

Associação entre o ganho de peso e a prevalência e gravidade de sibilância e asma no primeiro ano de vida

Association between weight gain and the prevalence and severity of wheezing and asthma in the first year of life

Data de recepção / Received in: 26/11/2012

Data de aceitação / Accepted for publication in: 23/12/2012

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (1): 19-26

Gustavo Wandalsen¹, Leila Borges¹, Nathália Barroso¹, Anna Carolina Navarro¹, Fabíola Suano¹, Elaine Prestes², Herberto Chong Neto³, Nelson Rosário Filho³, Ana Carolina Dela Bianca⁴, Carolina Aranda¹, Décio Medeiros⁴, Emanuel Sarinho⁴, Lilian Moraes⁵, Javier Mallo⁶, Dirceu Solé¹

¹ Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM), Brasil

² Universidade Estadual do Pará (UEPA), Brasil

³ Universidade Federal do Paraná (UFPR), Brasil

⁴ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil

⁵ Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), Brasil

⁶ Universidade de Santiago de Chile (USACH), Chile

Nota: Prémio da Sociedade Luso-Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica (SLBAIC) 2012 (Prémio ex-aequo)

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre diferentes padrões de ganho de peso no primeiro ano de vida e a prevalência e gravidade de sibilância e asma nesse período. **Métodos:** Foram analisadas as respostas do questionário EISL de 9159 pais moradores das cidades de São Paulo, Recife, Cuiabá, Curitiba e Belém. Os dados referidos do peso de nascimento e com um ano de vida foram convertidos em Z-scores (z). Foram considerados como tendo ganho de peso acelerado aqueles com diferença entre os pesos superior a 0,67z e ganho de peso excessivo aqueles com diferença superior a 2,01z. **Resultados:** Ganho de peso acelerado foi observado em 55,7% dos lactentes e ganho excessivo em 20,8%. Lactentes com ganho de peso acelerado apresentaram prevalência significativamente maior de sibilância recorrente (18,9% vs. 18,2%) e hospitalização por sibilância (8,9% vs. 7,5%). Entre os lactentes com ganho de peso excessivo houve significativamente

maior prevalência de hospitalização por sibilância (10,1% vs. 7,8%) e diagnóstico médico de asma (8,7% vs. 7,3%). A presença de aleitamento materno por pelo menos seis meses foi significativamente menor naqueles com ganho acelerado de peso (45,2% vs. 51,4%). **Conclusões:** A maioria dos lactentes avaliados no presente estudo apresentou ganho de peso superior ao esperado durante o primeiro ano de vida. O ganho de peso acelerado e excessivo no primeiro ano de vida foram significativamente associados a formas mais graves de sibilância, enquanto que o ganho de peso excessivo foi associado ao diagnóstico médico de asma, independentemente da presença do aleitamento materno.

Palavras-chave: Asma, ganho de peso, lactentes, sibilância.

ABSTRACT

Objective: To evaluate associations between different patterns of weight gain in the first year of life with the prevalence and severity of wheezing and asthma in infancy. **Methods:** Answers to the EISL questionnaire from 9159 parents living in the cities of São Paulo, Recife, Cuiabá, Curitiba and Belém were analyzed. Data from reported weight at birth and at one year were converted to Z-scores (z). Rapid weight gain was defined by the difference in weight superior to 0.67z and excessive weight gain by the difference superior to 2.01z. **Results:** Rapid weight gain was found in 55.7% infants and excessive weight gain in 20.8%. Infants with rapid weight gain showed a significantly higher prevalence of recurrent wheezing (18.9% vs. 18.2%) and hospitalization for wheezing (8.9% vs. 7.5%). Infants with excessive weight gain had a significantly higher prevalence of hospitalization for wheezing (10.1% vs. 7.8%) and medical diagnosis of asthma (8.7% vs. 7.3%). Breastfeeding for at least six months was significantly less frequent among infants with rapid weight gain (45.2% vs. 51.4%). **Conclusions:** The majority of the evaluated infants showed weight gain above expected in the first year of life. Rapid and excessive weight gain in the first year of life were significantly associated with more severe patterns of wheezing in infancy, while excessive weight gain was associated with the medical diagnosis of asthma, independently from the presence of breastfeeding.

Keywords: Asthma, infants, weight gain, wheezing.

INTRODUÇÃO

As doenças que cursam com sibilância são extremamente comuns na infância, sendo responsáveis por inúmeras consultas em serviços de emergência, hospitalizações e gastos com medicamentos¹. Estudos prospectivos indicam que a maioria dos lactentes sibilantes apresenta sintomas de forma transitória, evoluindo com remissão espontânea da sibilância^{2,3}. Entretanto,

muitos lactentes apresentam quadros graves e/ou recorrentes que, não raramente, evoluem com sequelas ou com persistência dos sintomas⁴.

A asma é uma doença de alta prevalência no Brasil, acometendo cerca de 24% das crianças em idade escolar e 19% dos adolescentes⁵. Apesar de não ser facilmente diagnosticada em lactentes, a asma é um dos principais diagnósticos a ser considerado nos lactentes com sibilância recorrente. Estima-se que um terço dos asmáticos já apre-

sente sintomas no primeiro ano de vida, sendo a manifestação precoce da doença um marcador de gravidade⁶.

O estudo EISL (*Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes*) representa um marco na investigação epidemiológica da sibilância e da asma em lactentes, pois de forma pioneira estudou com método padronizado e validado^{7,8} a prevalência e o impacto dessas doenças em múltiplos centros da América Latina e da Europa¹. Os dados brasileiros deste estudo são derivados de sete capitais, com quase 13000 entrevistas, e claramente destacam a importância da sibilância na infância precoce. De acordo com o estudo EISL, praticamente metade dos lactentes brasileiros apresenta algum episódio de sibilância no primeiro ano, um quarto apresenta quadros recorrentes e 10% recebe o diagnóstico médico de asma¹. Além de documentar o impacto da sibilância no primeiro ano de vida, o estudo EISL também procurou identificar fatores de risco ou proteção a esses quadros. Desta forma, as infecções respiratórias precoces, o gênero masculino, a história familiar de asma e a presença de tabagismo materno na gestação e de eczema atópico foram identificados como os principais fatores de risco, enquanto o aleitamento materno foi fator de proteção⁹.

Recentemente, o ganho de peso acelerado na infância tem sido apontado como fator de risco para diversos problemas respiratórios, como para maior incidência de sibilância precoce¹⁰, de sintomas respiratórios na idade pré-escolar¹¹ e de asma na idade escolar¹².

O objetivo deste estudo foi avaliar possíveis associações entre diferentes padrões de ganho de peso no primeiro ano de vida com a prevalência e gravidade de sibilância e asma entre os lactentes participantes do estudo EISL em sete capitais brasileiras.

MÉTODOS

Este estudo analisou as respostas ao questionário padronizado do estudo EISL realizado em cinco cidades brasileiras: São Paulo (SP), Recife (PE), Curitiba (PR), Belém (PA) e Cuiabá (MT). Detalhes dos métodos do estudo EISL

podem ser consultados em publicações prévias^{1,7}. De modo resumido, o questionário padrão do estudo EISL foi aplicado a pais e/ou responsáveis de lactentes entre 12 e 15 meses de idade que procuravam atendimento de rotina em unidades básicas de saúde ou compareciam em campanhas de vacinação. A aprovação do Comitê de Ética local e o consentimento informado dos pais e/ou responsáveis foram obtidos em todos os centros participantes.

Os seguintes dados do questionário EISL foram avaliados: presença de sibilância no primeiro ano de vida (pergunta 1), presença de sibilância recorrente no primeiro ano de vida (três ou mais episódios, pergunta 2), necessidade de procura de serviço de emergência para tratamento de episódio de sibilância (pergunta 8), hospitalização por sibilância (pergunta 10) e diagnóstico médico de asma (pergunta 11). Foram considerados como tendo sibilância grave os lactentes com sibilância recorrente que apresentaram hospitalização por sibilância ou mais de seis episódios de sibilância.

Também foram analisados os dados referidos de peso ao nascimento, do peso no momento da entrevista e do tempo de aleitamento materno. Os dados de peso foram utilizados para cálculo do Z-score (z) do peso para idade¹³ utilizando o programa WHO Anthro versão 3.0.1. Os lactentes foram classificados como com “ganho de peso acelerado” e “ganho de peso excessivo” quando a variação do Z-score para idade no primeiro ano de vida foi superior a 0,67 e 2,01, respectivamente¹⁴.

Todos os dados foram agrupados em uma planilha Excel 2007 e a análise estatística foi feita pelo software IBM SPSS versão 18.0 para Windows. A associação dos diferentes padrões de ganho de peso com os desfechos de sibilância e asma foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado. Análise de regressão logística foi realizada para avaliar conjuntamente a associação dos padrões de ganho de peso e do aleitamento materno com os desfechos de sibilância e asma. Teste t de Student para amostras independentes foi utilizado nas comparações das variáveis numéricas e teste de Pearson para estudo das correlações. Considerou-se o nível de significância de 0,05 para a rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Dos 10347 questionários recolhidos, 1188 foram excluídos da análise por falta de dados sobre os pesos. Entre os 9159 lactentes avaliados, 2104 eram de São Paulo, 788 de Recife, 2235 de Curitiba, 3023 de Belém e 1009 de Cuiabá. Do total, 4512 (49,2%) lactentes eram do género masculino e 4051 (44,2%) apresentaram sibilância no pri-

Quadro 1. Respostas afirmativas às questões do questionário EISL referentes à sibilância e asma

Questão	Total (%)
Sibilância no 1.º ano de vida	4051 (44,2)
Sibilância recorrente no 1.º ano de vida	1704 (18,6)
Ida a serviço de emergência	2599 (28,4)
Hospitalização por sibilância	758 (8,3)
Sibilância grave*	766 (8,4)
Diagnóstico médico de asma	695 (7,6)

* Sibilância recorrente associada à hospitalização ou mais de 6 episódios

Quadro 3. Associações significantes entre os padrões de ganho de peso no primeiro ano de vida e as questões avaliadas do questionário EISL – análise univariada

Ganho de peso acelerado (N= 5097)				
	Sim (%)	Não (%)	p	OR (IC 95%)
Sibilância recorrente	964 (18,9)	740 (18,2)	0,03	1,1 (1,0 – 1,3)
Hospitalização por sibilância	455 (8,9)	303 (7,5)	0,006	1,2 (1,1 – 1,4)
Aleitamento materno#	2306 (45,2)	2086 (51,4)	<0,001	0,8 (0,7 – 0,9)
Ganho de peso excessivo (N= 1904)				
	Sim (%)	Não (%)	p	OR (IC 95%)
Hospitalização por sibilância	193 (10,1)	565 (7,8)	<0,001	1,3 (1,1 – 1,6)
Sibilância grave*	178 (9,3)	588 (8,1)	0,04	1,1 (1,0 – 1,4)
Diagnóstico de asma	166 (8,7)	529 (7,3)	0,02	1,2 (1,0 – 1,5)
Aleitamento materno 6 meses	798 (41,9)	3594 (49,5)	<0,001	0,7 (0,6 – 0,8)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; #por pelo menos 6 meses

*Sibilância recorrente associada à hospitalização ou mais de 6 episódios

Quadro 2. Dados antropométricos referidos dos lactentes

	Média ± DP	Mínimo e Máximo
Peso de nascimento (kg)	3,16 ± 0,55	0,6 – 5,4
Peso de nascimento (z)	-0,33 ± 1,24	-6,1 – 4,0
Peso com 1 ano (kg)	10,4 ± 1,4	5,6 – 16,0
Peso com 1 ano (z)	0,59 ± 1,22	-4,6 – 5,2
Ganho de peso (z)	0,92 ± 1,43	-4,2 – 7,4

DP: desvio padrão; z: Z-score

meiro ano de vida. As prevalências das diferentes questões do questionário EISL referentes à sibilância estão expostas no quadro 1.

Os dados antropométricos referidos são mostrados no quadro 2. Ganho de peso acelerado foi observado em 5097 (55,7%) lactentes e ganho de peso excessivo em 1904 (20,8%). O tempo médio de aleitamento materno referido foi de 4,6 ± 2,4 meses e 4392 (48,0%) lactentes foram amamentados até o sexto mês de vida. A sobreposição dos valores do peso ao nascimento e do peso com um

ano de vida dos lactentes avaliados, com os valores previstos é mostrada na figura 1.

Na análise univariada, o ganho de peso acelerado associou-se significativamente com maior ocorrência de sibilância recorrente e de hospitalizações por sibilância (quadro 3), enquanto que o ganho de peso excessivo associou-se com a maior ocorrência de sibilância grave, hospitalizações por sibilância e diagnóstico médico de asma (quadro 3). Nas duas análises, a presença de aleitamento materno por pelo menos seis meses associou-se significativamente com menor ganho de peso no primeiro ano de vida (quadro 3).

O ganho de peso acelerado persistiu significativamente associado às hospitalizações por sibilância, quando avaliado em conjunto com a presença de aleitamento materno (pelo menos seis meses) em análise de regressão logística (quadro 4). Nesta análise conjunta, o ganho de peso excessivo permaneceu significativamente associado com hospitalizações por sibilância e com o diagnóstico médico de asma (quadro 4).

O ganho de peso, em Z-score, foi significativamente maior nos lactentes com diagnóstico de asma do que nos sem este diagnóstico (média: 1,06z versus 0,91z, respectivamente; $p=0,01$), nos lactentes com hospitalização por

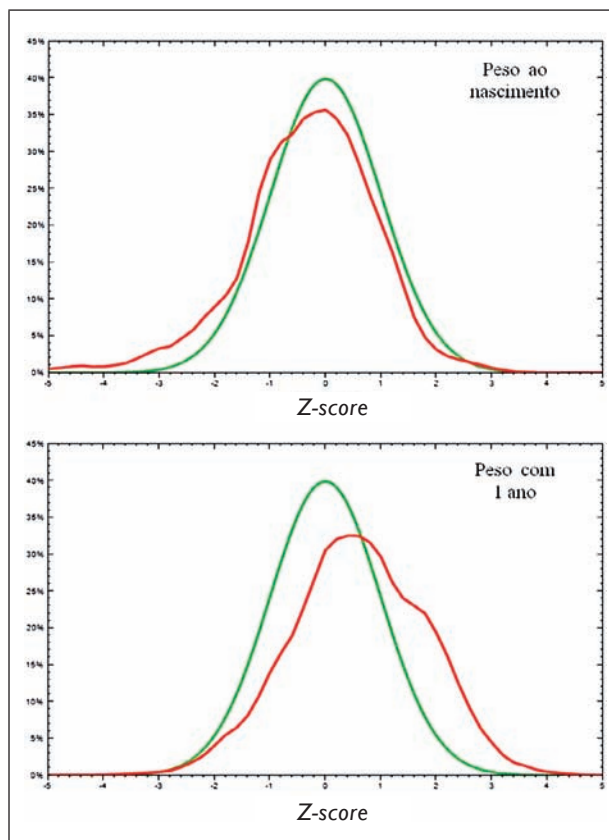


Figura 1. Sobreposição dos valores referidos do peso ao nascimento e com um ano de vida (curvas vermelhas) dos lactentes avaliados com os valores previstos (curvas verdes)

Quadro 4. Associações significativas entre os padrões de ganho de peso no primeiro ano de vida com sibilância e asma, ajustados pela presença de aleitamento materno (pelo menos 6 meses)

Modelo 1: Ganho de peso acelerado (N= 5097)			
	Fator	p	OR (IC)
Hospitalização por sibilância	Ganho de peso acelerado	0,02	1,2 (1,0 – 1,4)
	Aleitamento materno*	<0,001	0,7 (0,6 – 0,8)
Modelo 2: Ganho de peso excessivo (N= 1904)			
	Fator	p	OR (IC)
Hospitalização por sibilância	Ganho de peso excessivo	0,002	1,3 (1,1 – 1,6)
	Aleitamento materno*	<0,001	0,7 (0,6 – 0,8)
Diagnóstico de asma	Ganho de peso excessivo	0,04	1,2 (1,0 – 1,4)
	Aleitamento materno*	<0,001	0,8 (0,7 – 0,9)

*por pelo menos 6 meses

sibilância (média: 1,15z versus 0,90z; $p < 0,001$) e nos com sibilância grave (média: 1,05z versus 0,91z; $p = 0,01$). O ganho de peso em Z-score correlacionou-se negativamente com o peso de nascimento ($r = -0,60$; $p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos o ganho de peso no primeiro ano de vida de um grande número de lactentes brasileiros, selecionados de forma aleatória e distribuídos por capitais de todas as regiões do país. Os padrões de ganho de peso na infância têm-se alterado rapidamente nos últimos anos no Brasil. Dados da Pesquisa Nacional de Demografia em Saúde, de 2006, mostraram que 6% das crianças menores de um ano no Brasil são consideradas obesas, provavelmente em decorrência de práticas inapropriadas de alimentação, como a interrupção precoce do aleitamento materno e a introdução inadequada de alimentação complementar¹⁵. Mesmo assim, os achados do nosso estudo não deixaram de ser surpreendentes. A elevada proporção de lactentes (55,7%) com ganho de peso no primeiro ano de vida superior a 0,67 Z-score do peso para idade, um reconhecido ponto de corte para se avaliar mudanças relevantes da condição nutricional^{16,17}, associada a uma elevada proporção de lactentes (20,8%) com ganho de peso superior a 2,01 Z-score (o triplo do ponto de corte), claramente alertam para uma possível epidemia de obesidade infantil no Brasil e evidenciam a necessidade da implementação de políticas públicas de prevenção e orientação nutricional para essa faixa etária.

O ganho de peso excessivo em fases precoces da vida tem sido considerado um dos mais importantes fatores relacionados ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Esse período é considerado crítico, uma vez que por um lado os sistemas e órgãos se encontram em franco crescimento e desenvolvimento, mas ainda são imaturos. Por isso, nesta fase, as repercussões são muito mais intensas e duradouras. Esse conceito é chamado de programação metabólica¹⁸.

Fortes evidências já correlacionaram o ganho de peso acelerado nos primeiros anos de vida com obesidade em fases posteriores da infância e na idade adulta^{16,19}. A obesidade, por sua vez, é cada vez mais relacionada com a asma, havendo um nítido paralelismo entre o aumento da prevalência das duas doenças nas últimas décadas²⁰. Os mecanismos envolvidos na inter-relação entre essas duas doenças ainda não estão totalmente esclarecidos e envolvem fatores genéticos, hormonais, imunológicos e mecânicos²¹. Além desses, a inflamação, presente nas duas doenças, tem sido descrita como um mecanismo central na sua associação²⁰. A obesidade é apontada como um fator de risco para o desenvolvimento de asma²², para maior gravidade da doença²³, para maior comprometimento da função pulmonar²⁰ e pior resposta ao tratamento²¹.

Poucos estudos, até o momento, avaliaram a associação entre o ganho de peso nos primeiros anos de vida e a prevalência e gravidade de sibilância e asma. Recentemente, van der Voort *et al.* publicaram os resultados do seguimento de uma coorte de 5125 recém-nascidos holandeses acompanhados até os quatro anos de vida¹¹. Nesta coorte, o ganho de peso acelerado no primeiro trimestre de vida associou-se significativamente com maior ocorrência de sintomas respiratórios como sibilância, dispneia e expectoração. Em outra coorte europeia, de 9806 recém-nascidos alemães seguidos até os 10 anos de vida, também houve associação do ganho de peso acelerado nos dois primeiros anos de vida com maior prevalência de crianças com diagnóstico médico de asma¹². Estes achados são concordantes com os encontrados no presente estudo, aonde o ganho de peso acelerado associou-se principalmente com as formas mais graves de sibilância (hospitalizações e sibilância recorrente, quadro 3). De acordo com os nossos dados, a associação do ganho de peso no primeiro ano de vida com a sibilância e a asma parece depender, em parte, da intensidade do ganho de peso. Quando analisamos os lactentes com ganho de peso excessivo, encontramos maior número de associações significativas com os desfechos de sibilância grave e também com o diagnóstico médico de asma (qua-

dro 3). Outros autores também já encontraram achados semelhantes¹².

O escasso número de publicações relativas à associação entre o ganho de peso nos primeiros anos de vida e o desenvolvimento de sintomas respiratórios dificulta análises mais conclusivas, mas, em consonância com os nossos achados, essa associação aparentemente concentra-se em desfechos referentes à sibilância de maior gravidade. O estudo de Paul *et al.* ilustra esta afirmação¹⁴. Neste estudo, após seguimento de 197 lactentes por um período de três anos, houve associação significativa entre o ganho de peso acelerado nos primeiros anos de vida e a maior necessidade de corticóides orais e de visitas a serviços de urgência para o tratamento de crises de sibilância, não havendo associação com outros desfechos, como o número de dias livres de sintomas¹⁴. A própria coorte alemã já citada¹², não encontrou associação entre o ganho de peso no primeiro ano de vida e a presença de sibilância, mas apenas com o diagnóstico médico de asma. O próprio diagnóstico médico de asma, difícil de ser realizado nos primeiros anos de vida, provavelmente reflete este mesmo achado, já que tende a se concentrar nos lactentes que apresentam episódios de sibilância mais graves e/ou recorrentes.

O menor crescimento pulmonar no primeiro ano de vida, observado em lactentes com ganho de peso acelerado, foi apontado como um dos possíveis mecanismos responsáveis pela maior morbidade respiratória dessas crianças²⁴. Este mecanismo também poderia explicar a maior ocorrência de sibilância recorrente observada em lactentes com ganho de peso acelerado após bronquiolite viral²⁵.

Um possível viés na análise da relação entre o ganho de peso precoce e o desenvolvimento de sibilância e asma é a presença do aleitamento materno. Sabe-se que o aleitamento materno é um dos fatores mais importantes relacionados à programação do ganho de peso em fases precoces da vida²⁶. Os lactentes amamentados crescem de forma diferente daqueles que recebem fórmulas infantis, com tendência a ganhar menos peso, mas sem prejuízo no crescimento estatural²⁶. Este fato pode ser observado no nosso estudo,

com prevalências de amamentação até o sexto mês de vida significativamente menores nos lactentes com ganho de peso acelerado ou excessivo (quadro 3). Além disso, o aleitamento materno é um conhecido fator de proteção para sibilância nos primeiros anos de vida, identificado pelo próprio estudo EISL⁹. Assim, a persistência da associação significativa entre o ganho de peso acelerado e excessivo com hospitalizações por sibilância e do ganho de peso excessivo com o diagnóstico médico de asma na análise conjunta com os dados de aleitamento materno (quadro 4) reforçam a validade dos nossos achados.

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo latinoamericano a avaliar as relações entre o ganho de peso no primeiro ano de vida e a prevalência de sibilância e asma. A identificação de um fator de risco evitável para a asma e para a sibilância grave pode ser particularmente importante para lactentes de alto risco, nos quais pouco se pode atuar de forma preventiva, uma vez que os principais fatores envolvidos ou são genéticos (história familiar de asma, por exemplo) ou de difícil intervenção, como as infecções virais.

A principal limitação deste estudo, em nossa opinião, foi a utilização de dados referidos e não mensurados de peso nas análises. Seguramente a mensuração dos valores de peso traria maior confiabilidade aos nossos achados. No entanto, o ganho de peso dos lactentes é um dos principais indicadores de saúde na percepção dos pais que, usualmente, o monitorizam cuidadosamente.

Em conclusão, a maioria dos lactentes avaliados no presente estudo apresentou ganho de peso superior ao esperado durante o primeiro ano de vida. O ganho de peso acelerado e excessivo no primeiro ano de vida foram significativamente associados às formas mais graves de sibilância, enquanto que o ganho de peso excessivo também foi significativamente associado ao diagnóstico médico de asma, independentemente da presença do aleitamento materno.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

Gustavo Wandalsen
Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia
Departamento de Pediatria – Universidade Federal de São Paulo
Rua dos Ottonis 725
São Paulo – SP, Brasil
CEP: 04025-002
Email: gfwandalsen@unifesp.br

REFERÊNCIAS

1. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax* 2010;65:1004-9.
2. Martinez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
3. Matricardi P, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008;32:585-92.
4. Devulapalli C, Carlsen K, Haland G, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63:8-13.
5. Solé D, Wandalsen G, Camelo-Nunes I, Naspitz C, ISAAC Brasil. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:341-6.
6. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-94.
7. Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, Martínez-Torres A, Pérez-Fernández V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:44-50.
8. Chong Neto H, Rosário N, Dela Bianca A, Solé D, Mallol J. Validation of questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:86-7.
9. García-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International study of 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. van der Gugten A, Koopman M, Evelein A, Verheij T, Uiterwaal C, van der Ent C. Rapid early weight gain is associated with wheeze and reduced lung function in childhood. *Eur Respir J* 2012;39:403-10.
11. van der Voort A, Jaddoe V, Raat H, Moll H, Hofman A, de Jongste J, Duijts L. Fetal and infant growth and asthma symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:731-7.
12. Flexeder C, Thiering E, Brüske I, Koletzko S, Bauer C, Wichmann H, et al. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy* 2012;67:257-64.
13. WHO Child Growth Standards: Methods and development: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: World Health Organization, 2006.
14. Paul I, Camera L, Zeiger R, Guilbert T, Bacharier L, Taussig L, et al. Relationship between infant weight gain and later asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:82-9.
15. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
16. Monteiro P, Victoria C, Barros F, Monteiro L. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1274-82.
17. Ekelund U, Ong K, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger D, et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr* 2006;83:324-30.
18. Koletzko B, Symonds ME, Olsen SF, Early Nutrition Programming Project, Early Nutrition Academy. Programming research: where are we and where do we go from here? *Am J Clin Nutr* 2011;94 (6 Suppl):S2036-43.
19. Stettler N, Stallings V, Troxel A, Zhao J, Schinnar R, Nelson S, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005;112:1897-903.
20. Dixon A, Holguin F, Sood A, Salome C, Pratley R, Beuther D, et al. American Thoracic Society Ad Hoc Subcommittee on Obesity and Lung Disease. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:325-35.
21. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhbrigge A, Celedón J, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:741-9.
22. Flaherman V, Rutherford G. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91:334-9.
23. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008;63:14-20.
24. Turner S, Zhang G, Young S, Cox M, Goldblatt J, Landau L, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. *Thorax* 2008;63:234-9.
25. Nuolivirta K, Koponen P, Helminen M, Korppi M. Weight gain in infancy and post-bronchiolitis wheezing. *Acta Paediatr* 2012;101:38-42.
26. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1247-56.