

# Asma: Idade de Surgimento Pode ser um Fator para o Aumento da Prevalência

## Asthma: Age of Onset May be a Factor for the Increased Prevalence

Celso Taques Saldanha<sup>a</sup>; Eliângela de Lima<sup>a\*</sup>; Rafael Pimentel Saldanha<sup>a</sup>; Rafael Ghisi<sup>a</sup>; Erick Figueiredo Saldanha<sup>a</sup>; Elias Nasralla Neto<sup>b</sup>; Evanice Menezes Marçal Vieira<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Universidade de Cuiabá, Curso de Medicina, MT, Brasil

<sup>b</sup>Universidade de Cuiabá, MT, Brasil

\*E-mail: limaeli@hotmail.com

Recebido: 18 de fevereiro de 2014; Aceito: 15 de junho de 2014

### Resumo

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns na população infantil e o aumento da sua prevalência tem se tornado foco de muitas pesquisas epidemiológicas. Nas últimas décadas, observou-se aumento de aproximadamente 50% em sua prevalência, com índices diferentes entre os continentes. Desta forma, o objetivo desse estudo foi fazer uma revisão bibliográfica a respeito da prevalência e idade de surgimento da asma. A presente revisão faz uma abordagem sobre a prevalência, idade de surgimento e fatores de risco em crianças com asma. Foram consultados artigos científicos indexados nas Bases de Dados Scientific Electronic Library Online - SCIELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS, e PubMed, utilizando como descritores: asma, surgimento da asma, fatores de risco para asma. Os critérios de elegibilidade foram estudos que apresentassem dados referentes à prevalência da asma, idade de surgimento e fatores de risco para o desenvolvimento, preconizados entre os anos de 1990 até os mais atuais de 2014. As manifestações clínicas surgem, geralmente, na população infantil abaixo de 5 anos de vida, portanto maior atenção individualizada pelos profissionais de saúde deve ser dada às crianças com prováveis diagnósticos de asma, a fim de se propor condutas e estabelecer prognósticos.

**Palavras-chave:** Asma. Fatores de Risco. Criança.

### Abstract

*Asthma is one of the most common chronic diseases among child population; the increase in its prevalence has become the focus of much epidemiologic research. In recent decades, it was observed an increase of approximately 50% in its prevalence, with different indices among the continents. In this way, the object of our study was making a bibliographic review about the prevalence and the age of onset. This review takes a relevant approach about the prevalence, the age of onset and the risk factors in children with asthma. The research was conducted through a bibliographic review on scientific articles in databases Scientific Electronic Library Online - SciELO, Latin-american and Caribbean Health Sciences - LILACS and PubMed, using as descriptors: asthma, asthma onset, asthma risk factors. The eligibility criteria were studies presenting data relating to asthma prevalence, age of onset, and risk factors, preconized from 1990 to 2014. Clinical manifestations appear usually in the child population under 5 years old, thus, more individualized attention by healthcare professionals must be given to children with probable diagnosis of asthma in order to propose conducts and establish prognostics.*

**Keywords:** Asthma. Risk Factors. Child.

## 1 Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, aperto no peito e tosse, principalmente à noite e pela manhã, ao despertar<sup>1</sup>.

As crises asmáticas podem ser desencadeadas por diversos fatores e acometer um mesmo paciente, sendo que entre os indivíduos asmáticos é comum encontrarmos hiperreatividade de vias aéreas<sup>2</sup>.

Em função de seus diversos fatores de risco associados, principalmente, a componentes genéticos e ambientais<sup>3</sup>, a asma tem-se apresentando, ainda, com uma enorme variabilidade de prevalência entre os continentes, em decorrência, provavelmente, das inúmeras metodologias

empregadas em seus levantamentos. Torna-se, dessa forma, importante o conhecimento da prevalência com seus fatores de risco, pois a ocorrência dessa enfermidade vem aumentando nas últimas décadas em muitas localidades, notadamente nas crianças, questionando-se qual seria a causa desse incremento.

Considerando-se que a asma relaciona-se direta e indiretamente a uma variada gama de estímulos na sua gênese e que diferentes valores de prevalência são encontrados conforme a região em estudo, buscou-se, nesta pesquisa, o conhecimento da prevalência e idade do seu surgimento na população pediátrica<sup>4</sup>.

## 2 Desenvolvimento

### 2.1 Metodologia

A pesquisa foi realizada a partir da revisão bibliográfica, sendo consultados artigos científicos localizados nas bases

de dados de Scientific Electronic Library Online - SCIELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e PubMed, utilizando como descritores: asma, surgimento da asma, fatores de risco para asma. Os critérios de elegibilidade foram estudos que apresentassem dados referentes à prevalência da asma, idade de surgimento e fatores de risco para o desenvolvimento da asma, preconizados entre os anos de 1990 até os mais atuais de 2014.

## 2.2 Dados de prevalência

Beasley<sup>5</sup> relata o aumento da prevalência da asma em crianças e adultos até a idade de 44 anos, na maior parte dos países e que, de acordo com estudos multicêntricos - ISAAC, o Brasil encontra-se em oitavo lugar, com uma prevalência média de 20%<sup>5,6</sup>. A constatação desse aumento ocorreu a partir da segunda metade do século passado<sup>7</sup> e, mesmo que alguns dados atuais sugerem a diminuição da mortalidade por asma, inúmeras pesquisas têm indicado o aumento do seu aparecimento<sup>5</sup>.

A prevalência da asma é variada, sendo que em algumas regiões fica próximo a zero e em outras chega a 30%. Os principais fatores responsáveis por essas variações incluem diferenças genéticas entre as diversas etnias, características ambientais locais, meio de diagnósticos empregados e diferenças na sua conceituação<sup>3</sup>.

De modo geral, se aceita prevalência em torno de 10% entre as crianças e 5% em adultos<sup>8</sup>. Estimativas em populações estudadas apresentam também variação de 5 a 10% na maioria dos países ocidentais<sup>9</sup>.

Estudos multicêntricos internacionais - ISAAC demonstram que a prevalência da asma até a adolescência situa-se ao redor de 27% a 28,5%, mas chegou a 30% na Austrália, que obteve o maior índice do mundo<sup>4</sup>. Ainda com base nos dados do ISAAC, confirma-se que são grandes as diferenças entre as diversas populações, encontrando-se altas prevalências também na Irlanda, Nova Zelândia e no Reino Unido (20 a 30%), e pouca prevalência em alguns países da Europa Oriental, principalmente na Albânia e Romênia, cujos valores encontrados situam-se entre 2,5 a 5%<sup>4</sup>.

Outras investigações epidemiológicas indicam prevalência na Austrália e Nova Zelândia em torno de 10% para os adultos e 20%<sup>10</sup> para as crianças e entre os norte-americanos as estimativas mais recentes descrevem que aproximadamente 10,6% dos adultos e 12,6% das crianças padecem dessa doença<sup>11</sup>.

Pesquisadores apontam, ainda, que, de modo geral, 7,2% dos indivíduos em todo mundo apresentam asma<sup>12</sup> e que na América do Sul a prevalência é tão elevada como a encontrada em países desenvolvidos, alcançando em média, 9,9%<sup>5</sup>, tendo a Argentina prevalência de 5,5% e o Brasil com 11,4%<sup>13</sup>.

No Brasil, a asma é apresentada como importante problema de saúde pública, assumindo predominância na população infantil, com aproximadamente 10%<sup>14</sup>. Verificam-se ainda, em análises epidemiológicas brasileiras, grandes variações

regionais, apresentando, inclusive, valores comparáveis aos países de alta predominância dessa enfermidade e que, mesmo existindo indícios do aumento verificado em grande parte do mundo, o Brasil parece indicar estabilidade, tendo alcançado, porém, grandes patamares<sup>1</sup>.

## 2.3 Idade do surgimento

Embora a asma possa surgir em qualquer idade, sabe-se que a maior incidência e prevalência são na população pediátrica, tendo a maioria das manifestações iniciais do primeiro episódio verificada em idades inferiores a cinco anos de vida e, em até 50% dos casos, no primeiro ano de idade<sup>13</sup>. Esses dados são reforçados por outros inquéritos epidemiológicos, nos quais são relatadas que as crises iniciais têm mediana nas idades de 24 meses<sup>15</sup>.

Knorr *et al.*<sup>16</sup> citam que a maior prevalência da asma infantil ocorre na faixa etária de 2 a 7 anos, começando seus primeiros episódios nos 3 primeiros anos de vida.

Por outro lado, Kobinger<sup>17</sup> reportou que as crises de sibilância são, muitas vezes, confundidas com crises asmáticas no início da vida, ficando a maioria desses episódios de chiado ligados à imaturidade imunológica e à forma de resposta pulmonar normal, portanto nem sempre devem ser tidos como uma expressão de doença pulmonar. Constata-se que somente 15 a 20% das crianças com persistência das crises de sibilância nesse período da vida necessitariam de atenção mais individualizada pelos profissionais da saúde, incluindo, entre outros cuidados, uma análise minuciosa de antecedentes pessoais de atopia, antes de propor condutas e se estabelecer o prognóstico<sup>17</sup>.

Sabe-se, igualmente, que a hiperreatividade brônquica, tida como uma das principais características da asma, pode ser encontrada a partir da quarta semana de vida e que também a inflamação brônquica já está presente desde os estágios iniciais da asma<sup>18</sup>. Igualmente, lactentes apresentando hiperreatividade brônquica não parece ser fator de risco a uma posterior manifestação da enfermidade asmática, pois se constatou que muitas crianças sem apresentar doenças respiratórias manifestavam hiperreatividade brônquica à histamina inalada imediatamente após o nascimento. Ao contrário do observado nessas crianças com brônquios hiperreativos, constatou-se que indivíduos em idades escolares (7-10 anos) com reatividade brônquica aumentada à histamina apresentavam forte associação com asma<sup>19</sup>.

Há registro em inquérito nacional que mais da metade das crianças brasileiras apresentam o primeiro episódio das crises asmáticas no primeiro ano de vida, alcançando 76% até o segundo ano de idade<sup>20</sup>.

No Hospital das Clínicas da Fundação de Assistência, Estudo e Pesquisa de Uberlândia, foi detectado que a maioria das enfermidades asmáticas ocorreu no grupo pediátrico, principalmente na faixa etária compreendida entre 2 e 6 anos, tendo uma média de 3,8 anos<sup>21</sup>. No serviço pediátrico para doença alérgica de Curitiba/PR, comprovou-se também maior

frequência de início para asma em idades inferiores a 3 anos<sup>22</sup>.

Estudos apontam, ainda, que o diagnóstico da asma possa ser feito em indivíduos menores de dois anos<sup>23</sup>. No entanto, tem ocorrido confusão diagnóstica com bronquite, bronquiolite, infecções respiratórias agudas, principalmente em casos em que as crises asmáticas são desencadeadas por infecções respiratórias<sup>3,24</sup> e, uma vez que a asma infantil é uma doença crônica de fácil confusão com outras patologias respiratórias, seu diagnóstico é geralmente adiado nessa população, principalmente entre os menores de um ano de vida.

Importante igualmente descrever que, apesar dessa enfermidade ser descrita em lactentes, a procura de atendimentos médicos pelos familiares responsáveis por suas crianças apresentando essa doença ocorre somente em idades mais avançadas, contribuindo, dessa forma, para o retardo do diagnóstico em idades mais precoces<sup>20</sup>.

Assim, embora a asma possa surgir em qualquer época da vida, é a criança que expressa os primeiros episódios asmáticos, notadamente, antes dos três anos de idade. Possivelmente, a relativa imaturidade infantil, às voltas com adaptação ao ambiente adverso a um ser ainda em processo de desenvolvimento, seja o fator mais importante nesse processo<sup>25</sup>.

#### 2.4 Fatores de risco

Fatores genéticos foram apontados como uma das prováveis causas do acréscimo da prevalência da doença asmática observada nas últimas décadas, levando-se em consideração que indivíduos com hiperreatividade brônquica têm apresentado associações com histórias clínicas de doenças alérgicas em um de seus familiares<sup>26</sup>.

O aumento das afecções alérgicas tem grande importância no desenvolvimento da asma infantil, destacando-se que, aproximadamente 80% das crianças asmáticas são atópicas (pré-disposição hereditária para a produção de IgE específica), assumindo, da mesma maneira, os aerolígenos relevância fundamental na sensibilização desses indivíduos<sup>18,27</sup>. Sabe-se, ainda, que a asma mediada por IgE a alérgenos comuns na população infantil possui o fator predisponente identificável mais forte para persistência dessa enfermidade em adultos<sup>28</sup>, salientando-se que a IgE não ultrapassa a placenta, sendo sintetizada pelo fígado fetal com 11 semanas e pelo pulmão com 21 semanas.

Von Mutius<sup>19</sup> cita que a doença asmática é mais grave em crianças sensibilizadas a alérgenos respiratórios em comparação às crianças asmáticas não sensibilizadas. Por outro lado, não há evidências satisfatórias que a hiperreatividade brônquica seja determinada apenas por fatores genéticos<sup>29,30</sup>.

Uma hipótese para explicar o aumento da prevalência é a associação inversa com as infecções na infância (teoria da higiene), pois devido às melhores condições sanitárias e aos programas de imunização nos países mais desenvolvidos, um declínio em muitas doenças infecciosas e aumento na prevalência das doenças atópicas foram observados<sup>31</sup>.

Uma maior ativação de células T auxiliares - Th1, em consequência das infecções virais ou bacterianas (respiratórias ou digestivas) durante a infância, poderia impedir a proliferação de clones de células Th2, inibindo o surgimento das doenças alérgicas e, concomitantemente, da asma<sup>19</sup>.

Uma vez que a carga global das infecções tem diminuído em muitos países, ocorre uma resposta preponderante imunológica no sentido Th2, levando à produção aumentada, principalmente de interleucinas (IL-4 e IL-5), provocando início e perpetuação inflamatória brônquica, que é o principal fator fisiopatogênico tanto para a asma alérgica como não-alérgica<sup>32</sup>.

Verifica-se, no entanto, que a infecção pelo vírus sincicial respiratório ou o rinovírus poderá, em determinado estágio da maturação pulmonar, provocar episódios asmáticos num hospedeiro susceptível<sup>19</sup>. Observa-se também que, o Brasil, mesmo possuindo alta incidência de afecções infecciosas, situa-se, entre os países com elevada prevalência da enfermidade asmática, comparando-se às nações com baixa incidência das doenças infecciosas.

Nafstad *et al.*<sup>33</sup> demonstram que infecções respiratórias precoces em menores de 12 meses de idade não protegem contra o desenvolvimento das doenças atópicas durante os próximos 10 anos de vida. Há, por outro lado, publicações indicando que as infecções virais são responsáveis por mais de 70% dos desencadeamentos das crises asmáticas na infância e adolescência<sup>34</sup>, principalmente em crianças menores de 5 anos, sobressaindo-se o vírus sincicial respiratório.

Sabe-se que as crianças têm substrato anatomofisiológico propício ao desenvolvimento das infecções respiratórias, justificando-se a maior prevalência das agressões brônquicas. Desse modo, ocorre uma alta demanda nos serviços de saúde, tanto em nível ambulatorial como hospitalar, pois os aparelhos respiratórios das crianças em idades escolares apresentam um crescimento do número de alvéolos em até 10 vezes desde o nascimento, incluindo o aumento do número médio de gerações brônquicas, à custa dos bronquíolos distais, enfatizando-se, ainda, que a hiperreatividade brônquica decorrente de infecções virais fica persistente nesses indivíduos por até 6 semanas<sup>23</sup>.

Portanto, uma sensibilização precoce antes dos 6 a 8 anos é o vaticínio mais sensível da asma quando comparada com a sensibilização em idades mais tardias<sup>19</sup>.

Estudo brasileiro realizado em ambulatório especializado para doenças pulmonares comprovou que o perfil dos atendimentos infantis antes dos 6 anos de idade, com sintomas de chiados, tem predomínio na faixa etária inferior a 3 anos, salientando-se que essa etapa da vida é a mesma onde predomina a sibilância reacional às infecções respiratórias virais<sup>35</sup>.

Importante destacar que a ocorrência da infecção por vírus sincicial respiratório tem diminuído, enquanto as enfermidades atópicas têm aumentado. Zhang *et al.*<sup>23</sup> evidenciaram que as internações por bronquiolite viral mantiveram-se estáveis no

período do estudo, ao passo que houve aumento significativo das internações por crises de asma nesse mesmo período.

Em estudos de corte populacional, foi observado que o acometimento das crianças com bronquiolite por vírus sincicial respiratório está associado com subsequente sibilância e asma, mas não com o desenvolvimento de atopia, indicando que essa infecção viral pode levar a um fator de risco para a asma não-alérgica<sup>36</sup>. Outras pesquisas afirmam, ainda, que as infecções por rinovírus, manifestando-se como resfriado comum, são particularmente frequentes em crianças asmáticas, porém, não estão relacionadas com a causalidade dos episódios de broncoespasmos mas com a maior sensibilidade destas crianças às infecções por esse patógeno<sup>37</sup>.

### 3 Conclusão

Uma vez que a asma na infância carece de boa especificidade e sensibilidade em crianças abaixo de cinco anos, o seu diagnóstico torna-se subestimado e, seu tratamento, retardado. A variabilidade na prevalência dessa patologia pode estar mascarada, uma vez que existem na literatura diferenças na prevalência, possivelmente por se tratarem de estudos de regiões distintas ou com diferentes metodologias empregadas. No entanto, esses dados podem ainda ser mais alarmantes, já que a população pediátrica muitas vezes não expressa seus sintomas verbalmente, o que pode retardar seu diagnóstico. Assim, as informações obtidas são um alerta para os atendimentos médicos ambulatoriais ou hospitalares, pois indicam relevância na estatística apresentada. Além disso, as crianças com suspeita de asma devem ser encaminhadas aos serviços de saúde especializados, objetivando minimizar a confusão diagnóstica e, igualmente, oferecer tratamento mais precocemente.

### Referências

1. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. Rev Bras Alerg Immunopatol 2006;29:222-45.
2. Zulato SA, Kamoi TO, Rosário Filho NA. Avaliação do nível de conhecimento sobre a asma em ambulatório especializado. Rev Bras Alerg Immunopatol 2000;23:137-42.
3. Nicolussi FH, Santos AP, André SC, Veiga TB, Takayanagui AM. Air pollution and respiratory allergic diseases in school children. Rev Saúde Publica 2014;48(2):326-30.
4. The International Study of Asthma and allergies in childhood. Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international study of Asthma and allergies in childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998;12:315-35.
5. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. J Allergy Clin Immunol 2002;109:482-9.
6. Nelson KA, Garbutt J, Wallendorf M, Trinkaus K, Strunk RC. Primary care visits for asthma monitoring over time and association with acute asthma visits for urban Medicaid insured children. J Asthma 2014;4:1-23.
7. Campos A, Cruz EA. Asma: um grande desafio. São Paulo: Elsevier; 2005.
8. Salvi SS, Krischn MT, Sampson AP, Holgate ST. The anti inflammatory effects of changed drugs on the leukotrien and its use in asthma. Chest 2001;119:1533-46.
9. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. Eur Respir J 1992;5:601-41.
10. Campos HS. Asma: um problema global. J Pneumol 1993;19:123-8.
11. Hübner M, Pharm B, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. Immunol Allergy Clin North Am 2005;25:469-88.
12. Mauad T, Souza ASL, Saldiva PHN, Dolhnikoj M. Remodelamento brônquico na asma. J Pneumol 2000;26(2):91-98.
13. Global Initiative for Asthma - GINA. Global strategy for asthma management and prevention. National Heart Ung Blood Institute 2002;2:01-192.
14. Chatkin MN, Menezes AMB. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no Sul do Brasil. J Pediatr (Rio J) 2005;81(5):411-6.
15. Ferrari GF, Silva MS, Bossolan G, Borges VTM, Curi PR. Estudo retrospectivo (1980-1989) de 294 pacientes asmáticos estudados no ambulatório de pneumologia e alergia respiratória do HE/FMB-UNESP. Parte II: características da crise, antecedentes, desencadeantes. J Pneumol 1991;17:3.
16. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Ermenleu JH, Le Sonef P, Santanello N, et al. Montelukaste, an antagonism of leukotrien receptor for treatment of persistente asthma in children of age 2 to 5. Pediatrics 2001;108:3-5.
17. Kobinger MEBA. Crises de sibilância na criança. São Paulo: Medpress; 2008.
18. Gauderer MCA, Souza MS. Asma brônquica: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Medpress; 2003.
19. Von Mutius E. A asma e bronquite sibilante. A atopia na infância. Nestlé 2000;60:1-11.
20. Pastorino AC, Accioly AP, Lanzellotti R, Camargo MCD, Jacob CMA, Grumach AS. Asma: aspectos clínico-epidemiológico de 237 pacientes de um ambulatório pediátrico especializado. J Pediatr 1998;74:49-58.
21. Sologurem MJJ. Estudo da ocorrência de correlação entre crises de asma e fatores meteorológicos. J Pneumol 1996;22:4.
22. Miyagi R, Kovalhuk L, Rosário NA, Riedi CA, Cat ML. Asma na criança: aspectos clínicos de 3077 pacientes de um ambulatório especializado. Hospital de Clínicas de Curitiba, PR. Rev Bras Alerg Immunopatol 2004;27:165.
23. Zhang L, D'ávila NEM, Santos JCD, Ferruzzi ENH, Chitolina J, Costa MMG. Tendência das hospitalizações por asma em crianças. J Pediatr 1999;75:245-55.
24. Pite H, Pereira AM, Morais-Almeida M, Nunes C, Bousquet J, Fonseca JÁ. Prevalence of asthma and its association with rhinitis in the elderly. Respir Med 2014:1-10.
25. Camargos P, Profeta S. Tratamento farmacológico de manutenção de asma na faixa etária pediátrica. Rev Bras Alerg Immunopatol 2002;25:109-115.
26. Fiore RM, Compassi ABR, Loss CO, Kraneye D, Pampanelli KB, Fritcher CC. Variação na prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares de Porto Alegre, RS. J Pneumol 2001;27:237-42.
27. Dutra BMRS, Rosário Filho NA, Zavadniak AF. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. Rev Bras Alerg Immunopatol 2001;24:189-95.
28. Limb SL, Brown KC, Wood RA. Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1213-9.

29. Hargreave FE, Dalavich J, O'Byrne PM, Ramsdale EH, Daniel EE. The origin of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:825-32.
30. Smith SR, Wakefield DB, Cloutier MM. Relationship between pediatric primary provider visits and acute asthma ED visits. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(11): 1041-7.
31. Britto MCA, Freire EFC, Bezerra PGM, Brito RCCM, Rego JC. Baixa renda como fator de proteção contra asma em crianças e adolescentes usuários do Sistema Único de Saúde. *J Bras Pneumol* 2008;34(5):251-5.
32. Lund S, Walford HH, Doherty TA. Type II innate lymphoid cells in allergic disease. *Curr Immunol Rev* 2013;9(4):214-21.
33. Nafstad P, Brunekreej B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo birth cohort. *Pediatrics* 2005;2:116-255.
34. Wandalsen GF, Silva MGN, Solé D. Asma aguda-avaliação e tratamento. *Tratado de Pediatria/Sociedade Brasileira de Pediatria*. Barueri: Manole; 2007.
35. Ypaguirre ITR, Costa PFBM, Firmida M, Mesquita AP, Pérez MA, Amaral LS, *et al.* Perfil clínico e epidemiológico de crianças com início de sibilância antes dos seis anos, atendidas no ambulatório de pneumologia infantil do Hospital Geral de Bom Sucesso – RJ. (CHGB). *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2002;25:65.
36. Henderson F, Hilliard TN, Sheriff A, Stalker D, AL Shammari N, Thomas HM. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:386-92.
37. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, D.I Pietranton FC, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people a systematic review. *Lancet* 2005;1366:1165-74.

