				
Educação básica, primária (8 anos ou menos)	333 (32,2%)	387 (40,2%)	1,18(1,08-1,30)	<0,001
Educação nível superior (12 ou mais anos)	357 (34,6%)	249 (25,9%)	0,82(0,75-0,90)	<0,001
Bloco II: Características/ocorrências clínica da sibilância, infecções respiratórias.				
Primeiros episódios de sibilância				
6º mês	571 (55,3%)	789 (82%)	2,94(2,82-3,07)	<0,001
7º ao 12º mês	462 (44,7%)	173 (18%)		
Tratamento com medicamentos				
Broncodilatadores	853 (82,6%)	874 (91%)	0,73(0,66-0,80)	<0,001
Corticóides	177 (17,1%)	261 (27,1%)	0,73(0,65-0,83)	<0,001
Antileucotrienos	21 (2%)	43 (4,5%)	0,62(0,43-0,89)	0,002
Sintomas noturnos				
Raras vezes (menos de 1 vez ao mês)	556 (53,8%)	239 (24,8%)		
Frequentemente 2 ou mais	477 (46,2%)	723 (75,2%)	3,53(2,99-3,61)	<0,001

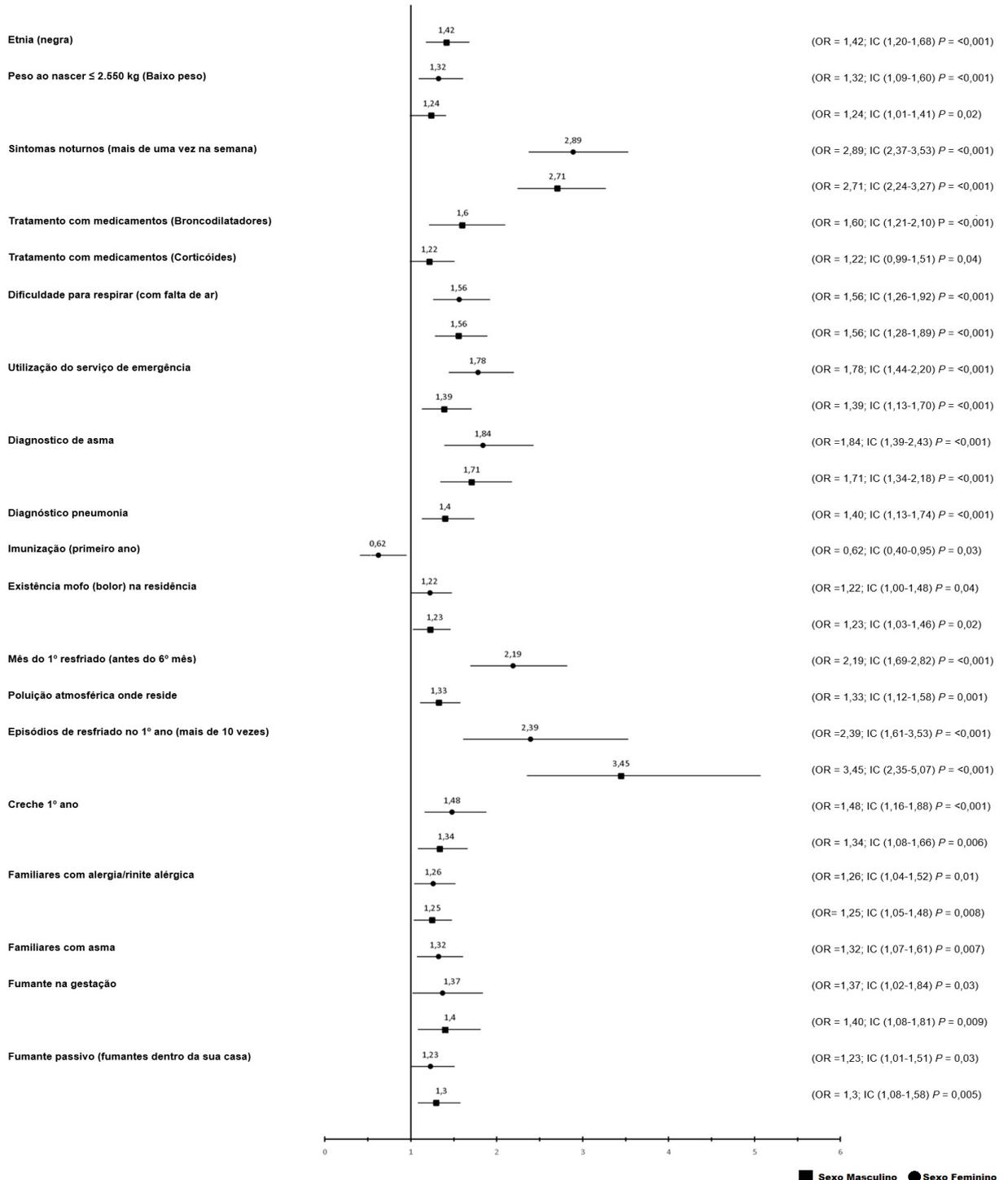
noites por semana/meses				
Utilização do serviço de emergência	535 (51,8%)	712 (74%)	4,54(4,26-4,83)	<0,001
Dificuldade para respirar (com falta de ar)	353 (34,2%)	547 (56,9%)	3,41(3,25-3,59)	<0,001
Hospitalizado (internado em hospital) por bronquite	121 (11,7%)	207 (21,5%)	2,58(2,49-2,68)	<0,001
Diagnóstico de asma	93 (9%)	207 (21,5%)	2,56(2,46-2,66)	<0,001
Diagnóstico pneumonia	169 (16,4%)	242 (25,2%)	1,99(1,87-2,12)	<0,001
Hospitalização por pneumonia	104 (10,1%)	150 (15,6%)	2,05(1,92-2,18)	<0,001
Bloco III: Fatores de risco biológico e ambientais.				
Tabagismo passivo	424 (41,1%)	464 (48,2%)	1,31(1,09-1,49)	<0,001
Tabagismo materno	155 (15%)	190 (19,8%)	1,27(1,10-1,34)	0,005
Tabagismo na gestação	112 (10,8%)	156 (16,2%)	1,65(1,30-1,90)	<0,001
Familiares com asma	279 (27%)	343 (35,6%)	1,81(1,43-1,99)	<0,001
Familiares com alergia/rinite alérgica	483 (46,8%)	521 (54,2%)	1,53(1,36-1,85)	<0,001
Creche 1º ano	172 (16,7%)	216 (22,5%)	1,75(1,43-1,93)	<0,001
Episódios de resfriado no 1º ano				
10 episódios	993 (96,1%)	862 (89,6%)		
≥ 11 episódios	40 (3,9%)	100 (10,4%)	1,87(1,43-2,44)	<0,001
Idade do 1º resfriado				
6º mês	767 (76,2%)	820 (88,4%)	1,42(1,30-1,55)	<0,001
7º ao 12º mês	240 (23,8%)	108 (11,6%)		
Poluição atmosférica onde reside	626 (60,6%)	635 (66%)	1,18(1,02-1,28)	0,01
Muito	194 (33,7%)	227 (39,3%)	1,15(1,09-1,28)	0,04
Existência mofo (bolor) na residência	332 (32,1%)	376 (39,1%)	1,43(1,18-1,59)	<0,001
Imunização atualizada	992 (96%)	898 (93,4%)	0,61(0,51-0,81)	0,007

Fonte: Elaborado pelos autores.

Na Figura 1 observa-se, os fatores associados a sibilância recorrente nos lactentes de ambos os sexos após a análise multivariada.

Figura 1: Fatores associados à sibilância recorrente.

Fatores associados a sibilância recorrente entre os sexos



Discussão

A prevalência da sibilância recorrente em lactentes expõe diferenças em diversos estudos, com variações entre 10% até 80,3%, na ocorrência de sibilância ao menos uma vez nos primeiros 12 meses de vida, e 8% a 43,1% destes lactentes são sibilantes recorrentes⁽¹⁴⁾. Neste estudo, a prevalência de sibilância recorrente foi de um quarto, com predomínio no sexo masculino.

Os fatores identificados como de riscos podem ser definidos como ambientais, socioeconômicos, biológicos do lactente e multifatoriais⁽¹⁵⁾. Neste estudo observou-se que o baixo peso ao nascer foi associado a sibilância recorrente em ambos os sexos, com risco maior para as meninas.

Aranda et al.⁽¹⁶⁾, verificou no EISL que quanto menor o peso de nascimento, maior a chance de sibilar, principalmente para o sexo feminino, pois sabe-se que meninas nascem com menor peso que os meninos, podendo trazer prejuízos ao desenvolvimento pulmonar, assim como a redução de função respiratória pulmonar.

A etnia asiática tem sido associada como proteção e a afrodescendente como risco à sibilância recorrente ou asma em crianças. No desenvolvimento de um escore para prever asma em crianças pequenas, observou-se que as crianças de raça afroamericanas tiveram duas vezes mais chance de desenvolver asma do que as crianças de outras etnias⁽¹⁷⁾. Nesta observação verificou-se que a etnia afrodescendente esteve associada a sibilância recorrente nos lactentes, mas apenas do sexo masculino. Não foram encontrados estudos que associassem sibilância recorrente somente em meninos de etnia negra, mas isto pode ser explicado pelo fato de que houve um predomínio da participação de meninos de etnia afrodescendente, influenciando o achado.

Aspectos socioeconômicos desfavoráveis são fatores já identificados para sibilância recorrente em lactente entre os sexos. Tais como a presença de aparelho de ar condicionado, existência de aparelho telefônico, carpete, banheiro e cozinha no domicílio. A existência de condições socioeconômicas inferiores, é preponderante nas associações elevadas da prevalência de sibilância recorrente em lactente independente do sexo^(3,10). Para outros autores que estudaram a prevalência de sibilância em crianças, o fator econômico foi independentemente associado para a gravidade dos lactentes, evidenciando proporções significativas atrelada ao sexo masculino e pobreza^(7,9,18,21).

De acordo com Assis et al.⁽¹⁵⁾, e Medeiros et al.⁽¹²⁾, a baixa escolaridade das mães se apresenta como fator de risco para sibilância recorrente, bem como alta escolaridade é protetor, embora o grau de escolaridade possa estar relacionado aos padrões culturais e socioeconômicos das famílias.

A gravidade da sibilância recorrente, caracterizada pela presença de sintomas noturnos, dificuldades para respirar e utilização dos serviços de emergência não diferiu entre os sexos. O uso de medicações para asma foi associado a sibilância recorrente nos meninos e o diagnóstico médico de asma foi fator de risco em ambos os sexos. Meninos tem risco aumentado para sibilância recorrente^(11,12,15,18-21), e esta relação inverte-se na adolescência. Não há evidências de que a sibilância seja mais grave em meninos do que em meninas, e apesar de ter sido demonstrado que o diagnóstico de asma foi semelhante entre os sexos, o uso de medicações para asma em idade tão precoce nos mostra que podemos estar diante de um contingente de asmáticos, principalmente do sexo masculino.

A presença de mofo no domicílio foi fator de risco para sibilância recorrente entre meninos e meninas. O mecanismo pelo qual as crianças expostas aos antígenos de fungos intradomiciliares no seu primeiro ano de vida é desconhecido, porém há um risco aumentado para crupe, pneumonia, bronquite e bronquiolite⁽²²⁾.

O diagnóstico de pneumonia foi fator associado para sibilância recorrente em meninos, mas não em meninas. Além disso, a imunização atualizada foi fator de proteção somente para as meninas. Bisgaard et al.⁽²³⁾, observaram em uma coorte que episódios de sibilância em lactentes estavam associados a infecções bacterianas (OR=2,9), independente de infecções virais. Nesta amostra, é provável que a falta de imunização nas crianças do sexo masculino tenha propiciado maior número de infecções respiratórias do trato inferior (pneumonias), e consequentemente maior número de episódios de sibilância, quando comparado com as do sexo feminino.

A poluição atmosférica foi um fator de risco para sibilância recorrente somente nos meninos. Dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que a poluição do ar tem um impacto amplo e terrível na saúde e na sobrevivência das crianças. A poluição do ar ambiente e doméstico contribui para infecções do trato respiratório, que em 2016 causaram 543.000 mortes de crianças menores de cinco anos relacionadas a riscos ambientais⁽²⁴⁾. As vias aéreas de lactentes do sexo masculino são mais estreitas do que a de meninas, e pode-se

aventar a hipótese de que a poluição atmosférica seja um fator de risco por agredir o trato respiratório anatomicamente desfavorecido e com função pulmonar comprometida.

A exposição ao tabaco durante a gestação e intradomiciliar após o nascimento foi fator de risco em ambos os sexos e a mesma já tem sido bem estabelecida na fisiopatologia da sibilância recorrente em lactentes⁽²⁵⁾.

A história de familiares com asma foi associada a risco de sibilância recorrente nas meninas, assim como a de alergia ou rinite familiares esteve associada a ambos os sexos. A história familiar de asma, especialmente a história dos pais, tem sido relatada como o fator de risco mais significativo de sibilância recorrente nos lactentes⁽¹³⁾. Para os meninos, nesta avaliação, a história de asma nos pais não foi relevante, e podemos suspeitar que para lactentes do sexo masculino, muito mais do que fatores genéticos, os fatores ambientais são os responsáveis por desenvolver sibilância recorrente.

A frequência à creche e o alto número de episódios de resfriados foram associados a sibilância recorrente em ambos os sexos nesta população, mas não o início precoce dos resfriados, que foi risco para as meninas. A frequência à creche e o alto número de resfriados, com início precoce na vida, podem resultar em sibilos nos bebês⁽²⁶⁾. Esta é a primeira vez que se relaciona o início precoce das infecções respiratórias virais (resfriados) como fator de risco para sibilância recorrente em lactentes femininos. A imunização atualizada das meninas pode reforçar que os agentes infecciosos virais são mais significativos do que os bacterianos nestes lactentes.

Concluimos que existem diferenças nos fatores associados ao sexo masculino e feminino, sendo alguns modificáveis para cada sexo, e que podem reduzir o risco de sibilância recorrente em idade precoce.

Referências

- 1- Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez VER, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–110.
- 2- Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5–34.
- 3- From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. [periódico eletrônico]. Disponível em <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 30 de Abril de 2020.
- 4- Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94-S138.
- 5- Chong Neto HJ, Solé D, Camargos P, Rosário NA, Sarinho EC, Chong-Silva DC, et al. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. *Arq Asma Alerg Immunol* 2018; 2: 163-208.
- 6- Observatorio del Estudio Internacional de Sibilancias ver Lactantes (EISL). [sítio da [web](http://www.respirar.org/index.php/respirar/epidemiologia/observatorio-del-estudio-internacional-de-sibilancias-en-lactantes-eisl)]. Disponível em <http://www.respirar.org/index.php/respirar/epidemiologia/observatorio-del-estudio-internacional-de-sibilancias-en-lactantes-eisl>. Acesso em 25 de Maio de 2020.
- 7-Chong Neto HJ, Rosário NA, Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 86-7.
- 8-Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J.)* 2007; 83: 357-362.
- 9- Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 402-9.

- 10- Alvim CG, Nunes S, Fernandes S, Camargos P, Fontes MJ. Oral and inhaled corticoid treatment for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)* 2011; 87: 314-8.
- 11- Lima JAB, Fisher GB, Sarria EE, Mattiello ER, Solé D. Prevalence and risk factors for wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 525-31.
- 12- Medeiros D, Silva AR, Rizzo VER, Sarinho E, Mallol J, Solé D. Prevalência de sibilância e fatores de risco associados em crianças no primeiro ano de vida e residentes no município de Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad Saude Publica* 2011; 27: 1551-9.
- 13- Chong Neto HJ, Rosario N, Solé D, Mallol J. Associated factors for recurrent wheezing in infancy. *Allergy* 2010; 65: 406-7.
- 14-Chong-Neto HJ, Rosário NA. Wheezing in infancy: epidemiology, investigation, and treatment. *J Pediatr* 2010; 86: 171-8.
- 15- Assis EV, de Sousa MNA, Feitosa ADNA, de Souza ACA, de Almeida Leitão P, de Quental OB, et al. Prevalence of recurrent wheezing and its risk factors. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2014; 24: 80-5.
- 16- Aranda CS, Wandalsen GF, Bianca ACCD, Dantas EDO, Mallol J, Solé D. Temporal comparison of wheezing prevalence in the first year of life in São Paulo: international study of wheezing in infants. *Revista Paulista de Pediatria* 2018; 36, 445-50.
- 17- Biagini Myers JM, Schauburger E, He H, Martin LJ, Kroner J, Hill GM, et al. A pediatric asthma score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1803-10.
- 18-Chong Neto HJ, Rosário NA, Grupo EISL Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias ver Lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84: 495-502.
- 19- Bessa OA, Leite AJM, Solé D, Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *J Pediatr* 2014; 90: 190-6.

20- Prestes EX, Mallol J, Solé D. Sibilância recorrente em lactentes no primeiro ano de vida em Belém (Pará, Brasil): prevalência e fatores de risco associados. *Para Res Med J* 2019; 3(2): e08. DOI: 10.4322/prmj.2019.008.

21-Bianca ACCD, Wandalsen GF, Solé D. Lactente sibilante: prevalência e fatores de risco. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2010; 33: 43-50.

22-Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 232-7.

23-Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4978.

24- Air Pollution and Child Health Prescribing clean air. WHO. Disponível em <http://www.who.int/ceh/publications/air-pollution-child-health/> ver/. Accessed May/2020.

25-Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: a systematic review. *Environ Res* 2017; 159: 519-30.

26- Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. Group Health Medical Associates. *Pediatrics* 1993; 91: 885–92.

3.3 Artigo aceito no periódico *Annals of Allergy and Clinical Immunology**

Recurrent wheezing in infancy: Is the tropic different?

Herberto J. Chong-Neto, MD, PhD – Federal University of Paraná, Brazil

Wellington Fernando da Silva Ferreira, APRN, MSc student – Federal University of Paraná, Brazil

Marilyn Urrutia-Pereira, MD, PhD – Federal University of Pampa, Brazil

Nelson Augusto Rosário, MD, PhD – Federal University of Paraná, Brazil

Dirceu Solé, MD, PhD – Federal University of São Paulo, Brazil

To the Editor

We read with interest the article by Larenas-Linnemann et al¹, about risk factors for wheezing infancy in primary health care settings in the tropics. They concluded that 3 infant wheezing is frequent in the tropics; most infants have their first episode between 2 and 4 months of age. More than 40 percent of them are brought to the emergency department, conveying a considerable burden on health care costs. Also, their study points at several possible risk and protective factors related to the presence of wheezing, some of them not reported previously.

The International Study of Wheezing in Infancy (EISL), was a cross-sectional, multicentric, study by applying a standardized and validated questionnaire to parents of infants, aged 12-15 months that attended Health Centers in primary care settings for routine visits or immunization^{2,3}.

In our experience, the EISL questionnaire provided similar findings of Larenas Linnemann et al. on the prevalence and associated factors of RW in the first year of life^{4,5,6,7}.

Among the 30,093 infants surveyed, 45.2% (95% CI 44.7% to 45.8%) had at least one episode of wheezing and 20.3% (95% CI 19.8% to 20.7%) had RW. The mean prevalence of RW in LA and EU centers was 21.4% (95% CI 20.9% to 21.9%) and 15.0% (95% CI 14.0% to 15.9%), respectively (p<0.001). There was significant morbidity associated with RW in terms of severe episodes (59.4%), visits to

emergency rooms (71.1%) and hospital admissions (26.8%). The prevalence of RW in infants during the first year of life was high and varied between localities. A significant proportion of infants progress to a more severe condition which results in high use of health resources to emergency department and hospitalizations). The prevalence of RW is lower and less severe in EU than in LA countries, suggesting there is a higher risk for the disease in developing areas⁸.

Studying and comparing the risk factors in infants from centers in LA and EU. Among the 28,687 infants studied, the most important independent risk factors for RW (both in LA and in EU) were having a cold during the first 3 months of life and attending nursery school. Other risk factors were as follows: male gender, smoking during pregnancy, family history of asthma/rhinitis, infant eczema and mould stain in household walls. Breast feeding for >3 months protected from RW. Mother university graduation protected only in LA yet most risk factors for wheezing are common in LA and EU⁹.

In a new phase of EISL, seven years apart, 12405 infants from 11 centers in 6 South American countries were involved. Risk factors were Spanish language, household income per month <USD1000, history of parental asthma, nursery school attendance, male gender, tobacco during pregnancy, colds in the first 3 months of life, and protection factor was breast feeding ≥ 3 months¹⁰.

In conclusion, there are few differences in the risk and protective factors for wheezing in the first year of life around the world. Socioeconomic factors seem to be related to the RW rather than geographical or climatic conditions.

References

- 1-Larenas-Linnemann D, Romero-Tapia SJ, Virgen C, Mallol J, Bacab MAB, García-Marcos. Risk factors for wheezing in primary health care settings in the tropics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 179-184.
- 2- Chong Neto HJ, Rosario N, Dela Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 86–7.
- 3- Mallol J, Garcia-Marcos L, Aguirre V, Martinez-Torres A, Perez-Fernández V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 44-50.
- 4- Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 357–62.
- 5- Chong Neto HJ, Rosário NA. Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 495–502.
- 6- Chong Neto HJ, Rosario N, Solé D, Mallol J. Associated factors for recurrent wheezing in infancy. *Allergy* 2010; 65: 406-7.
- 7- Chong Neto HJ, Rosário NA, Chong-Silva DC. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:18 505-6.
- 8- Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010; 65: 1004-9.
- 9- Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole D, Brand PL, Group ES. International study of 23 wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 878-88.
- 10-Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H, et al. Prevalence, severity, and treatment of recurrent wheezing during the first year of life: a cross-sectional study of 12,405 Latin American infants. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 22-31.

4 CONCLUSÃO

Os fatores associados à sibilância recorrente no primeiro ano de vida em meninos foram tabagismo materno durante a gravidez, > 10 episódios de resfriado, poluição intradomiciliar, mofo em casa, etnia afrodescendente, hospitalizados por asma, episódios graves de sibilância no primeiro ano, tratamento com broncodilatadores e corticóides orais.

Os fatores associados a sibilância recorrente no primeiro ano de vida em meninas foram tabagismo passivo, pais com diagnóstico de asma, pais com rinite alérgica, frequência a creche, baixo peso, precoces resfriados nos primeiros 6 meses de vida, diagnóstico pessoal de asma, atendimentos de emergência, sintomas noturnos e imunização atualizada.

REFERÊNCIAS

- ÂDJERS, K. et al. Epistatic effect of TLR4 and IL4 genes on the risk of asthma in females. **International archives of allergy and immunology**, v. 138, n. 3, p. 251-256, 2005.
- ALMQVIST, C.; WORM, M.; LEYNAERT, B. working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. **Allergy**, v. 63, n. 1, p. 47-57.10, 2008.
- ALVIM, C. G. et al. Oral and inhaled corticoid treatment for wheezing in the first year of life. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 4, p. 314-318, 2011.
- ARANDA, C. S. et al. Temporal comparison of wheezing prevalence in the first year of life in Sao Paulo: International Study of Wheezing in Infants. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 4, p. 445, 2018.
- ASSIS, E. V. et al. Prevalence of recurrent wheezing and its risk factors. **Journal of Human Growth and Development**, v. 24, n. 1, p. 80-85, 2014.
- BACHARIER, L. B. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. **Allergy**, v. 63, n. 1, p. 5-34, 2008.
- BEASLEY, R. et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. **The Lancet**, v. 351, n. 9111, p. 1225-1232, 1998.
- BECKLAKE, M. R.; KAUFFMANN, F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. **Thorax**, v. 54, n. 12, p. 1119-1138, 1999.
- BESSA, O. A. A. et al. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 2, p. 190-196, 2014.
- BIAGINI-MYERS, J. M. et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 5, p. 1803-1810. e2, 2019.
- BIANCA, A. C. C. D.; WANDALSEN, G. F.; SOLÉ, D. Lactente sibilante: prevalência e fatores de risco. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 33, n. 2, 2010.
- BIANCA, A. C. D. et al. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 4, p. 402-409, 2010.
- BISGAARD, H. et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. **Bmj**, v. 341, p. c4978, 2010.
- BOUSQUET, J. et al. The public health implications of asthma. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, p. 548-554, 2005.

BRAND, P. L. P. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. **European Respiratory Journal**, v. 32, n. 4, p. 1096-1110, 2008.

BRENNER, B. E. et al. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. **Thorax**, v. 60, n. 10, p. 806-809, 2005.

BRUNST, K. J. et al. Unraveling the relationship between aeroallergen sensitization, gender, second-hand smoke exposure, and impaired lung function. **Pediatric allergy and immunology**, v. 23, n. 5, p. 479-487, 2012.

CAMARGO, C. A. et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. **Archives of internal medicine**, v. 159, n. 21, p. 2582-2588, 1999.

CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A. et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, n. 6, p. 1344-1349, 2001.

CHANG, J. et al. Gender-limited association of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) polymorphism with cord blood IgE levels. **Pediatric allergy and immunology**, v. 15, n. 6, p. 506-512, 2004.

CHEN, Y. et al. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994–1995. **American Journal of Epidemiology**, v. 150, n. 3, p. 255-262, 1999.

CHINN, S.; JARVIS, D.; BURNEY, P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. **Thorax**, v. 57, n. 12, p. 1028-1033, 2002.

CHOI, I. S. Gender-specific asthma treatment. **Allergy, asthma & immunology research**, v. 3, n. 2, p. 74-80, 2011.

CHONG-NETO, H. J. et al. Associated factors for recurrent wheezing in infancy. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 65, n. 3, p. 406-407, 2010.

CHONG-NETO, H. J. et al. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v 2: p 163-208, 2018.

CHONG-NETO, H. J. et al. Fármacos para asma na sibilância recorrente em lactentes: “primum non nocere”? **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, v. 34, n. 6, 2011.

CHONG-NETO, H. J. et al. Prevalence of recurrent wheezing in infants. **Jornal de pediatria**, v. 83, n. 4, p. 357-362, 2007.

CHONG-NETO, H. J. et al. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. **Pediatric allergy and immunology**, v. 18, n. 1, p. 86-87, 2007.

CHONG-NETO, H. J.; ROSÁRIO, N. A. O uso de corticosteroide oral para sibilância em lactentes é abusivo?. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 1, p. 133-134, 2011.

CHONG-NETO, H. J.; ROSÁRIO, N. A. Wheezing in infancy: epidemiology, investigation, and treatment. **Jornal de pediatria**, v. 86, n. 3, p. 171-8, 2010.

CHONG-NETO, H. J.; ROSÁRIO, N. A.; GRUPO, E. C. Risk factors for wheezing in the first year of life. **Jornal de pediatria**, v. 84, n. 6, p. 495-502, 2008.

COHEN, J. et al. Physiology of the small airways: A gender difference?. **Respiratory medicine**, v. 102, n. 9, p. 1264-1271, 2008.

COLOMBO, D. et al. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: a post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® In the Management of Asthma) study. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 15, n. 1, p. 65, 2019.

DELA-BIANCA, A. C. C. et al. Treatment of wheezing in Brazilian infants in the first year of life. **Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 2, p. 201-203, 2013.

EDUCATION, N. A. Prevention. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 120, n. 5 Suppl, p. S94-S138, 2007.

FERREIRA, I. C. C.; WANDALSEN, N. F. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life in the city of Santo André, Brazil. **Revista Paulista de Pediatria (English Edition)**, v. 32, n. 3, p. 164-170, 2014.

FU, L. et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 11, n. 6, p. 939-944, 2014.

FUSEINI, H.; NEWCOMB, D. C. Mechanisms driving gender differences in asthma. **Current allergy and asthma reports**, v. 17, n. 3, p. 19, 2017.

GARCIA-MARCOS, L. et al. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 21, n. 5, p. 878-888, 2010.

GILLILAND, F. D.; LI, Y.; PETERS, J. M. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, n. 2, p. 429-436, 2001.

GLAD, J. A. et al. The relationship of ambient ozone and PM_{2.5} levels and asthma emergency department visits: possible influence of gender and ethnicity. **Archives of environmental & occupational health**, v. 67, n. 2, p. 103-108, 2012.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger**. 2020. [periódico eletrônico]. Disponível em <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 30 de Abril de 2020.

GOLD, D. R. et al. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. **Pediatric pulmonology**, v. 36, n. 6, p. 514-521, 2003.

GOLD, D. R. et al. Race and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children 7 to 14 years of age. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 148, n. 1, p. 10-18, 1993.

GOLDHAHN, K. et al. Sex-specific differences in allergic sensitization to house dust mites: a meta-analysis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 102, n. 6, p. 487-494, 2009.

HARDJOJO, A. et al. Rhinitis in the first 18 months of life: exploring the role of respiratory viruses. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 26, n. 1, p. 25-33, 2015.

HASHIMOTO, M. et al. Air trapping on computed tomography images of healthy individuals: effects of respiration and body mass index. **Clinical radiology**, v. 61, n. 10, p. 883-887, 2006.

HEHUA, Z. et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: a systematic review. **Environmental research**, v. 159, p. 519-530, 2017.

HOLBERG, C. J. et al. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. **Pediatrics**, v. 91, n. 5, p. 885-892, 1993.

JOHNSTON, N. W. et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. **Pediatrics**, v. 120, n. 3, p. e702-e712, 2007.

KALM-STEPHENS, P. et al. Different baseline characteristics are associated with incident wheeze in female and male adolescents. **Acta Paediatrica**, 2020.

KOPER, I.; HUFNAGL, K.; EHMANN, R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma—Secondary publication and update. **World Allergy Organization Journal**, v. 10, p. 46, 2017.

KUSCHNER, W. G. The asthma epidemic. **The New England journal of medicine**, v. 356, n. 10, p. 1073-1073, 2007.

LARENAS-LINNEMANN, D. et al. Risk factors for wheezing in primary health care settings in the tropics. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 124, n. 2, p. 179-184. e1, 2020.

LEYNAERT, B. et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. **Thorax**, v. 67, n. 7, p. 625-631, 2012.

LIMA, J. A. B. et al. Prevalence and risk factors for wheezing in the first year of life. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v 36, p 525-31, 2010.

MALLOL, J. et al. Changes in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants: the results of two surveys administered 7 years apart. **Journal of Asthma**, v. 55, n. 11, p. 1214-1222, 2018.

MALLOL, J. et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. **Thorax**, v. 65, n. 11, p. 1004-1009, 2010.

MALLOL, J. et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Pediatric pulmonology**, v. 30, n. 6, p. 439-444, 2000.

MALLOL, J. et al. Prevalence, severity, and treatment of recurrent wheezing during the first year of life: a cross-sectional study of 12,405 Latin American infants. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 8, n. 1, p. 22-31, 2016.

MALLOL, J. et al. The international study of wheezing in infants: questionnaire validation. **International archives of allergy and immunology**, v. 144, n. 1, p. 44-50, 2007.

MALLOL, J.; GARCIA-MARQUEZ, L. **Documento explicativo del EISL**. On-line. [periódico on-line] 2006. [citado 2007 Jan 17]: [6 telas]. Disponível em: URL: <http://www.respirar.org/eisl/index.htm>. Acesso em 25 de Maio de 2020.

MARQUES, G. Á.; WENDT, A.; WEHRMEISTER, F. C. Evolução temporal e fatores associados a asma e sibilância em escolares no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 3, p. e20180138-e20180138, 2019.

MCCALLISTER, J. W.; MASTRONARDE, J. G. Sex differences in asthma. **Journal of Asthma**, v. 45, n. 10, p. 853-861, 2008.

MEDEIROS, D. et al. Prevalence of wheezing and associated risk factors among infants in Recife, Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 27, n. 8, p. 1551-1559, 2011.

MORAES, L. S. L. et al. Prevalence and clinical characteristics of wheezing in children in the first year of life, living in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 4, p. 313-319, 2014.

OBSERVATORIO DEL ESTUDIO INTERNACIONAL DE SIBILANCIAS. **LACTANTES (EISL)**. [sítio da web]. Disponível em <http://www.respirar.org/index.php/respirar/epidemiologia/observatorio-del-estudio-internacional-de-sibilancias-en-lactantes-eisl>. Acesso em 25 de Maio de 2020.

PAUSJENSSEN, E. S.; COCKCROFT, D. W. Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 91, n. 1, p. 34-37, 2003.

PELLEGRINI-BELINCHÓN, J. et al. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 40, n. 3, p. 164-171, 2012.

PIGNATARO, F. S. et al. Asthma and gender: the female lung. **Pharmacological research**, v. 119, p. 384-390, 2017.

POSTMA, D. S. Gender differences in asthma development and progression. **Gender medicine**, v. 4, p. S133-S146, 2007.

PRESTES, E. X.; MALLOL, J.; SOLÉ, D. Sibilância recorrente em lactentes no primeiro ano de vida em Belém (Pará, Brasil): prevalência e fatores de risco associados. **Pará Research Medical Journal**, v. 3, n. 2, p. 0-0, 2019.

PRIETO, G. A.; ROSENSTEIN, Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells by promoting their proliferation. **Immunology**, v. 118, n. 1, p. 58-65, 2006.

PRIETSCH, S. O. M. et al. Fatores de risco para sibilância recorrente em menores de 13 anos no Sul do Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 20, p. 331-337, 2006.

ROSARIO C. S. Fatores associados à conjuntivite alérgica em adolescentes de Curitiba, Paraná. [Dissertação] 2018. Curitiba (PR): **Universidade Federal do Paraná**; 2018. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/65989>. Acesso em 25 de Maio de 2020.

SANDBERG, J. K.; LJUNGGREN, H. Development and function of CD1d-restricted NKT cells: influence of sphingolipids, SAP and sex. **Trends in immunology**, v. 26, n. 7, p. 347-349, 2005.

SCHACHTER, L. M. et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. **Thorax**, v. 56, n. 1, p. 4-8, 2001.

SEARS, M. R. et al. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 23, n. 11, p. 941-948, 1993.

SIMÕES, M. C. R. S et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 95, n. 6, p. 720-727, 2019.

SOLÉ, D. Sibilância na infância. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 6, p. 337-339, 2008.

SOUSA, R. B. et al. Fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes: estudo caso-controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p. 15, 2016.

STARK, P. C. et al. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 168, n. 2, p. 232-237, 2003.

STRONG, C.; CHANG, L. Family socioeconomic status, household tobacco smoke, and asthma attack among children below 12 years of age: gender differences. **Journal of Child Health Care**, v. 18, n. 4, p. 388-398, 2014.

SZCZEKLIK, W.; SANAK, M.; SZCZEKLIK, A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 114, n. 2, p. 248-253, 2004.

TAKEDA, M. et al. Gender difference in allergic airway remodelling and immunoglobulin production in mouse model of asthma. **Respirology**, v. 18, n. 5, p. 797-806, 2013.

THURLBECK, W. M. Postnatal human lung growth. **Thorax**, v. 37, n. 8, p. 564-571, 1982.

WANDALSEN, G. F. et al. Gender differences in the relationship between body mass index (BMI) changes and the prevalence and severity of wheezing and asthma in the first year of life. **Allergologia et immunopathologia**, v. 43, n. 6, p. 562-567, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Air Pollution and Child Health: Prescribing Clean Air**. 2018. Disponível em <http://www.who.int/ceh/publications/air-pollution-child-health/> ver/. Accessed May/2020.

YANG, K. D. et al. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+ 49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 34, n. 1, p. 32-37, 2004.

ZEIN, J. G.; DENSON, J. L.; WECHSLER, M. E. Asthma over the adult life course: gender and hormonal influences. **Clinics in Chest Medicine**, v. 40, n. 1, p. 149-161, 2019.

ANEXO 1 – CARTA AO EDITOR

Ann Allergy Asthma Immunol 125 (2020) 115–116



Contents lists available at ScienceDirect



Correspondence

Recurrent wheezing in infancy Is the tropic different?



To the Editor: We read with interest the article by Larenas-Linnemann et al¹ about risk factors for wheezing in infancy in primary health care settings in the tropics. They concluded that infant wheezing is frequent in the tropics; most infants have their first episode between 2 and 4 months of age. More than 40% of them are brought to the emergency department, which indicates a considerable burden on health care costs. In addition, their study points out several possible risk and protective factors related to the presence of wheezing, some of which were not reported previously.

The International Study of Wheezing in Infants (EISL) is a cross-sectional, multicentric study that applies a standardized and validated questionnaire to parents of infants aged 12 to 15 months who attended health centers in primary care settings for routine visits or immunization.^{2,3}

In our experience, the EISL questionnaire provided findings similar to those of the study by Larenas-Linnemann et al on the prevalence and associated factors of recurrent wheezing (RW) in the first year of life.⁴⁻⁷

Among the 30,093 infants surveyed, 45.2% (95% CI 44.7%-45.8%) had at least 1 episode of wheezing and 20.3% (95% CI 19.8%-20.7%)

than US \$1000, history of parental asthma, nursery school attendance, male sex, tobacco use during pregnancy, having colds in the first 3 months of life, and protection factor from breastfeeding for more than or equal to 3 months.¹⁰

In conclusion, there are few differences in the risk and protective factors for wheezing in the first year of life worldwide. Socio-economic factors seem to be related to RW rather than geographic or climatic conditions.

Herberto J. Chong-Neto, MD, PhD*

Wellington Fernando Silva Ferreira, APRN, MSc student*

Marilyn Urrutia-Pereira, MD, PhD[†]

Dirceu Solé, MD, PhD[‡]

Nelson Augusto Rosário, MD, PhD*

*Federal University of Paraná

Brazil

[†]Federal University of Pampa

Brazil

[‡]Federal University of São Paulo

Brazil