



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

GABRIEL AGRA ALENCAR MOCÓ

**PARTICIPAÇÃO DE AGENTES INFECCIOSOS NA INCIDÊNCIA DE
ASMA EM CRIANÇAS**

**LAGARTO-SE
2023**

GABRIEL AGRA ALENCAR MOCÓ

**PARTICIPAÇÃO DE AGENTES INFECCIOSOS NA INCIDÊNCIA DE
ASMA EM CRIANÇAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Medicina do campus Professor Antônio
Garcia Filho da Universidade Federal de
Sergipe como requisito para obtenção do
título de médico.

Orientadora: Prof. Msc Maria Eduarda
Pontes Cunha de Castro.

**LAGARTO-SE
2023**

RESUMO

Introdução: Asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Entre os anos de 2010 a 2020 houve 1.185 mortes por asma na população de até 19 anos de idade. Considerando crianças com idade inferior a 14 anos, o número de óbitos corresponde a 943. **Objetivos:** Verificar se há relação de incidência de asma na infância com infecções prévias das vias aéreas e identificar quais os microorganismos virais e bacterianos descritos na literatura como possíveis fatores predisponentes ao desenvolvimento e agravamento da doença asmática em crianças. **Metodologia:** O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa e partiu da seguinte pergunta norteadora: “Qual a relação de microorganismos bacterianos e virais no estabelecimento e agravamento da asma em crianças?”. **Resultados:** A presença de vírus sincicial respiratório (RVS) em crianças menores de 3 anos está associada à maior taxa de incidência de sibilância recorrente. Em amostras de escarro de crianças asmáticas com sintomas respiratórios 64% continham presença de vírus, mas apenas 6% apresentaram exacerbação da doença. Infecções das vias aéreas é fator de risco para o agravamento da doença (aOR = 5,71). **Conclusão:** infecções virais de vias aéreas têm correlação com o desenvolvimento e a exacerbação subsequente de asma em que se nota a participação de algumas espécies de rinovírus e o vírus sincicial.

Palavras-chave: “asma”, “infância” e “infecção respiratória”

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic inflammation of the airways. Between 2010 and 2020, there were 1,185 deaths from asthma in the population aged up to 19 years. Considering children aged less than 14 years, the number of deaths corresponds to 943. **Objectives:** To verify whether there is a relationship between the incidence of childhood asthma and previous infections of the airways and to identify which viral and bacterial microorganisms are described in the literature as possible predisposing factors to the development and worsening of asthmatic disease in children. **Methodology:** The present study is an integrative review and started from the following guiding question: "What is the relationship of bacterial and viral microorganisms in the establishment and worsening of asthma in children?". **Results:** The observed presence of syncytial virus (SVR) in children under 3 years of age is associated with a higher incidence rate of recurrent wheezing. In a sputum sample from asthmatic children with observed symptoms, 64% contained the presence of the virus, but only 6% presented exacerbation of the disease. Airway infections are a risk factor for disease worsening (aOR = 5.71). **Conclusion:** viral infections of the airways passed with the development and subsequent exacerbation of asthma in which the participation of some species of rhinovirus and the syncytial virus is noted.

Keywords: asthma" AND "child" AND "respiratory infection"

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Fluxograma ilustrando os resultados encontrados. Fonte: Elaborado pelo autor. ----- 12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa.

Fonte: elaborada pelo autor ----- 15

Tabela 2 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa.

Fonte: elaborada pelo autor ----- 16

Tabela 3 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa.

Fonte: elaborada pelo autor ----- 17

LISTA DE ABREVIACÕES

ALRTs - Acute Lower Respiratory Tract Infections

IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – Interleucina 12

ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood

Hib – Haemophilus influenza B

HRV-A – Rinovírus humano A

HRV-B – Rinovírus humano B

HRV-C – Rinovírus humano C

RSV – Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 JUSTIFICATIVA	9
3 OBJETIVOS	10
3.1 OBJETIVO GERAL	10
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
4.1 TIPO DE ESTUDO	11
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	11
4.3 COLETA DE DADOS	11
4.4 ANÁLISE DE DADOS	11
4.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	11
5 DISCUSSÃO E RESULTADOS	12
6 CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

Asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Está presente em cerca de 1-18% da população mundial (GINA, 2022), sendo a doença crônica mais comum na infância e na adolescência (PITCHON, 2020). Os sintomas característicos da asma são: sibilo, dispnéia, tosse, esforço e limitação respiratória. Eles apresentam intensidade variável, a depender do indivíduo acometido (ANDRADE; TRAEBERT, 2016). Nota-se um pico de incidência aos três anos de idade, que, geralmente, evolui para resolução espontânea na adolescência, entrando em remissão durante a vida adulta com persistência até o fim da vida (GINA, 2022).

Estima-se que a prevalência em crianças menores de 18 anos nos Estados Unidos é de 8,6% e a prevalência global em adolescentes de 6,9% (CHONG-NETO et al., 2020). No Brasil, registrou-se 5.014 óbitos por asma entre 1996-2015, dos quais 68,1% foram crianças menores de cinco anos. Além disso, notou-se que 79,4% desses óbitos ocorreram em âmbito hospitalar (PIZZICHINI *et al.*, 2020)

Entre os anos de 2010 a 2020 houve 1.185 mortes por asma na população de até 19 anos de idade. Considerando crianças com idade inferior a 14 anos, o número de óbitos corresponde a 943. Nesse ínterim, observa-se uma maior taxa de mortalidade por asma na população infantil (DATASUS, 2022).

O processo inflamatório é o grande responsável pela estruturação da asma, apesar de a fisiopatologia da doença ainda não ser totalmente compreendida (GINA, 2022). Acredita-se que fatores genéticos e ambientais sejam substanciais para a sua expressão gênica. Com o estabelecimento do processo inflamatório, alterações estruturais nas vias aéreas são comuns, como o espessamento da membrana basal e a fragilidade do epitélio basal, provocando, então, resistência ao fluxo de ar que origina os sintomas clássicos da doença (CHONG-NETO *et al.*, 2020). O desequilíbrio entre citocinas reguladoras (IL-10, IL-12) e citocinas pró-inflamatórias (IL-17) desempenha um papel vital para a manutenção da asma, uma vez que há exacerbação da resposta Th2 (humoral) em detrimento da resposta Th1 (citotóxica) na fase aguda. Outro fator fundamental para sua manutenção é o remodelamento brônquico, ação fisiológica, cujo intuito é o de substituição das células necróticas produtos da resposta imune por novas células, estabelecendo um ciclo incessante

de reparo das vias aéreas, o qual provoca o espessamento e a estenose progressiva da árvore brônquica, por meio da proliferação de fibroblastos (LEIA; BOSCO, 2020)

Com base na heterogeneidade da doença, a asma pode ser classificada por meio de fenótipos como: alérgica, não alérgica, com obstrução aérea fixa e relacionada à obesidade. Apesar dessa classificação, sabe-se que essas distinções possuem pouca relevância clínica, visto que todos os tipos requerem tratamento medicamentoso com base em escalonamento de acordo com a gravidade dos sintomas (MENDES *et al.*, 2021). Dessa forma, a distinção de protocolo medicamentoso deve ser pautada no grau de gravidade de cada caso. Deve-se, também, reconhecer quais são os fatores de risco para a manifestação da asma, para que se estabeleça o manejo e estabilização das manifestações clínicas agudas. Dentre esses fatores, pode-se destacar a importância do fenômeno de atopia, a predisposição genética e a exposição a alérgenos (GINA, 2022).

As infecções das vias aéreas ainda apresentam uma relação de causalidade controversa na fisiopatologia da asma (RODRIGUES *et al.*, 2021). MENDES *et al.* (2021) consideram que a infecção pelo rinovírus e vírus sincicial exerce influência significativa na gênese e no agravamento da sibilância e da asma. Em contrapartida, Bonnellykke *et al.* (2015) sugerem que o número de infecções virais nos 2 primeiros anos de vida tenha mais relevância no desenvolvimento de sintomas de asma aos 6 anos de idade, quando comparado a um gatilho viral específico.

Apesar de esforços para definir a relevância de doenças infecciosas das vias aéreas como fator predisponente da asma, ainda não está bem elucidada na literatura a real associação entre a infecção por microrganismos com tropismo pelas vias aéreas e a patogênese da asma (GINA, 2022). No tocante às bactérias, está clara a necessidade de mais estudos que esclareçam o seu real papel no desenvolvimento e agravamento dos sintomas. Já é aceito que algumas bactérias atípicas - *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* - sejam responsáveis pela exacerbação dos sintomas em crianças vivendo com asma e, também, pela indução de sintomas insidiosos em indivíduos previamente assintomáticos (SUTHERLAND; MARTIN, 2007). Contudo, faz-se imperativo a realização de estudos que comprovem ou que descartem as infecções bacterianas como fatores de risco para o desenvolvimento da doença, afinal, a morbidade de crianças convivendo com asma, até o momento, mostra-se um problema, tendo em vista a

sobrecarga dos serviços de pronto socorro, as faltas escolares e o custo relativamente alto do tratamento dessas crianças (LOPES *et al.*, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

A relevância do presente estudo se dá pela necessidade de elucidação da relação entre infecções do sistema respiratório na infância e a incidência da doença asmática na criança e no adolescente. Nessa perspectiva, será possível, através de correlações mais concretas, a mitigação de impactos negativos na qualidade de vida de crianças vivendo com asma e a redução da taxa de mortalidade nessa população, tendo em vista a possível contribuição para que práticas clínicas sejam melhor norteadas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Verificar se há relação de incidência de asma na infância com infecções prévias das vias aéreas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar quais os microorganismos virais e bacterianos descritos na literatura como possíveis fatores predisponentes ao desenvolvimento e agravamento da doença asmática em crianças.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, que é composta por seis etapas. Na primeira etapa foi estabelecida a seguinte pergunta norteadora: “Qual a relação de microorganismos bacterianos e virais no estabelecimento e agravamento da asma em crianças?”. Na segunda etapa, foram elencados os descritores para a busca nas bases de dados; na terceira, houve a categorização dos resultados e o preenchimento manual de um formulário para extração das informações referentes às produções, bem como a síntese dessas informações no quadro sinóptico; na quarta etapa foi feita a leitura e avaliação dos estudos selecionados; na quinta etapa executou-se a discussão dos resultados analisados e, por fim, na sexta etapa, a apresentação da revisão integrativa.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo artigos de periódicos de saúde publicados entre 2012 e 2022 nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Foram excluídos estudos sem texto completo disponível, revisões simples da literatura e relatos de caso.

4.3 COLETA DE DADOS

Foi realizada uma busca de dados secundários nas bases de dados Pubmed, Cochrane, Scielo, BVS e Google acadêmico utilizando os seguintes descritores presentes no Mesh: “asthma” AND “child” AND “respiratory infection”, “asma”, “infância” e “infecção respiratória”.

4.4 ANÁLISE DE DADOS

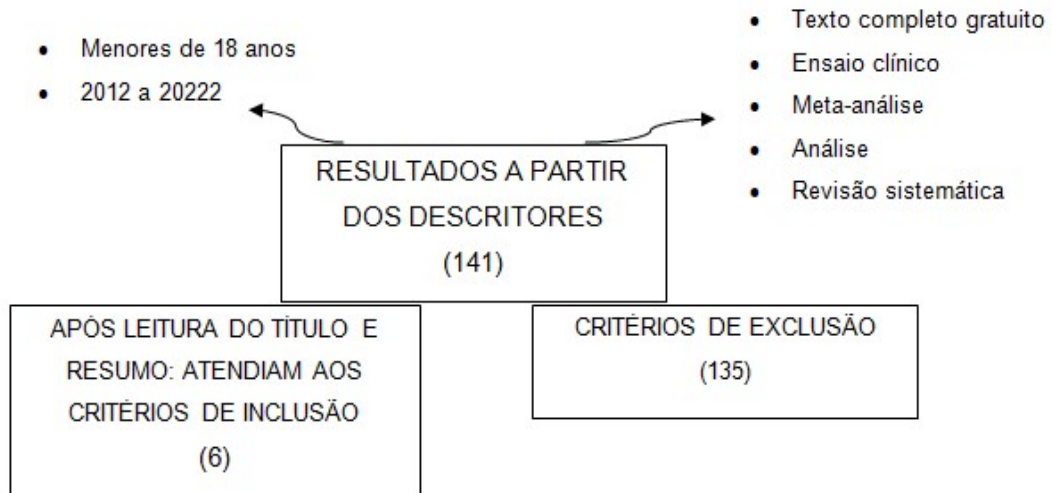
A análise de dados foi feita de forma descritiva, possibilitando observar, extrair e descrever dados com intuito de compilar o conhecimento produzido pelo tema abordado.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Trata-se de um estudo crítico, com base em dados secundários e, portanto, não sendo necessários à submissão ao comitê de ética em pesquisa, que analisou associações casuísticas e sem conflitos de interesse.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ilustração 1 - Fluxograma ilustrando os resultados encontrados.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dentre os artigos incluídos na revisão integrativa, três foram realizados em instituições hospitalares, outro de forma ambulatorial, um por meio de visitas domiciliares e, por fim, um não foi possível delimitar a instituição sede.

Quanto ao tipo de delineamento de pesquisa dos artigos avaliados, evidenciou-se, na amostra: um caso-controle, um estudo exploratório randomizado duplo-cego, um estudo retrospectivo, um estudo prospectivo, um estudo observacional e um ensaio clínico.

DING et al., (2020), por meio de um estudo retrospectivo desenvolvido entre março de 2007 a dezembro de 2016 no Hospital Pediátrico de Pequim, comparou características clínicas de infecções agudas do trato respiratório (ALRTIs) inferior pelo vírus sincicial respiratório (RSV) e pelo rinovírus (HRV) com o intuito de explorar a relação entre o desenvolvimento de sibilância recorrente e asma na infância. Foi definida como ALRTIs presença de sinais e sintomas de infecção do trato respiratório, isto é, febre, tosse, taquipnéia, dispnéia, sibilância ou estertores na ausculta. Foram triadas 4.348 crianças menores de três anos, das quais 319 participaram do estudo. Para diferenciação do agente etiológico, foram coletadas amostras da nasofaringe por meio de swab nasal após 24 horas de internação hospitalar. O acompanhamento dos integrantes do estudo foi feito por telefone com o intuito de rastrear a presença de sibilância ao longo do estudo. A análise

estatística considerando todas as variáveis mostra um valor de $P < 0,05$, considerado significativo estatisticamente. Os resultados do presente estudo mostraram que o grupo de indivíduos acometidos por RSV possui incidência de sibilância recorrente significativamente maior no subgrupo com história familiar de sibilância do que naquele sem ($P < 0,001$).

PRAZMA et al., (2015), através de um estudo exploratório randomizado duplo cego e de grupos paralelos de dezesseis semanas, contemplando 292 crianças asmáticas com idade entre 4 e 11 anos que requeriam uso de corticóide inalatório e com histórico de pelo menos uma exacerbação de asma na temporada viral respiratório no ano anterior, investigou o número de exacerbações de crises de asma precedidas por infecção viral. Para isso, os indivíduos coletaram o muco a domicílio na presença de sintomas respiratórios. Das 537 amostras de muco coletadas, 64% testaram positivo para vírus, mas apenas 6% das amostras positivas foram associadas a uma exacerbação da asma. As exacerbações foram pouco frequentes, com apenas 41 indivíduos relatando 49 exacerbações no total. Concluiu-se, portanto, que em uma população suscetível a altas taxas de exacerbação de asma em crianças foram baixas, apesar da detecção frequente de infecção viral na via aérea superior.

LOPES, et. al., (2020), por meio de um estudo observacional em âmbito hospitalar, onde foram recrutadas 151 crianças com infecção respiratória, objetivou identificar e avaliar a sazonalidade do vírus sincicial respiratório (VSR) e rinovírus humano (RV) em crianças e adolescentes asmáticos em clima tropical, bem como avaliar os fatores socioeconômicos e ambientais envolvidos. Aplicou-se o protocolo do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), bem como realizou-se teste cutâneo por picada. O swab nasal foi coletado para detecção de HRV e RSV por meio de ensaio molecular. Os resultados obtidos evidenciaram a presença de HRV em 75% das crianças com asma e 66,7% de VSR nas crianças com asma. Houve associação entre a presença de HRV e a estação seca, enquanto a presença do RSV foi associada à estação chuvosa. Os resultados sugerem alta prevalência de HRV e RSV em crianças asmáticas e a sazonalidade desses vírus esteve presente em diferentes períodos climáticos. Isso tem implicações significativas para a compreensão das complicações clínicas de curto e longo prazo em pacientes asmáticos.

GHANNAME et al. (2018) descreveu o perfil epidemiológico de crianças com asma em três hospitais de Rabat-Marrocos, bem como avaliou fatores de risco para asma não controlada e fatores de proteção. De 7440 pacientes avaliados por 28 médicos, somente 396 foram incluídos no estudo. 53% dos participantes apresentavam sintomas de asma controlados, 18% parcialmente controlados e 29% não controlados. Uma análise multivariada de regressão logística ordinal mostrou que ter infecções respiratórias (AOR = 5,71), sofrer de doenças concomitantes (AOR = 3,36) e ser alérgico a animais (AOR = 2,76) estiveram positivamente associados ao mau controle da asma.

TAKEUCHI et. al. (2021) em um estudo caso-controle buscou determinar se a vacina de *Haemophilus influenza* tipo B, iniciada em 2009, teria tido alguma influência na redução da prevalência de asma em crianças com 5 anos na aérea rural de Bangladesh. O estudo foi conduzido com 1658 crianças de cinco anos. Os dados sobre sibilância foram coletados por meio do questionário International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Os dados de vacinação foram coletados dos registros do Sistema de Vigilância Demográfica e Sanitária Matlab, enquanto os dados sobre pneumonia foram obtidos dos registros clínicos do Hospital Matlab. Conclui-se que a vacinação combinada foi um fator de proteção contra sibilância (aOR: 0,50; $p = 0,010$), enquanto a pneumonia aos 1, 2, 3–4 anos de idade foram fatores de risco para sibilância (aOR: 2,86, 3,19, 2,86; $p = 0,046, 0,030, 0,030$, respectivamente). Supõe-se que a adição de uma dose de reforço pode diminuir ainda mais a prevalência de asma e sibilância.

BASHIR et al. (2018) por meio de um ensaio clínico em ambiente ambulatorial, selecionou 167 crianças com asma e 143 crianças sem asma com idades de 4 a 12 anos com o objetivo de verificar se infecções virais do sistema respiratório predispõe ao aumento de infecções bacterianas subsequentes com impacto no desenvolvimento da asma. Durante o período de monitoramento de dois meses, houve 755 doenças respiratórias relatadas nas 310 crianças. Os resultados deste estudo verificaram que as infecções pelas espécies HRV-A e HRV-C causam doenças mais graves e estão, provavelmente, mais associadas a exacerbações de asma do que as infecções por HRV-B. Obteve-se nas amostras de escarro uma proporção de 45% de *S. pneumoniae*, 21% de *H. influenza* e de 19% de *M. catharrhalis*. Para tanto, conclui-se que a coinfeção aumenta os sintomas respiratórios, contudo, se analisados isoladamente, isto é, na ausência de vírus

durante o período da coleta, nenhum patógeno bacteriano foi significativamente associado à exacerbação de asma.

As tabelas a seguir ilustram a síntese dos artigos abordados na presente revisão sistemática, utilizando-se o modelo URSI 2005 adaptado ao propósito do estudo.

Tabela 1 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

AUTOR/ ANO	ESTUDO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
DING et al., 2020	Estudo retrospectivo N = 319	Comparar as características clínicas de infecções agudas do trato respiratório inferior causadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV) e rinovírus humano (HRV) e explorar a relação entre o desenvolvimento de sibilância recorrente/asma e infecções por RSV/HRV na infância.	Independentement e de haver ou não história familiar de familiar de sibilância, não há diferenças significativas na incidência de desenvolvimento subsequente de sibilância recorrente e asma entre os grupos RSV, HRV e coinfecção. Mas pacientes com história familiar de sibilância estão sujeitos a apresentar sibilância recorrente após ALRTIs causadas por VSR na infância do que aqueles sem história familiar.

PRAZM	Estudo	Investigar o	Em	uma
A et al., 2015	exploratório de número de população suscetível, as 16 semanas, exacerbações de taxas de exacerbação da multicêntrico, quedas e a asma em crianças foram randomizado, incidência de baixas, apesar da duplo-cego e de infecções detecção frequente de grupos paralelos. respiratórias em infecções respiratórias N = 292 uma população virais. asmática pediátrica usando uma metodologia de coleta domiciliar de muco.			

Tabela 2 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

AUTOR/ ANO	ESTUDO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
LOPES, et. al, 2020.	Estudo observacional N = 151	Identificar e avaliar a sazonalidade do vírus sincicial respiratório (RSV) e rinovírus humano (HRV) em crianças e adolescentes asmáticos em clima tropical, bem como avaliar os fatores socioeconômicos e ambientais envolvidos.	Identificamos HRV em 75% das crianças com asma e 66,7% de VSR nas crianças com asma. Houve associação entre a presença de HRV e a estação seca, enquanto a presença do VSR foi associada à estação chuvosa.

Tabela 3 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

AUTOR/ ANO	ESTUDO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
GHANNA ME, et. al, 2018	Estudo observacional prospectivo N = 396	O objetivo do estudo é descrever o perfil dos pacientes com asma e identificar os riscos significativos e os fatores de proteção associados ao controle da asma.	O estudo estabeleceu um perfil clínico-epidemiológico de pacientes asmáticos na região de Rabat no Marrocos. Por regressão logística ordinal verificamos que 6 fatores - infecções respiratórias, doenças concomitantes, alergia a animais, adesão ao tratamento, plano de saúde e ter mais de dois filhos - estiveram associados ao controle da asma.
TAKEUC HI et. al, 2021	Caso- controle N = 1658	Determin ar se a vacinação combinada de <i>Haemophilus</i> <i>influenzae</i> tipo b (Hib) (sem reforço) contribui para redução da incidência de sibilância e asma.	A vacinação combinada Hib foi um fator de proteção contra sibilância (aOR: 0,50; $p =$ 0,010), enquanto a pneumonia aos 1, 2, 3-4 anos de idade foram fatores de risco para sibilância (aOR: 2,86, 3,19, 2,86; $p =$ 0,046, 0,030, 0,030, respectivamente).

BASHIR	Estudo	Investigar	HRV-A e HRV- B
et al, (2018)	randomizado duplo cego	o número de exacerbações de quedas e a incidência de infecções do trato respiratório em uma população asmática pediátrica usando uma metodologia de coleta domiciliar de muco.	provocam doenças mais graves e, portanto, provavelmente, provocam maior taxa de exacerbação de asma do que HRV-B. Bactérias de maneira isolada não apresentaram significância estatística, contudo, associadas com vírus, podem elevar as chances de exacerbação da doença asmática.

6 CONCLUSÃO

Concluindo a presente revisão integrativa, supor que infecções virais de vias aéreas tenham correlação com o desenvolvimento e a exacerbação subsequente de asma, em que se nota a participação de algumas espécies de rinovírus e o vírus sincicial.

É imprescindível ressaltar, contudo, a carência de estudos que estabelecem correlações entre infecções de vias aéreas por patógenos bacterianos e o desenvolvimento da doença asmática.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, J. F. De L.; TRAEBERT, J. **Associação entre doenças infecciosas nos dois primeiros anos de vida e sintomas de asma aos seis anos de idade.**

BASHIR, H. et al. Association of Rhinovirus Species with Common Cold and Asthma Symptoms and Bacterial Pathogens. **J Allergy Clin Immunol.**, 2018. v. 142, n. 2, p. 822–824.

Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-**DATASUS**. Disponível em <http://www.datasus.gov.br> [Acessado em 29 de junho de 2022].

CHONG-NETO, H. J. et al. Practical guide to approaching children and adolescents with severe asthma: a joint document of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, 2020. v. 4, n. 1, p. 3–34.

DING, Q. et al. Comparison of clinical features of acute lower respiratory tract infections in infants with RSV/HRV infection, and incidences of subsequent wheezing or asthma in childhood. **BMC Infectious Diseases**, 2020. v. 20, n. 1, p. 1–9.

GHANNAME, I. et al. Factors associated with asthma control: MOSAR study (Multicenter Observational Study of Asthma in Rabat-Morocco). **BMC Pulmonary Medicine**, 2018. v. 18, n. 1, p. 1–13.

LEIA, J. F.; BOSCO, A. Decoding susceptibility to respiratory viral infections and asthma inception in children. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. v. 21, n. 17, p. 1–19.

LOPES, G. P. et al. Identification and seasonality of rhinovirus and respiratory syncytial virus in asthmatic children in tropical climate. **Bioscience Reports**, 2020. v. 40, n. 9, p. 1–10.

MENDES, M. H. M. et al. O Papel Do Rinovírus E Do Vírus Sincicial Respiratório Durante a Infância Na Gênese E Exacerbação Da Asma. **Infectologia: bases epidemiológicas e clínicas**, 2021. p. 56–70.

PRAZMA, C. M. et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. **Respiratory Medicine**, 2020. v. 109, n. January, p. 12801286.

PIZZICHINI, M. M. M. et al. Consensos e diretrizes da SBPT. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2020. v. 46, n. 1, p. 1–16. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/consensos-e-diretrizes-da-sbpt/>>.

RODRIGUES, A. S. et al. Abordagem geral da asma : uma revisão narrativa General approach to asthma : a narrative review Abordaje general del asma : una revisión narrativa. nov. 2021. v. 1, n. 2, p. 1–6. Disponível em:

<<https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/9129>>.

SUTHERLAND, E. R.; MARTIN, R. J. Asthma and atypical bacterial infection. **Chest**, 2007. v. 132, n. 6, p. 1962–1966.

Takeuchi, Haruko et al. Impact of Haemophilus influenzae type b combination vaccination on asthma symptoms and pneumonia in 5-year-old children in rural Bangladesh: a longitudinal study and comparison with a previous cross-sectional study. **Respir Res**. 2021 Feb 3;22(1):35.