

# Fenótipos de sibilância em idade pré-escolar e relação com persistência de asma até à adolescência

## *Preschool wheezing phenotypes and its relation to asthma persistence until adolescence*

Data de receção / Received in: 03/11/2014

Data de aceitação / Accepted for publication in: 20/04/2015

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (3): 159-74

Helena Pité<sup>1,2</sup>, Ana Margarida Pereira<sup>1,3,4</sup>, Ângela Gaspar<sup>1</sup>, Mário Morais-Almeida<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Alergia, CUF Descobertas Hospital e CUF Infante Santo Hospital, Lisboa

<sup>2</sup> CEDOC, Centro de Estudos de Doenças Crónicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

<sup>3</sup> Departamento de Ciências da Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>4</sup> Unidade de Imunoalergologia, CUF Porto Hospital e Instituto, Porto

I.º Prémio SPAIC-Bial Aristegui 2014

### RESUMO

**Introdução:** Vários fenótipos de sibilância em idade pré-escolar têm sido propostos. Para que possam ser clinicamente relevantes é importante avaliar a sua aplicação na prática clínica. **Objetivos:** Identificar fenótipos de sibilância em idade pré-escolar num modelo estatístico multidimensional, independente de hipóteses formuladas *a priori*, e avaliar o prognóstico dos diferentes fenótipos encontrados respeitante à persistência de asma até à adolescência. **Métodos:** Estudo de coorte prospetivo incluindo 308 crianças com sibilância recorrente em idade pré-escolar, avaliadas sistematicamente ao final de 3, 8 e 13 anos de seguimento. Foi estimada a prevalência de asma em cada momento de avaliação e analisados, por regressão logística multivariada, os fatores de risco associados a persistência de asma na adolescência. Para identificação dos fenótipos foi usada como técnica principal de *clustering* a análise de *clusters k-means*, incluindo variáveis obtidas por questionário médico e testes cutâneos por picada. Estes fenótipos foram comparados relativamente à prevalência de asma, uso de tratamento preventivo, parâmetros espirométricos e prova de broncodilatação em idade escolar e na adolescência. **Resultados:** A prevalência de asma foi de 58,3% (n=249) e de 53,5% (n=170), aos 8 e 13 anos de seguimento, respetivamente. Foram fatores independentes para persistência de

asma na adolescência os antecedentes de atopia (*odds ratio* (OR) [intervalo de confiança a 95%]: 11,4 [3,8-34,4]) e de rinite (OR 10,6 [3,7-29,8]) em idade pré-escolar. Identificaram-se três fenótipos de sibilância em idade pré-escolar, denominados “persistente atópico”, “persistente não atópico” e “transitório não atópico”, preditivos para persistência de sintomas de asma e uso de tratamento preventivo em idade escolar e na adolescência ( $p < 0,001$ ). **Conclusões:** Este estudo permitiu identificar, pela primeira vez numa coorte de crianças em Portugal, três fenótipos de sibilância em idade pré-escolar. Estes fenótipos conciliam características de outros previamente descritos na literatura. A persistência de asma em idade escolar e na adolescência diferiu significativamente entre os grupos.

**Palavras-chave:** Asma, coorte, criança, fenótipo, prognóstico, sibilância.

## ABSTRACT

**Introduction:** Several preschool wheezing phenotypes have been proposed. In order to be clinically relevant, it is important to evaluate their application in clinical practice. **Aims:** To identify preschool wheezing phenotypes in a multidimensional statistical model, independent of predefined hypotheses, and to evaluate their prognosis regarding asthma persistence until adolescence. **Methods:** Prospective cohort study including 308 children with recurrent wheezing in preschool age, systematically evaluated at 3, 8 and 13 years of follow-up. Asthma prevalence was estimated at each time point. Risk factors associated with asthma persistence in adolescence were analyzed by multivariate logistic regression. K-means clusters analysis was used as the main clustering technique for identification of wheezing phenotypes, including variables obtained by medical questionnaire and skin prick tests. These phenotypes were compared for asthma prevalence, use of preventive treatment, spirometric parameters and bronchodilation tests results at school-age and adolescence. **Results:** Asthma prevalence was 58.3% ( $n=249$ ) and 53.5% ( $n=170$ ), at 8 and 13 years of follow-up, respectively. Having atopy (*odds ratio* (OR) [95% confidence interval]: 11.4 [3.8-34.4]) and rhinitis (OR 10.6 [3.7-29.8]) at preschool age were independent risk factors for asthma persistence in adolescence. We identified 3 preschool wheezing phenotypes, named “atopic persistent”, “non-atopic persistent” and “non-atopic transient”, which were predictive for asthma symptoms persistence and use of preventive treatment, in school-aged children and adolescents ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** This study revealed, for the first time in a cohort of children in Portugal, 3 preschool wheezing phenotypes. These phenotypes reconcile features of others previously described in the literature. Asthma persistence at school age and adolescence differed significantly between the groups.

**Keywords:** Asthma, children, cohort, phenotype, prognosis, wheezing.

## INTRODUÇÃO

A sibilância recorrente é uma entidade clínica muito frequente em idade pediátrica<sup>1</sup> que pode traduzir diferentes diagnósticos e sobretudo diferentes prognósticos. Embora possa ser transitória, com recuperação total ao longo da infância, o início pre-

coce dos episódios de sibilância está associado à persistência de sintomas brônquicos ao longo da vida e a uma maior deterioração funcional respiratória<sup>2,3</sup>, podendo haver alterações mantidas da função pulmonar<sup>4</sup>.

Tendo em conta a heterogeneidade clínica inerente à sibilância recorrente, tem sido procurada a definição de fenótipos. O maior contributo para o conhecimen-

to sobre fenótipos de sibilância na criança derivou da realização de estudos longitudinais, salientando-se quatro com início neonatal: Tucson<sup>2,5</sup>, Melbourne<sup>3</sup>, Perth<sup>6,7</sup> e Bristol<sup>8</sup>. Estes estudos definiram três a seis fenótipos, de acordo com a evolução temporal e a persistência de sintomas. No entanto, as primeiras definições fenotípicas foram subjetivas, baseadas em características diretamente observáveis e em hipóteses formuladas *a priori* pelos autores, originando classificações distintas e dificilmente comparáveis. Ficou limitada a sua aplicação noutras idades ou a incorporação de outras características das crianças, restringindo a comparação de fenótipos entre diferentes coortes. Os critérios temporais limitaram ainda a sua aplicabilidade clínica pelo facto de a classificação fenotípica assim descrita só poder ser estabelecida retrospectivamente, para além de que várias crianças podem não se integrar nas categorias descritas ou mesmo alternar entre um fenótipo e outro<sup>9,10</sup>.

Na procura de uniformização e maior aplicabilidade na prática clínica, foi criada, em 2008, uma *task force* da *European Respiratory Society*, que sugeriu a divisão em dois fenótipos de sibilância definidos pelos desencadeantes (episódica (viral) vs. desencadeada por múltiplos estímulos), baseada nos vários estudos longitudinais e na opinião de peritos<sup>11</sup>. Esta classificação revelou-se contudo de difícil aplicação por dificuldades diagnósticas e os padrões provaram ter pouca consistência ao longo do período de um ano, não estando o seu valor preditivo esclarecido<sup>10-12</sup>.

Até ao momento, não é clara a relação existente entre os fenótipos definidos pelos diferentes estudos, não existindo uma classificação fenotípica consensual que possa refletir os mecanismos, a história natural da doença e respostas terapêuticas distintas.

Com o objetivo de ultrapassar estas limitações tem sido proposta, mais recentemente, a definição de fenótipos clínicos utilizando modelos estatísticos, de um modo independente de hipóteses formuladas *a priori* e que considerem em simultâneo diferentes dimensões da doença

e o seu carácter dinâmico<sup>13</sup>. Estes métodos são usados para identificar grupos que podem não ser diretamente observáveis, determinados exclusivamente a partir de características objetivas. Para que os fenótipos possam ser clinicamente relevantes e para validar os resultados da aplicação destes modelos estatísticos é importante avaliar a sua aplicação na realidade clínica e, simultaneamente, analisar a sua validade prospetiva.

Os objetivos principais do presente estudo foram: (1) identificar e descrever fenótipos de sibilância em idade pré-escolar com base num modelo estatístico multidimensional, combinando características da sintomatologia respiratória, história pessoal e familiar de doenças alérgicas, exposições ambientais e resultados de testes cutâneos; (2) avaliar o prognóstico dos diferentes fenótipos encontrados, a respeito da persistência de asma, considerando sintomas, uso de tratamento preventivo e parâmetros funcionais respiratórios, em idade escolar e na adolescência.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho do estudo e participantes

Foi selecionada uma amostra de 308 crianças observadas consecutivamente durante 12 meses em primeiras consultas de um serviço de Imunoalergologia de um hospital terciário português no ano de 1993. Foram considerados critérios de inclusão ter menos de sete anos de idade e ter diagnóstico clínico de sibilância recorrente; foram excluídas outras causas potencialmente relevantes de sibilância, para cada caso clínico (Figura 1). Todas as crianças efetuaram terapêutica preventiva com corticosteroides tópicos inalados, em dose média, por um período inicial de três meses, com reavaliação posterior e manutenção ou alteração da terapêutica de acordo com a evolução dos sintomas respiratórios. As crianças mantiveram-se em observação com uma regularidade mínima semestral, nos três primeiros anos do estudo; após este período entrou-se numa fase com

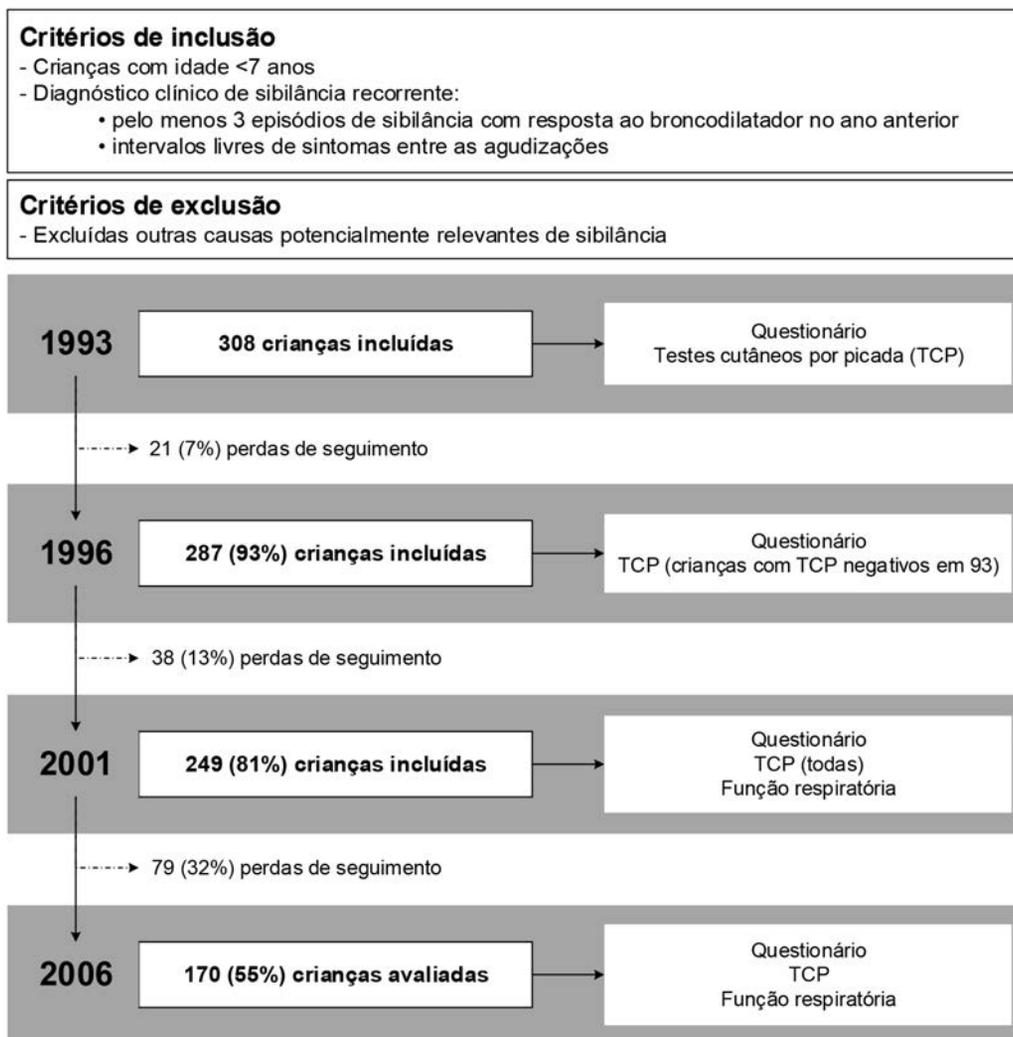


Figura 1. Algoritmo representativo do seguimento das crianças em cada momento

observações, no âmbito do estudo, menos regulares, sendo mantido o seguimento médico, de acordo com as necessidades específicas de cada participante e a prática clínica habitual. Foram realizadas avaliações sistemáticas ao final de três, oito e treze anos. As avaliações realizadas em cada um destes momentos encontram-se sistematizadas na Figura 1.

Foi obtido o consentimento informado dos pais de todos os participantes. O protocolo do estudo foi aprovado pela comissão de ética de uma unidade hospitalar portuguesa.

### Instrumentos e colheita de dados

#### Questionário

O questionário utilizado para a colheita dos dados foi adaptado a partir do questionário do estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)<sup>14</sup>. Foram adicionadas questões relativas à idade de início de sibilância, história pessoal de alergia alimentar e parental de asma, exposição ao fumo do tabaco, presença de animais domésticos e frequência de infantário. Este questionário foi aplicado por mé-

dicos treinados para o efeito no contexto das avaliações presenciais.

#### Testes cutâneos por picada

Os testes cutâneos foram efetuados de acordo com as recomendações internacionais<sup>15,16</sup>, utilizando lancetas metálicas (Prick Lancetter®, Hollister-Stier Laboratories, EUA) e os seguintes extratos alérgicos:

- *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, mistura de pólenes de gramíneas, parietária, mistura de pólenes de árvores, mistura de fungos, cão e gato (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Alemanha);
- *Blatella germanica*, *Periplaneta americana* e *Blatta orientalis* (CBF Leti, Espanha);
- leite de vaca, ovo, peixe e trigo (Stallergènes Group, França).

Como controlo positivo foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/ml e como controlo negativo soro fisiológico. Foi considerado positivo um diâmetro médio da pápula > 3 mm.

#### Avaliação funcional respiratória

A avaliação funcional respiratória foi efetuada, em 2001 e 2006, por espirometria basal e após prova de broncodilatação (pneumotacógrafo Vitalograph Compact II), segundo as recomendações internacionais<sup>17,18</sup> e fora dos episódios de agudização.

#### Definições utilizadas no estudo

O diagnóstico de *sibilância recorrente* foi considerado conforme descrito na Figura 1.

Considerou-se como critério para definição de *assintomático* a ausência de sintomas brônquicos nos últimos 12 meses em crianças sem terapêutica preventiva. O diagnóstico de *asma* foi efetuado de acordo com critério médico, após exclusão de outras causas possíveis de sintomas brônquicos; este diagnóstico foi considerado a partir da segunda avaliação (1996).

As definições de *rinite*, *eczema*, *alergia alimentar* e *infecções respiratórias recorrentes* foram baseadas nas respostas aos questionários, tendo sido validados os diagnósticos por médicos especialistas em Imunoalergologia.

A existência de *história parental de asma*, *exposição ao tabaco* e *uso de tratamento preventivo* foi autorreportada, por resposta ao questionário.

Considerou-se como critério de *atopia* a existência de pelo menos um teste cutâneo positivo.

A existência de *obstrução brônquica* e de *prova de broncodilatação positiva* foi definida de acordo com as normas internacionais para avaliação funcional respiratória<sup>17,18</sup>.

#### Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas pela média e desvio-padrão (DP). As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas, tendo as comparações sido realizadas utilizando o teste de Pearson qui-quadrado; nas comparações incluindo variáveis ordinais com mais de dois grupos foi considerado o valor de p para a tendência. Um valor de p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Foram desenvolvidos modelos de regressão logística univariada e multivariada para persistência de asma na adolescência utilizando variáveis independentes como possíveis fatores de risco. Na análise univariada foram consideradas, de forma abrangente, todas as variáveis avaliadas no estudo que possam ter relação com a persistência de asma, independentemente da relação entre si e do momento de avaliação. No modelo de regressão logística multivariada foram selecionadas preferencialmente variáveis relativas à avaliação feita em idade pré-escolar (excluindo as que foram avaliadas exclusivamente em 2001 e 2006) de acordo com o valor de p da análise univariada, incluindo na análise as que apresentaram p < 0,250; nas situações em que as variáveis avaliadas apresentavam elevada colinearidade, foi selecionada apenas uma para integrar o modelo multivariado. A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow (considerado um bom ajuste do modelo para p > 0,05) e a sua capacidade

de preditiva pela *area under the curve* da curva ROC (*receiver operating characteristic*). Os resultados dos modelos de regressão logística univariada e multivariada foram apresentados como *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança a 95% (IC95%).

Foi usada metodologia de análise de *clusters* para classificação dos participantes em idade pré-escolar, com uma abordagem em dois passos. Numa primeira fase foi usada análise de *clusters* hierárquica, com o método de Ward, tendo sido gerado um dendograma para estimação do número provável de *clusters* dentro desta população. Nesta análise foi estimado que o número provável de *clusters* seria três. Numa segunda fase, esta estimativa foi pré-especificada numa análise de *clusters k-means*, usada como técnica principal de *clustering*. As variáveis incluídas na análise de *clusters* foram selecionadas com base na análise de regressão logística feita e descrita previamente.

Os dados foram analisados usando o *software* SPSS® versão 21.0 para Windows (IBM SPSS, Chicago, IL, EUA); o cálculo do qui-quadrado para a tendência foi feito usando o programa MedCalc®, versão 12.2.1.0 para Windows (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica).

## RESULTADOS

### Caraterísticas dos participantes

A Figura 1 representa o número de crianças observadas em cada momento de avaliação. Das 308 crianças incluídas na coorte foram avaliadas, no 13.º ano de seguimento, 170 crianças (55%). O Quadro 1 apresenta as caraterísticas dos participantes em cada momento. Não foram encontradas diferenças significativas entre os participantes em cada avaliação sistemática do estudo no

**Quadro 1.** Caraterísticas dos participantes em cada momento de avaliação. Os dados são apresentados em n / %, exceto quando especificado em contrário.

	1993 (n=308)		1996 (n=287)		2001 (n=249)		2006 (n=170)		P*
<b>Idade na data da avaliação (anos), média (DP)</b>	3,7	1,7	7,0	1,8	11,1	1,8	16,0	1,8	–
<b>Idade em 1993</b> <3 anos	108	35,1	103	35,9	89	35,7	71	41,8	0,331
<b>Sexo</b> Masculino	187	60,7	177	61,7	155	62,2	107	62,9	0,966
<b>Idade de início de sibilância recorrente</b> <48 meses	268	91,5	253	91,7	227	91,9	153	90,5	0,967
<b>História paterna de asma</b>	41	13,5	36	12,7	31	12,4	23	13,5	0,976
<b>História materna de asma</b>	55	18,2	53	18,7	47	18,9	30	17,6	0,988
<b>História pessoal de rinite em idade pré-escolar</b>	184	59,7	176	61,3	156	62,7	103	60,6	0,916
<b>História pessoal de eczema atópico em idade pré-escolar</b>	67	21,8	62	21,6	61	24,5	41	24,1	0,801
<b>História pessoal de alergia alimentar em idade pré-escolar</b>	17	5,5	16	5,6	16	6,4	15	8,8	0,491
<b>Atopia em idade pré-escolar</b>	148	48,1	142	49,5	121	48,6	79	46,5	0,940
<b>Presença de animal em casa no 1.º ano de vida</b>	66	26,5	65	27,2	66	26,5	49	29,2	0,930
<b>Frequência de infantário</b> Frequentou infantário antes dos 12 meses	71	28,5	66	27,6	71	28,5	54	32,1	0,781
<b>Tabagismo materno durante a gravidez</b>	35	14,1	33	13,8	35	14,1	21	12,5	0,846

\* Valor de p para a tendência; DP, desvio-padrão

que respeita às características basais, à entrada no estudo ( $p>0,33$ ).

### Prevalência de asma em idade escolar e na adolescência

O Quadro 2 expressa a prevalência de asma em cada momento de avaliação das crianças que cumpriram o seguimento de 13 anos. A maioria das crianças manteve-se sintomática em todos os momentos de avaliação. A prevalência de asma foi de 53,5% em 2006, tendo sido significativamente superior nas crianças com idade  $\geq 3$  anos à data de inclusão no estudo, antecedentes de asma materna, história pessoal de rinite, eczema e atopia em idade pré-escolar, tratamento preventivo de asma, obstrução brônquica e prova de broncodilatação positiva (Quadro 2). Nesta avaliação, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na prevalência de asma no que respeita à frequência de infatório antes dos

12 meses de idade, ao contrário do que havia sido evidente em 1996 e 2001 (Quadro 2).

Com a idade verificou-se uma tendência particularmente significativa para o decréscimo da frequência de crianças asmáticas nas que tinham história paterna de asma, nas sem história pessoal de rinite em idade pré-escolar ou sem uso de tratamento preventivo (Quadro 2).

### Fatores de risco para persistência de asma na adolescência

O modelo de regressão logística univariada mostrou que a persistência de asma na adolescência se encontra associada à idade  $\geq 3$  anos à data de inclusão no estudo, existência de história pessoal de rinite e de eczema e à presença de atopia em idade pré-escolar, ao uso de tratamento preventivo e à presença de alterações funcionais respiratórias em idade escolar (Quadro 3). No modelo de regressão logística multivariada confirmaram-

**Quadro 2.** Prevalência de asma em cada momento de avaliação (total e estratificada por grupos);  $n=170$  (considerando os participantes avaliados em 2006). Em itálico são apresentados os valores de  $p$  para a diferença entre classes (considerando as de cada avaliação).

	1996	2001	2006	$p^*$
<b>TOTAL</b>	66,1	58,3	53,5	0,062
<b>Idade em 1993</b>	<i>0,100</i>	<i>0,064</i>	<b>0,029</b>	
<3 anos	58,8	50,0	43,7	<b>0,034</b>
$\geq 3$ anos	71,1	64,3	60,6	0,137
<b>Sexo</b>	<i>0,828</i>	<i>0,304</i>	<i>0,930</i>	
Feminino	65,0	53,2	54,0	0,116
Masculino	66,7	61,3	53,3	<b>0,043</b>
<b>Idade de início de sibilância recorrente</b>	<i>0,172</i>	<i>0,363</i>	<i>0,192</i>	
<48 meses	64,2	57,0	51,6	0,086
$\geq 48$ meses	81,3	68,8	68,8	0,056
<b>História de asma paterna</b>	<i>0,123</i>	<i>0,053</i>	<i>0,448</i>	
Não	63,9	55,5	52,4	0,086
Sim	81,0	77,3	60,9	<b>0,001</b>
<b>História de asma materna</b>	<i>0,614</i>	<b>0,002</b>	<b>0,046</b>	
Não	65,2	52,9	50,0	<b>0,033</b>
Sim	70,0	83,3	70,0	1,000
<b>Exposição a fumo do tabaco em casa (1996)</b>	<i>0,624</i>	<i>0,334</i>	<i>0,416</i>	
Não	67,9	54,4	56,8	0,112
Sim	64,3	61,8	50,6	0,060

	1996	2001	2006	p*
<b>Exposição a fumo de tabaco em casa (2001)</b>	0,393	0,272	0,472	
Não	68,5	54,4	55,6	0,061
Sim	62,2	62,8	50,0	0,085
<b>Tabagismo materno durante a gravidez</b>	0,786	0,906	0,953	
Não	65,3	58,5	53,1	0,085
Sim	68,4	57,1	52,4	<b>0,021</b>
<b>Presença de animal em casa no 1.º ano de vida</b>	0,255	0,886	0,314	
Não	68,4	58,0	55,5	0,082
Sim	59,2	59,2	46,9	0,088
<b>Frequência de infantário</b>	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>	0,127	
Não frequentou infantário ou frequentou com $\geq 12$ meses	73,0	65,8	57,0	<b>0,017</b>
Frequentou infantário antes dos 12 meses	50,0	42,6	44,4	0,394
<b>História pessoal de rinite em idade pré-escolar</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Não	31,8	20,9	13,4	<b>0,001</b>
Sim	88,9	83,2	79,6	0,083
<b>História pessoal de eczema atópico em idade pré-escolar</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Não	59,5	48,0	45,7	<b>0,048</b>
Sim	87,2	90,2	78,0	0,075
<b>História pessoal de alergia alimentar em idade pré-escolar</b>	0,657	0,299	0,599	
Não	65,6	57,1	52,9	0,062
Sim	71,4	71,4	60,0	0,097
<b>Tratamento preventivo<sup>†</sup> (2001)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Não	39,5	19,2	6,4	<b>&lt;0,001</b>
Sim	88,4	92,1	93,3	0,152
<b>Tratamento preventivo<sup>†</sup> (2006)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Não	43,0	28,1	11,2	<b>&lt;0,001</b>
Sim	91,0	92,3	100,0	<b>0,006</b>
<b>Atopia em idade pré-escolar</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Não	39,8	40,0	25,3	<b>0,026</b>
Sim	96,1	79,5	86,1	<b>0,038</b>
<b>Espirometria com alteração ventilatória obstrutiva em 2001</b>	0,067	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>	
Não	60,9	46,4	45,5	<b>0,034</b>
Sim	75,5	82,1	67,9	0,189
<b>Espirometria com alteração ventilatória obstrutiva em 2006</b>	0,504	0,055	<b>0,034</b>	
Não	65,6	57,1	52,1	<b>0,045</b>
Sim	80,0	100,0	100,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Prova de broncodilatação em 2001</b>	<b>0,014</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Negativa	59,6	47,5	43,2	<b>0,016</b>
Positiva	79,6	84,0	76,0	0,480
<b>Prova de broncodilatação em 2006</b>	0,859	0,225	0,181	
Negativa	86,8	85,7	83,1	0,424
Positiva	88,9	100,0	100,0	<b>&lt;0,001</b>

\* Valor de p para a tendência; † considerando tratamento com corticoesteroides inalados, antagonistas dos recetores dos leucotrienos ou imunoterapia específica

**Quadro 3.** Modelo de regressão logística para persistência de asma na adolescência

	OR não ajustado		OR ajustado	
	OR	[IC95%]	OR	[IC95%]
<b>Idade em 1993, ≥3 anos (vs. &lt;3 anos)</b>	<b>1,99</b>	<b>[1,07-3,68]</b>	0,75	[0,27-2,09]
<b>Sexo, masculino (vs. feminino)</b>	0,97	[0,52-1,82]	NI	
<b>Idade de início de sibilância recorrente, ≥48 meses (vs. &lt;48 meses)</b>	2,06	[0,68-6,21]	1,09	[0,19-6,30]
<b>História familiar de doença alérgica</b>				
História de asma materna	2,33	[0,99-5,45]	2,67	[0,77-9,30]
História de asma paterna	1,41	[0,58-3,47]	1,14	[0,30-4,37]
<b>Exposição a fumo do tabaco em casa (1996), exposto a ≥1 fumador (vs. não exposto)</b>	0,78	[0,43-1,43]	NI	
<b>Exposição a fumo do tabaco em casa (2001), exposto a ≥1 fumador (vs. não exposto)</b>	0,80	[0,44-1,47]	NI	
<b>Presença de tabagismo materno durante a gravidez</b>	0,95	[0,38-2,37]	NI	
<b>Contacto com animal</b>				
Qualquer contacto	0,93	[0,50-1,75]	NI	
Presença de animal dentro de casa	0,92	[0,50-1,70]	NI	
Contacto no primeiro ano de vida	0,71	[0,36-1,39]	NI	
<b>Frequência de infantário</b>				
Frequentou infantário (qualquer idade)	0,74	[0,36-1,51]	NI	
Frequentou infantário <12 meses (vs. não frequentou infantário ou frequentou com ≥12 meses)	0,60	[0,31-1,16]	0,87	[0,29-2,62]
<b>História pessoal de doença alérgica (1993)</b>				
Presença de rinite (vs. ausência)	<b>25,16</b>	<b>[10,75-58,89]</b>	<b>10,56</b>	<b>[3,74-29,81]</b>
Presença de eczema (vs. ausência)	<b>4,22</b>	<b>[1,86-9,55]</b>	2,35	[0,81-6,83]
Presença de alergia alimentar (vs. ausência)	1,34	[0,45-3,93]	NI	
<b>Infeções respiratórias de repetição, presentes (vs. ausentes)</b>	0,98	[0,45-2,12]	NI	
<b>Tratamento preventivo† para a asma (2001)</b>				
Qualquer tratamento	<b>201,97</b>	<b>[59,17-689,44]</b>	NI	
Imunoterapia específica	<b>12,16</b>	<b>[1,54-95,77]</b>	NI	
<b>Atopia</b>				
Presença de pelo menos 1 TCP positivo (1993; vs. todos negativos)	<b>18,28</b>	<b>[8,27-40,40]</b>	<b>11,45</b>	<b>[3,81-34,44]</b>
<b>Avaliação funcional respiratória</b>				
Presença de obstrução brônquica (2001; vs. ausência de obstrução)	<b>2,53</b>	<b>[1,29-4,95]</b>	NI	
Presença de BD positiva (2001; vs. BD negativa)	<b>4,16</b>	<b>[1,98-8,76]</b>	NI	

† Considerando tratamento com corticosteroides inalados, antagonistas dos recetores dos leucotrienos ou imunoterapia específica; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança a 95%; NI, Não incluído; TCP, testes cutâneos por picada; BD, broncodilatação  
Nota: Hosmer and Lemeshow 0.619; area under the curve 0.914

-se como fatores de risco independentes a existência de história pessoal de rinite e de atopia em idade pré-escolar (Quadro 3).

### Identificação de fenótipos

A amostra usada para definição de fenótipos consistiu em 247 crianças com sibilância recorrente em idade pré-

-escolar, sendo 153 (61,9%) do sexo masculino e a idade média (DP) de 3,6 (1,6) anos em 1993.

As variáveis utilizadas para definir os grupos foram a idade de início da sibilância recorrente, a história materna de asma, a história paterna de asma, a frequência de infantário, a história pessoal de rinite, a história pessoal de eczema e a atopia.

**Quadro 4.** Características e prognóstico dos fenótipos, considerando as crianças avaliadas em 2006; n=167

	1993 (n=247)						p	2006 (n=167)						P
	Fenótipo 1 (n=120)		Fenótipo 2 (n=54)		Fenótipo 3 (n=73)			Fenótipo 1 (n=80)		Fenótipo 2 (n=35)		Fenótipo 3 (n=52)		
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
<b>Características</b>														
<b>Idade em 1993</b>														
<3 anos	29	24,2	24	44,4	35	47,9	<b>0,001</b>	21	26,3	18	26,1	30	57,7	0,230
<b>Sexo</b>														
Masculino	74	61,7	34	63,0	45	61,6	0,985	49	61,3	22	62,9	34	65,4	0,891
<b>Idade de início de sibilância recorrente*</b>														
<48 meses	100	83,3	54	100,0	73	100,0	<b>&lt;0,001</b>	64	80,0	35	100,0	52	100,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>História de asma paterna*</b>														
	19	15,8	0	0,0	12	16,4	<b>0,007</b>	13	16,3	0	0,0	9	17,3	<b>0,034</b>
<b>História de asma materna*</b>														
	21	17,5	24	44,4	1	1,4	<b>&lt;0,001</b>	14	17,5	15	42,9	0	0,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Presença de tabagismo materno durante a gravidez</b>														
	20	16,7	5	9,3	10	13,7	0,428	12	15,0	3	8,6	6	11,5	0,610
<b>Presença de animal em casa no 1.º ano de vida</b>														
	27	22,5	18	33,3	21	28,8	0,293	17	21,3	14	40,0	18	34,6	0,076
<b>Frequência de infantário antes dos 12 meses*</b>														
	33	27,5	5	9,3	32	43,8	<b>&lt;0,001</b>	26	32,5	3	8,6	25	48,1	<b>0,001</b>
<b>História pessoal de rinite em idade pré-escolar*</b>														
	114	95,9	38	70,4	3	4,1	<b>&lt;0,001</b>	74	92,5	26	74,3	1	1,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>História pessoal de eczema atópico em idade pré-escolar*</b>														
	40	33,3	21	38,9	0	0,0	<b>&lt;0,001</b>	27	33,8	14	40,0	0	0,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>História pessoal de alergia alimentar em idade pré-escolar</b>														
	7	5,8	8	14,8	1	1,4	<b>0,009</b>	6	7,5	7	20,0	1	1,9	<b>0,011</b>
<b>Atopia em idade pré-escolar*</b>														
	111	92,5	1	1,9	8	11,0	<b>&lt;0,001</b>	73	91,3	0	0,0	5	9,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Exposição a fumo do tabaco em casa (1996)</b>														
								38	47,5	22	62,9	28	53,8	0,310
<b>Exposição a fumo do tabaco em casa (2001)</b>														
								31	38,8	20	57,1	26	50,0	0,151
<b>Prognóstico</b>														
<b>Persistência de asma</b>														
1996								71	92,2	20	58,8	15	29,4	<b>&lt;0,001</b>
2001								65	81,3	26	74,3	6	11,5	<b>&lt;0,001</b>
2006								68	85,0	15	42,9	5	9,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tratamento preventivo para asma</b>														
2001								64	80,0	17	50,0	7	13,5	<b>&lt;0,001</b>
2006								58	73,4	15	42,9	4	7,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Obstrução brônquica</b>														
2001								30	37,5	18	51,4	7	13,5	<b>0,001</b>
2006								3	3,8	1	2,9	0	0,0	0,380
<b>Prova de broncodilatação, positiva</b>														
2001								30	37,5	12	34,3	7	13,5	<b>0,010</b>
2006								5	9,8	3	15,8	0	0,0	0,459

\* – Variáveis usadas para definir os fenótipos; **Nota:** Fenótipo 1: Sibilância persistente atópica; Fenótipo 2: Sibilância persistente não atópica; Fenótipo 3: Sibilância transitória não atópica.

As características de cada *cluster* encontram-se resumidas no Quadro 4, sendo de salientar as seguintes:

**Fenótipo 1: Sibilância persistente atópica**

Este grupo foi caracterizado essencialmente pela presença de atopia e de história pessoal de rinite em idade pré-escolar.

**Fenótipo 2: Sibilância persistente não-atópica**

Estas crianças caracterizaram-se por serem não atópicas e terem tido início de sintomas de asma antes dos 48 meses de idade. A maioria tinha história pessoal de rinite. Caracterizaram-se ainda por não terem frequentado infantário no primeiro ano de vida. Nenhuma tinha história paterna de asma e cerca de 2/5 tinham história materna de asma.

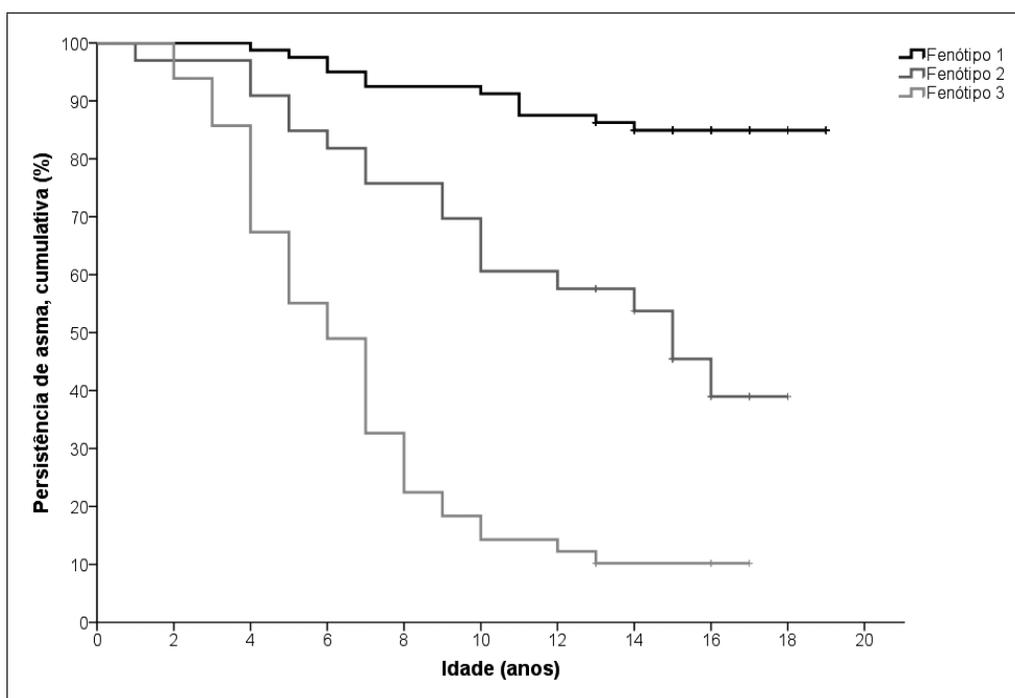
**Fenótipo 3: Sibilância transitória não atópica**

Apesar de, tal como no fenótipo anterior, se terem caracterizado pelo início de sibilância antes dos 48 meses de idade e não serem atópicas, estas crianças não tinham história de rinite, de eczema ou de alergia alimentar em idade pré-escolar, nem antecedentes maternos de asma. Cerca de 40% frequentaram infantário antes dos 12 meses de idade.

O fenótipo 1 foi o mais frequente, seguido do fenótipo 3.

**Comparação dos fenótipos em relação ao prognóstico**

A persistência de asma foi significativamente diferente entre os três grupos, tendo sido consistentemente superior no fenótipo 1 e inferior no fenótipo 3 nas ava-



**Nota:** Fenótipo 1: Sibilância persistente atópica; Fenótipo 2: Sibilância persistente não atópica; Fenótipo 3: Sibilância transitória não atópica

**Figura 2.** Frequência cumulativa de persistência de asma de acordo com a idade para cada fenótipo definido

liações sistemáticas da coorte (Quadro 4). De igual forma, o uso de tratamento preventivo foi significativamente diferente entre os grupos, sendo mais frequente no fenótipo 1.

A figura 2 mostra a frequência cumulativa de asma de acordo com a idade para os diferentes fenótipos de sibilância definidos.

Houve diferença significativa na frequência de alterações funcionais respiratórias em idade escolar, tendo as crianças com fenótipo 3 tido menor percentagem de exames com obstrução brônquica e provas de broncodilatação positivas. Estas diferenças não foram observadas na avaliação em adolescentes (Quadro 4).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, pioneiro em Portugal, foram identificados três fenótipos de sibilância em idade pré-escolar, tendo por base um modelo estatístico multidimensional desenvolvido usando dados objetivos e não definido *a priori*. Estes fenótipos foram preditivos de asma em idade escolar e na adolescência, conciliando características de outros previamente descritos na literatura. Este estudo mostrou ainda que a existência de história pessoal de rinite e de atopia em idade pré-escolar constituíram fatores de risco independentes para persistência de asma na adolescência.

A inclusão de um grupo de mais de 300 crianças com sibilância recorrente, acompanhadas sistematicamente desde a idade pré-escolar até à adolescência, com avaliações seriadas em alturas-chave do desenvolvimento da criança, permitiu a avaliação prospetiva da evolução da sibilância e fatores associados. A selecção da amostra em primeiras consultas da especialidade, se bem que possa estar associada a alguns fatores de enviesamento, constituiu uma condicionante de homogeneidade no que respeita à clínica e gravidade da sibilância. Foram colhidos de forma sistemática dados referentes à sintomatologia respiratória, história pessoal e familiar de doenças alérgicas

e exposições ambientais. Todas as variáveis respeitantes a diagnósticos foram confirmadas por médicos especialistas em Imunoalergologia. As variáveis “atopia”, “obstrução brônquica” e “prova de broncodilatação positiva” foram objetivadas pelos resultados de testes cutâneos por picada e provas funcionais respiratórias, respetivamente. A aplicação do modelo estatístico multivariável para a definição de fenótipos baseada exclusivamente em características objectivas, independente de hipóteses *a priori*, representa um complemento importante em relação à definição de grupos com base em critérios arbitrários ou diretamente observáveis. Acresce como vantagem do estudo a avaliação do prognóstico dos diferentes fenótipos encontrados no que diz respeito à persistência de asma em idade escolar e na adolescência.

As principais limitações do estudo relacionam-se com a perda de seguimento de crianças nos vários momentos temporais, com a ausência de marcadores objetivos de exposição ambiental, nomeadamente tabágica e de uso de medicação preventiva. A perda de seguimento de crianças atingiu 55% ao final de 13 anos. No entanto, a coorte manteve-se homogénea a respeito das suas características basais, não tendo sido encontradas diferenças significativas nos três momentos de avaliação sistemática.

A identificação de fenótipos de sibilância é relevante do ponto de vista clínico e de investigação. A sua definição é útil na descrição da história natural da doença, na identificação dos mecanismos fisiopatológicos relevantes e consequentes respostas terapêuticas distintas.

O estudo longitudinal de Tucson foi um dos mais relevantes desenhado para a identificação de fatores de risco para sibilância<sup>5,19</sup>. Foi recrutado um grupo de 1246 recém-nascidos e acompanhada a coorte numa base comunitária não hospitalar. Nesse estudo definiram-se três fenótipos de sibilância: sibilância persistente (início antes dos três anos, persistindo aos seis anos de idade), sibilância tardia (ausente antes dos três anos mas presente aos seis anos) e precoce transitória (início antes dos três anos e ausente aos seis anos). No presente estudo, à semelhança do descrito, foi evidente a existência de grupos com

prognóstico distinto a respeito da persistência de asma na idade escolar e na adolescência. Foram identificados três grupos, que nomeámos em consonância com os fenótipos descritos anteriormente, de “sibilância persistente atópica”, “persistente não atópica” e “transitória não atópica”. O método estatístico utilizado tem a vantagem de evitar a necessidade de definir fenótipos pelo aparecimento de sibilância numa idade pré-definida e considerar simultaneamente várias dimensões da doença.

A maioria das crianças manteve-se sintomática ao longo do estudo, ao contrário do descrito no estudo de Tucson<sup>20</sup>, em que 60% das crianças com sibilância em idade pré-escolar deixaram de ter queixas em idade escolar. Esta diferença deve-se provavelmente aos diferentes critérios de seleção das crianças, sendo o nosso estudo caracterizado por maior gravidade clínica, tendo em conta que eram crianças selecionadas numa consulta de especialidade e já com pelo menos três (vs. um<sup>20</sup>) episódios de sibilância. Não é contudo de excluir a hipótese de que as crianças com resolução total de sintomas possam ter tido maior expressão no grupo de perda de seguimento.

As crianças com pior prognóstico, no que diz respeito à persistência de sintomas de asma e uso de medicação preventiva, eram na sua maioria atópicas e tinham história pessoal de rinite em idade pré-escolar, em concordância com o descrito noutras coortes<sup>20-22</sup>.

A atopia em idade pré-escolar foi identificada como um fator de risco independente para persistência de asma na adolescência, com um OR de 11,4. Estes resultados reforçam que a sibilância recorrente nos primeiros anos de vida tem pior prognóstico se associada a sensibilização alérgica<sup>23</sup> e apoia a importância da realização de provas de sensibilização cutânea como exame complementar de diagnóstico desde idades precoces. Uma revisão sistemática recente mostrou que a redução da exposição a múltiplos alérgenos reduz para cerca de metade a probabilidade do diagnóstico de asma ativa em crianças com elevado risco para esta doença (definido neste estudo pela história familiar de primeiro grau de asma)<sup>24</sup>. A demonstração de sensibilização alérgica deve assim ser

mais um elemento a favor do diagnóstico de asma<sup>25</sup>, podendo as medidas de controlo ambiental estar associadas a um prognóstico mais favorável<sup>24</sup>.

A rinite é um fator de risco para asma em adultos e crianças<sup>26,27</sup>, estando frequentemente associada a atopia nas crianças<sup>27</sup>. No presente estudo, a existência de rinite em idade pré-escolar foi também identificada como um fator de risco para pior prognóstico, com um OR de 10,6, independente da existência ou não de atopia, ao contrário do anteriormente reportado<sup>27</sup>. Para além do fenótipo de sibilância persistente atópica, neste estudo identificou-se um outro fenótipo de sibilância persistente não associado a atopia. Este fenótipo, persistente não atópico, difere do fenótipo de melhor prognóstico, transitório não atópico, no facto de a maioria das crianças ter rinite. A prevalência de rinite em idade pré-escolar foi recentemente estimada no nosso país como sendo cerca de 43%<sup>28</sup>. Apesar da elevada prevalência, a rinite continua a ser uma patologia subdiagnosticada, em especial na idade pediátrica<sup>28</sup>. O presente estudo vem reforçar a importância da avaliação e valorização dos sintomas nasais das crianças desde idades precoces. Outros autores documentaram a existência de associação entre a gravidade e/ou o controlo da rinite e da asma, incluindo crianças<sup>29</sup>.

A presença de eczema em idade pré-escolar foi também identificada como um fator associado à persistência de clínica de asma na adolescência, à semelhança do descrito na literatura<sup>19,23,25,30</sup>. Uma das características distintas encontradas no fenótipo de sibilância transitória foi a ausência de eczema. Contudo, ajustando para possíveis fatores de confundimento, o eczema em idade pré-escolar não se revelou como fator de risco independente para persistência de asma. Este facto pode dever-se à existência de associação entre eczema e rinite e/ou atopia em idade pré-escolar. Apesar de no Índice Preditivo de Asma<sup>30</sup> a rinite ser considerada como critério *minor* e o eczema como critério *major*, os resultados do presente estudo sugerem, na nossa população, a rinite, e não o eczema, como um fator independente para persistência de asma.

Outra característica distintiva do fenótipo de sibilância transitória não atópica em relação ao fenótipo persistente não atópico diz respeito à frequência de infantário no primeiro ano de vida. As crianças que frequentaram infantário em idades precoces apresentaram persistência de sintomas em idade escolar em número significativamente inferior. Contudo, este efeito protetor parece perder-se com a idade, não tendo sido observado na adolescência. Mais se acrescenta que não se observaram diferenças a respeito da frequência de infantário entre os grupos com pior (sibilância persistente atópica) e melhor (transitória não atópica) prognóstico, o que pode sugerir que o eventual efeito protetor dependerá do contexto clínico de cada grupo de crianças. Esta hipótese está de acordo com estudos anteriores que demonstraram que o efeito protetor da frequência de infantário em relação à existência de sensibilização e desenvolvimento de sibilância dependia de variantes genéticas<sup>31</sup>, factos que carecem contudo de confirmação.

Por fim, outra característica diferenciadora entre os fenótipos descritos de sibilância persistente não atópica e transitória não atópica diz respeito à história parental de asma. O grupo com melhor prognóstico caracterizou-se pela ausência de história de asma materna. Pelo contrário, a ausência de história paterna de asma caracteriza as crianças com sibilância persistente não atópica. A presença de asma materna foi um fator associado à prevalência de asma na adolescência, observando-se uma tendência, com a idade, para o decréscimo da percentagem de crianças sem história de asma materna com persistência de asma. Pelo contrário, não se documentaram diferenças significativas a respeito da asma paterna. Apesar destes resultados carecerem de confirmação pela avaliação médica dos familiares, outros estudos têm sugerido uma maior influência materna no desenvolvimento de asma, em relação à paterna<sup>32,33</sup>. Cookson e colaboradores mostraram que a transmissão de atopia é detetável apenas pela linha materna<sup>33</sup>. Há várias razões possíveis para explicar um

impacto diferente entre características maternas e paternas no desenvolvimento de asma dos seus descendentes, sendo sobretudo salientados mecanismos epigenéticos por exposições ambientais maternas durante a gravidez ou o aleitamento<sup>32</sup>.

A exposição ao tabaco durante a gravidez tem sido um dos fatores ambientais associados à asma em crianças<sup>25,32,34</sup>, o que não foi confirmado no presente estudo. No entanto, é importante salientar que este facto pode ter resultado de um viés de ocultação por parte dos pais, uma vez que a exposição tabágica das crianças foi apenas autorreportada.

A presença de alterações funcionais respiratórias associou-se à persistência de asma na adolescência. As crianças com sibilância transitória não atópica tiveram o melhor prognóstico em todas as características estudadas, incluindo no que respeita aos parâmetros funcionais respiratórios em idade escolar, nomeadamente menor prevalência de obstrução brônquica e de prova de broncodilatação positiva. Na adolescência não se registaram diferenças significativas entre os fenótipos no que respeita aos parâmetros funcionais respiratórios estudados, sendo de referir uma menor proporção de obstrução brônquica e de provas de broncodilatação positivas em todos os grupos. Estes achados estão de acordo com o descrito por outros grupos<sup>22,35</sup>, mas contrastam com o estudo de Tucson<sup>19</sup>, que descreve alterações funcionais respiratórias na adolescência no grupo com sibilância transitória, bem como ausência de alterações significativas em qualquer dos fenótipos, desde a idade escolar à adolescência<sup>18</sup>.

Em resumo, os fenótipos identificados neste estudo conciliam outros previamente reportados<sup>8,19,20,22</sup>. Os fenótipos de sibilância persistente atópica e transitória não atópica são consensualmente descritos e o terceiro fenótipo, persistente não atópico, é semelhante ao fenótipo de asma não atópica descrito pelo grupo de Tucson<sup>5</sup>. O prognóstico, no que diz respeito à persistência de asma em idade escolar e na adolescência, diferiu significativamente entre os grupos.

## CONCLUSÕES

O presente estudo, com duração de 13 anos, que pela primeira vez incluiu uma coorte de crianças seguidas em Portugal, vem apoiar a distinção entre sibilância persistente atópica e transitória não atópica, reconhecendo a existência de um terceiro fenótipo que, não sendo atópico, é na sua maioria persistente.

O desenvolvimento de modelos estatísticos multidimensionais e adaptados ao carácter dinâmico desta patologia podem ajudar a compreender a variabilidade fenotípica característica da sibilância e identificar fenótipos clinicamente relevantes no que respeita ao prognóstico e às decisões terapêuticas. É importante validar estes resultados noutras coortes independentes.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

### Contactos:

Helena Pité  
Centro de Alergia  
Hospital CUF Descobertas,  
Rua Mário Botas  
1998-018 Lisboa, Portugal  
Tel. +351-962790162  
Fax. +351-213582301  
Email: helenampite@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 272-7.
2. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370: 758-64.
3. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-94.
4. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1058-64.
5. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-75; quiz 676.
6. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921-7.
7. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 37-42.
8. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63: 974-80.
9. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99: 56-60.
10. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 325-31.
11. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, 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.
12. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172-7.
13. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1254-62.
14. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
15. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
16. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48: 48-82.
17. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
19. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.

20. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, *et al.* Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-8.
21. Ross S, Godden DJ, Abdalla M, McMurray D, Douglas A, Oldman D, *et al.* Outcome of wheeze in childhood: the influence of atopy. *Eur Respir J* 1995; 8: 2081-7.
22. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008; 31: 974-81.
23. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE, *et al.* Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1200-6.
24. Maas T, Kaper J, Sheikh A, Knottnerus JA, Wesseling G, Dompeling E, *et al.* Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006480.
25. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, *et al.* International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-97.
26. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, *et al.* Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008; 372: 1049-57.
27. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, *et al.* Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1170-5 e2.
28. Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM, Branco-Ferreira M, Nunes C, Bousquet J, *et al.* Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study. *Allergy* 2013; 68: 1278-88.
29. Valero A, Pereira C, Loureiro C, Martinez-Cocera C, Murio C, Rico P, *et al.* Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 167-72.
30. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
31. Custovic A, Rothers J, Stern D, Simpson A, Woodcock A, Wright AL, *et al.* Effect of day care attendance on sensitization and atopic wheezing differs by Toll-like receptor 2 genotype in 2 population-based birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 390-397 e1-9.
32. Wu CC, Chen RF, Kuo HC. Different implications of paternal and maternal atopy for perinatal IgE production and asthma development. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 132142.
33. Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, Moffatt MF, Shirakawa T, Sharp PA, *et al.* Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381-4.
34. Keil T, Lau S, Roll S, Gruber C, Nickel R, Niggemann B, *et al.* Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009; 64: 445-51.
35. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Volkel K, Madloch C, *et al.* Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J* 2003; 21: 834-41.