

Associação entre vírus respiratórios e asma em crianças e adolescentes: uma revisão de escopo

Association between respiratory viruses and asthma in children and adolescents: a scoping review

Asociación entre los virus respiratorios y el asma en niños y adolescentes: una revisión de alcance

Recebido: 02/12/2021 | Revisado: 10/12/2021 | Aceito: 17/12/2021 | Publicado: 01/01/2022

Giseldo Pinheiro Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0699-0458>

Faculdade Supremo Redentor, Brasil

E-mail: giselmopinheiro@hotmail.com

Rose Daiana Cunha dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-9491>

Faculdade Supremo Redentor, Brasil

E-mail: dainna11@hotmail.com

João Victor Ferreira Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-0956>

Faculdade Supremo Redentor, Brasil

E-mail: araujojvf@gmail.com

Vanessa Graziela da Cunha Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9641-2154>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: vanessagcmedeiros@gmail.com

Alessandra Gomes Mesquita

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0997-4613>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: alegmesquita07@gmail.com

Angela Falcai

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7504>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: afalcai@gmail.com

Resumo

A asma é uma doença inflamatória crônica que acomete as vias aéreas e causa sintomas como dispneia, sibilos e tosse. Estima-se que existam cerca de 339 milhões de pessoas convivendo com asma no mundo e que a influência de microrganismos seja considerada um fator de risco para o aparecimento de asma na infância. Diante disso, esta revisão teve por objetivo analisar a relação entre a exposição a vírus respiratórios e a ocorrência de asma em crianças e adolescentes. Para tal metodologia, foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed e Science Direct por artigos em inglês utilizando a estratégia de pesquisa respiratory virus AND (children OR adolescence) AND (wheezing OR asthma). Dos 2.717 artigos encontrados, apenas 17 foram incluídos na revisão com base nos critérios de inclusão e exclusão considerados. Os resultados mostraram que o Rinovírus e o Vírus Sincicial Respiratório foram os mais prevalentes nos artigos. Adicionalmente, ocorreram detecções para Adenovírus, Coronavírus, Enterovírus, Bocavírus, Influenza, Metapneumovírus e Parainfluenza, além da presença de coinfeção entre os vírus destacados e com bactérias. Os achados nesta revisão poderão auxiliar na elaboração de estratégias em saúde pública para se prevenir exacerbações de doenças respiratórias induzidas por vírus, tendo em vista que muitas das infecções causadas por esses agentes têm caráter sazonal.

Palavras-chave: Coinfeção; Pediatria; Prevenção de doenças; Rhinovirus; Sibilação.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease that affects the airways and causes symptoms such as dyspnea, wheezing and coughing. It is estimated that there are about 339 million people living with asthma in the world and that the influence of microorganisms is considered a risk factor for the onset of asthma in childhood. Therefore, this review aimed to analyze the relationship between exposure to respiratory viruses and the occurrence of asthma in children and adolescents. Searches were performed in the Pubmed and Science Direct databases for articles in English using the respiratory virus AND (children OR adolescence) AND (wheezing OR asthma) search strategy. Of the 2,717 articles found, only 17 were included in the review based on the considered inclusion and exclusion criteria. The results showed that Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus were the most prevalent in the articles found. Additionally, detections were found for Adenoviruses, Coronaviruses, Enteroviruses, Bocaviruses, Influenza,

Metapneumoviruses and Parainfluenza, in addition to the presence of coinfection between viruses and bacteria. The findings in this review may help in the development of public health strategies to prevent exacerbations of viral-induced respiratory diseases, given that many of the infections caused by these agents are seasonal in nature.

Keywords: Coinfection; Pediatrics; Prevention of diseases; Rhinoviruses; Hiss.

Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las vías respiratorias y provoca síntomas como disnea, sibilancias y tos. Se estima que hay alrededor de 339 millones de personas que viven con asma en el mundo y que la influencia de los microorganismos se considera un factor de riesgo para la aparición del asma en la infancia. Por lo tanto, esta revisión tuvo como objetivo analizar la relación entre la exposición a virus respiratorios y la aparición de asma en niños y adolescentes. Para esta metodología, se realizaron búsquedas en las bases de datos Pubmed y Science Direct de artículos en inglés utilizando la estrategia de búsqueda respiratory virus AND (children OR adolescence) AND (wheezing OR asthma). De los 2.717 artículos encontrados, solo 17 se incluyeron en la revisión con base en los criterios de inclusión y exclusión considerados. Los resultados mostraron que el rinovirus y el virus respiratorio sincitial fueron los más prevalentes en los artículos encontrados. Adicionalmente, también se encontraron detecciones de Adenovirus, Coronavirus, Enterovirus, Bocavirus, Influenza, Metapneumovirus y Parainfluenza, además de la presencia de coinfección entre virus y bacterias. Los hallazgos de esta revisión pueden ayudar en el desarrollo de estrategias de salud pública para prevenir exacerbaciones de enfermedades respiratorias inducidas por virus, dado que muchas de las infecciones causadas por estos agentes son de naturaleza estacional.

Palabras clave: Coinfección; Pediatría; Prevención de enfermedades; Rinovirus; Silbido.

1. Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica que acomete as vias aéreas caracterizada por episódios de broncoconstrição e hipersecreção de muco em resposta a estímulos variados. Os sintomas clínicos da doença incluem episódios recorrentes de dispneia, sibilos e tosse (Filho, 2016). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021), cerca de 339 milhões de pessoas convivem com a asma em todo o mundo e pelo menos 417.918 mortes ocorreram em decorrência da doença no ano de 2016. No Brasil, no período compreendido entre 2008 a 2013, estima-se que aconteceram mais de 120.000 internações decorrentes da doença por ano (Cardoso et al., 2017).

Além da alta prevalência, outro destaque é o uso de recursos públicos para manejo da asma, que inclui o custeio de consultas médicas, atendimentos de emergência, exames, compra de medicamentos, além de outras situações que afetam diretamente essa população, como faltas ao trabalho decorrentes dos sintomas clínicos da patologia. Autores como Costa et al. (2018) fizeram o acompanhamento de pessoas em tratamento de asma por um período de 12 meses e relataram que o custo do tratamento médio anual por paciente, considerando a inflação da época, foi de R\$ 2.207,99.

Ainda não há um tratamento capaz de curar a asma e, apesar dos relatos envolvendo fatores de risco para o aparecimento da doença, a comprovação da causalidade em estudos observacionais é difícil de ser realizada (Beasley et al., 2015). Entretanto, a exposição pré-natal ao tabagismo materno (Neuman et al., 2012), produção de anticorpos específicos após a exposição a determinados alérgenos (p. ex., ácaros, proteínas de animais, baratas e fungos) (Leynaert et al., 2019) e hiperresponsividade das vias aéreas durante a infância (Porsbjerg et al., 2006) foram descritos como fatores de risco prováveis para o desenvolvimento da doença.

Acredita-se que a influência de microrganismos também contribua para o desenvolvimento da asma durante a infância. Artigos datados da década de 1970 já associavam o rinovírus como um dos possíveis agentes responsáveis por causar asma tardia em crianças (Minor et al., 1974), o que ainda é documentado por meta-análises publicadas atualmente (Liu et al., 2017). Nessa perspectiva, esta revisão foi elaborada com o objetivo de se analisar a relação entre a exposição a vírus respiratórios e ocorrência asma em crianças e adolescentes.

2. Metodologia

Foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed e Science Direct por pesquisas originais publicadas no período

de 2014 a 2019 utilizando a seguinte estratégia de pesquisa: respiratory virus AND (children OR adolescence) AND (wheezing OR asthma).

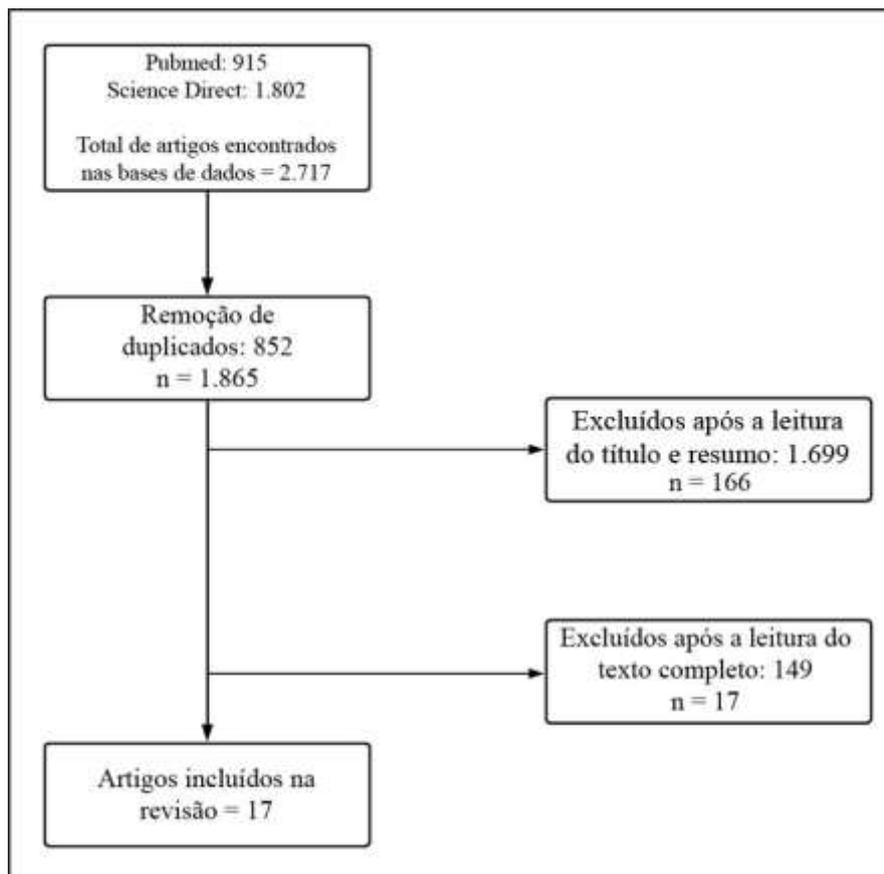
Os critérios de inclusão adotados foram: (1) o artigo ter sido publicado no idioma inglês; (2) a população-alvo ser constituída de indivíduos menores de 18 anos (crianças e adolescentes); (3) diagnósticos de asma e sibilância foram confirmados por uma equipe médica ou exames laboratoriais. Artigos que não se enquadravam nesses critérios foram desconsiderados.

Para a remoção de duplicados e catalogação dos artigos, utilizou-se o programa StArt®, desenvolvido pelo Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Após a catalogação ter sido concluída, os dados dos artigos incluídos na revisão foram exportados para uma planilha do programa LibreOffice Calc® e, posteriormente, categorizados em variáveis disponíveis em tabelas no tópico de Resultados.

3. Resultados

Dos 2.717 artigos encontrados, apenas 17 artigos foram incluídos na revisão de escopo. Os detalhes da seleção dos trabalhos são ilustrados na Figura 1.

Figura 1. Seleção dos artigos para a revisão de escopo.



Fonte: Autores.

Considerando os artigos incluídos na revisão de escopo (Tabela 1), os vírus respiratórios mais prevalentes foram o Rinovírus (RV) e Vírus Sincicial Respiratório (RSV). Outrossim, detectou-se também a presença do Adenovírus (AdV), Coronavírus (CV), Enterovírus (EV), Bocavírus (HBoV); Influenza (IF); Metapneumovírus (MpV) e Parainfluenza (PiV).

Cerca de 12 estudos mostraram a presença de coinfeção viral, três destacaram haver coinfeção com bactérias (Alsuwaidi et al., 2018; Kwon et al., 2014; Merckx et al., 2018) e uma pesquisa relatou a associação entre sibilância e bronquiolite (Barlotta et al., 2019). Os autores Hürdum (2015) e Kato (2015) relataram existir coinfeção viral além daqueles demonstrados nas variáveis da Tabela 1, porém não citaram os demais vírus em seus trabalhos. Em virtude dessa característica, foram incluídos na Tabela 1 somente os microrganismos destacados explicitamente pelos autores nos resultados de suas pesquisas.

Tabela 1. Variáveis dos estudos incluídos na revisão de escopo.

Artigo – país onde o estudo foi realizado	Idade (anos)	Participantes com asma e/ou sibilância	Método de detecção	Vírus mais frequente*	Outros vírus encontrados (5 mais prevalentes)*	Observações
Alsuwaidi et al. (2018) - Emirados Árabes	03-06	18	PCR multiplex	RV	CV, EV, AdV, PiV	Presença de coinfeções bacterianas e virais
Annamalay et al. (2017) – Marrocos	< 5	106	PCR	RV	–	–
Barlotta et al. (2019) – Itália	< 1	13	PCR	RV	–	Associação com bronquiolite
Bedolla-Barajas et al. (2017) – México	≤ 2	47	RT-PCR	MpV	HBoV, RV, RSV, AdV, IF	Presença de coinfeções virais
Choi et al. (2018) - Coréia do Sul	≤ 15	33	RT-PCR multiplex	RV	PiV, RSV, AdV, IF	–
García-García et al. (2017) – Espanha	< 14	1.078	RT-PCR aninhada	RV	RSV, AdV, MpV, HBoV	Presença de coinfeções virais
Hürdum et al. (2015) – Austrália	< 16	373	RT-PCR aninhada e imunofluorescência	RV	RSV	Presença de coinfeções virais**
Kato et al. (2015) – Japão	< 11	71	RT-PCR e PCR multiplex	RV	RSV, EV, CV, HboV, IF	Presença de coinfeções virais**
Kwon et al. (2014) - Coréia do Sul	< 4	28	RT-PCR	RV	IF, RSV, MpV, PiV	Presença de coinfeções bacterianas e virais
Merckx et al. (2018) – Canadá	1-12	958	RT-PCR	RV	RSV, MpV, EV, IF, PiV	Presença de coinfeções bacterianas e virais
Mummidi et al. (2017) – Índia	< 5	20	qPCR multiplex	RSV	PiV, HBoV, RV	Presença de coinfeções virais
Nenna et al. (2015) – Itália	< 1	29	RT-PCR e PCR multiplex	RSV	–	–
Nicolai et al. (2017) – Itália	< 4	56	RT-PCR	RSV	RV, HBoV, MpV	Presença de coinfeções virais
Rady et al. (2018) – Egito	0,2 ≤ 5	200	RT-PCR	RSV	RV, AdV, MpV, CV	Presença de coinfeções virais
Rosal et al. (2015) – Espanha	4 < 8	59	RT-PCR e PCR multiplex	RSV	HboV	–
Sun et al. (2016) – China	< 5	709	RT-PCR e imunofluorescência direta	RSV	RV, HBoV, PiV, IF, AdV	Presença de coinfeção viral
Tórtora et al. (2015) – Brasil	< 2	41	RT-PCR	AdV	RSV, MpV	Presença de coinfeção viral

Notas: *Inclui os participantes que possuem asma e/ou sibilância. **O artigo destaca que houve coinfeções além daquelas destacadas na tabela, porém não cita os demais vírus. *Abreviações:* AdV, adenovírus; CV, coronavírus; EV, enterovírus; HBoV, bocavírus; IF, influenza; MpV, metapneumovírus; PCR, reação em cadeia da polimerase; PiV, parainfluenza; qPCR, reação em cadeia da polimerase em tempo real; RSV, vírus sincicial respiratório; RT-PCR, reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa; RV, rinovírus.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados extraídos dos artigos.

4. Discussão

Por meio da revisão de escopo, fora investigado a prevalência dos principais vírus respiratórios associados à asma e sibilância em crianças e adolescentes. Os resultados mostraram que o RV e RSV foram detectados com maior recorrência. Os demais vírus incluíram AdV, CV, EV, HBoV, IF, MpV e PiV. Com exceção do AdV e HBoV, todos os vírus respiratórios possuem o RNA (retrovírus) como seu material genético, com tamanhos variáveis entre 100 a 600 nanômetros (Costa et al., 2014).

O RV foi o vírus mais frequente. Descrito desde os anos de 1956 em pacientes com infecção no trato respiratório, é relatado como a causa mais comum de resfriado e possui mais de 3 espécies e 100 sorotipos diferentes já catalogados (Baillie et al, 2018). O patógeno penetra no organismo através das vias respiratórias superiores, sendo detectado entre 2 a 4 dias após o início da infecção nas secreções nasais, evidenciando sintomas como tosse, espirros, obstrução, corrimento nasal e faringite (Brooks et al., 2014).

Em relação a fisiopatologia da doença, a inflamação brônquica constitui o mecanismo mais frequente na asma, resultando em interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. Na asma alérgica, a resposta mediada por IgE leva a liberação de mediadores inflamatórios pré-formados como a histamina e o fator ativador de plaquetas (PAF); e mediadores produzidos a partir do ácido araquidônico liberados na membrana celular (prostaglandinas e leucotrienos), o que causa vasodilatação e extravasamento vascular, com consequente edema na parede brônquica, hipersecreção de muco e broncoconstrição (Silva, 2008).

Em crianças, é comum o aparecimento de sibilância na infância. Contudo, aquelas que possuem menos de dois anos de idade, ao apresentarem mais de três episódios de sibilância num espaço de 6 meses, são classificadas como lactentes sibilantes, possuindo chances mais elevadas de desenvolver asma tardia (Solé, 2008). Nesse sentido, a presença de vírus respiratórios que causam sibilância na infância constitui um fator de risco para o desenvolvimento da asma. Consoante aos achados encontrados nesta revisão, algumas meta-análises destacaram que a associação entre RV e RSV na infância provocou hospitalizações relacionadas a episódios de sibilância em crianças e adolescentes (Liu et al., 2017; Régnier & Huels, 2013).

A variação sazonal constitui um fator interessante na exacerbação de infecções respiratórias, visto que a incidência viral se altera conforme as condições climáticas de cada país. Estudos demonstraram que ocorreu um aumento no número de exacerbações da asma nos Estados Unidos entre o período de outubro a novembro, referente aos meses de outono, época em que ocorre um aumento no número de doenças que acometem as vias respiratórias superiores (Wisniewski et al., 2016; Gerhardsson et al., 2017).

Medidas preventivas como a vacinação contra vírus respiratórios, uso de fármacos para reduzir os episódios de exacerbação e ações de educação em saúde permitem a melhoria na qualidade de vida dos indivíduos que convivem com asma e sibilância (Jackson et al., 2011). Adicionalmente, a associação entre essas duas doenças no período da infância necessita de maiores esclarecimentos, de modo que possa ser possível identificar o papel de vírus respiratórios e outros microrganismos no desencadeamento e/ou exacerbação de doenças no sistema respiratório.

5. Conclusão

Através da análise dos artigos, evidenciou-se que o RV e RSV foram os vírus respiratórios mais frequentes em crianças e adolescentes com asma e sibilância. Outros vírus incluíram o AdV, CV, EV, HBoV, IF, MpV e PiV, além de serem relatadas a presença de coinfeções com bactérias.

Os achados nesta revisão, juntamente do auxílio de medidas preventivas como a vacinação, ações educativas sobre a asma e o acompanhamento clínico; poderão auxiliar na elaboração de estratégias de saúde para se prevenir exacerbações de

doenças respiratórias induzidas por vírus, possibilitando, dessa maneira, a diminuição no número de hospitalizações relacionadas a essas patologias.

Referências

- Baillie, V. L., Olwage, C. P., & Madhi, S. A. (2018). Review on Clinical and Molecular Epidemiology of Human Rhinovirus-Associated Lower Respiratory Tract Infections in African and Southeast Asian Children. *Pediatr Infect Dis J*, 37(7), 185-194. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001897>
- Barlotta, A., Pirillo, P., Stocchero, M., Donato, F., Giordano, G., Bont, L., Zanconato, S., Carraro, S., & Baraldi, E. (2019). Metabolomic Profiling of Infants With Recurrent Wheezing After Bronchiolitis. *The Journal of infectious diseases*, 219(8), 1216-1223. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy659>
- Beasley, R., Semprini, A., & Mitchell, E. A. (2015). Risk factors for asthma: is prevention possible? *The Lancet*, 386(9998), 1075-1085. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00156-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00156-7)
- Bedolla-Barajas, M., Montero, H., Morales-Romero, J., Landa-Cardeña, A., Díaz, J., Delgado-Figueroa, N., & Orozco-Alatorre, L. G. (2017). Prevalence of respiratory viruses in wheezing children not older than 24 months of age. *Gac Med Mex*, 153(3), 329-334.
- Brooks, G. F. (2014). *Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg* (26a ed.). AMGH.
- Cardoso, T. A., Roncada, C., Silva, E. R., Pinto, L. A., Jones, M. H., Stein, R. T., & Pitrez, P. M. (2017). Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. *J Bras Pneumol*, 43(3), 163-168.
- Choi, E., Ha, K. S., Song, D. J., Lee, J. H., & Lee, K. C. (2018). Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr*, 61(6), 180-186. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.6.180>
- Costa, E., Caetano, R., Werneck, G. L., Bregman, M., Araújo, D. V., & Rufino, R. (2018). Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saúde Pública*, 52(27), 1-11. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000153>
- Costa, L. D., Costa, P. S., & Camargos, P. A. (2014). Exacerbation of asthma and airway infection: is the virus the villain?. *Jornal de Pediatria*, 90(6), 542-555. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.07.001>
- Filho, G. B. (2016). *Bogliolo, Patologia* (9 ed.). Guanabara Koogan.
- García-García, M. L., Calvo, C., Rey, C., Díaz, B., Mollinero, M. M., Pozo, F., & Casas, I. (2017). Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PLoS ONE*, 12(3), Artigo e0173504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173504>
- Gerhardsson, V. M., Gustafson, P., McCrae, C., Edsbäcker, S., & Johnston, N. (2017). Seasonal and geographic variations in the incidence of asthma exacerbations in the United States. *Journal of Asthma*, 54(8), 818-824. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1277538>
- Hürdum, S. H., Zhang, G., Khoo, S. K., Bizzintino, J., Franks, K. M., Lindsay, K., Keil, A. D., Cox, D. W., Goldblatt, J., Bochkov, Y. A., Gern, J., Ulrik, C. S., Souëf, P. N., & Laing, I. A. (2015). Recurrent rhinovirus detections in children following a rhinovirus-induced wheezing exacerbation: A retrospective study. *International journal of pediatrics and child health*, 3(1), 10-18. <https://doi.org/10.12974/2311-8687.2015.03.01.2>
- Jackson, D. J., Sykes, A., Mallia, P., & Johnston, S. L. (2011). Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 128(6):1165-1174. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.024>
- Kato, M., Suzuki, K., Yamada, Y., Maruyama, K., Hayashi, Y., & Mochizuki, H. (2015). Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 64 Suppl, S64-S70. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.06.008>
- Kwon, J. M., Shim, J. W., Kim, D. S., Jung, H. L., Park, M. S., & Shim, J. Y. (2014). Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean journal of pediatrics*, 57(1), 29-34. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.1.29>
- Leynaert, B., Le Moual, N., Neukirch, C., Siroux, V., & Varraso, R. (2019). Environmental factors favoring the development of asthma. *Presse Med*, 48(3), 262-273. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.022>
- Liu, L., Pan, Y., Zhu, Y., Song, Y., Su, X., Yang, L., Li, M. (2017). Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open*, 7, Artigo e013034. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013034>
- Minor, T. E., Dick, E. C., DeMeo, A. N., Ouellette, J. J., Cohen, M., & Reed, C. E. (1974). Viruses as Precipitants of Asthmatic Attacks in Children. *JAMA*, 227(3), 292-298. <http://doi.org/10.1001/jama.1974.03230160020004>
- Mummidi, P. S., Tripathy, R., Dwibedi, B., Mahapatra, A., & Baraha, S. (2017). Viral aetiology of wheezing in children under five. *The Indian journal of medical research*, 145(2), 189-193. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_840_15
- Nenna, R., Ferrara, M., Nicolai, A., Pierangeli, A., Scagnolari, C., Papoff, P., Antonelli, G., Moretti, C., & Midulla, F. (2015). Viral load in infants hospitalized for respiratory syncytial virus bronchiolitis correlates with recurrent wheezing at thirty-six-month follow-up. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(10), 1131-1132. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000825>
- Neuman, Å., Hohmann, C., Orsini, N., Pershagen, G., Eller, E., Kjaer, H. F., Gehring, U., Granell, R., Henderson, J., Heinrich, J., Lau, S., Nieuwenhuijsen, M., Sunyer, J., Tischer, C., Torrent, M., Wahn, U., Wijga, A. H., Wickman, M., Keil, T., & Bergström, A. (2012). Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(10), 1037-1043.

- Nicolai, A., Frassanito, A., Nenna, R., Cangiano, G., Petrarca, L., Papoff, P., Pierangeli, A., Scagnolari, C., Moretti, C., & Midulla, F. (2017). Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J.*, 36(2), 179-183. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001385>
- Porsbjerg, C., von Linstow, M. L., Ulrik, C. S., Nepper-Christensen, S., & Backer, V. (2006). Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest.*, 129(2), 309-316. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.309>
- Rady, H. I., & Kholy, A. E. (2018). Prevalence of Human rhinovirus infection in young children with acute wheezing. *The Gazette of the Egyptian Paediatric Association*, 66(2), 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.epag.2018.05.001>
- Régnier, S. A., & Huels, J. (2013). Association Between Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Infants and Respiratory Sequelae. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 32(8), 820-826. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31829061e8>
- Rosal, T., García-García, M. L., Calvo, C., Gozalo, F., Pozo, F., & Casas, I. (2016). Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergologia et Immunopathologia*, 44(5), 410-414. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.07.004>
- Silva, E. C. F. (2008). Bronchial Asthma. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 7, 33-57. <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9249>
- Solé, D. (2008). Sibilância na infância. *J Bras Pneumol.*, 34(6), 337-339. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000600001>
- Sun, H., Sun, Q., Jiang, W., Chen, Z., Huang, L., Wang, M., Ji, W., Shao, X., & Yan, Y. (2016). Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing. *Braz j Infect Dis.*, 20(2), 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.12.005>
- Tórtora, R. P., Guimarães, M. A. A.M., Souza, L. M., Santos, I. A., Varella, R. B., Fátima, P. M. M., Cunha, A. J. L. A., & Sant' Anna, C. C. (2015). Adenovirus species C detection in children under four years of age with acute bronchiolitis or recurrent wheezing. *Journal of Clinical Virology*, 73, 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.007>
- Wisniewski, J. A., McLaughlin, A. P., Stenger, P. J., Patrie, J., Brown, M. A., El-Dahr, J. M., Platts-Mills, T. A., Byrd, N. J., & Heymann, P. W. (2016). A comparison of seasonal trends in asthma exacerbations among children from geographic regions with different climates. *Allergy and asthma proceedings*, 37(6), 475–481. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3994>
- WHO. (2021). *Asthma*. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/asthma>.