

Prevalência e fatores de risco associados à sibilância em lactentes

Prevalence and risk factors associated with the infant's wheezing

Silvia de Souza Campos Fernandes¹, Maria Jussara Fernandes Fontes¹, Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar¹, Paulo Augusto Moreira Camargos¹, Irmangard Assis¹ (*in memoriam*), Alessandra Alves Affonso²

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento bibliográfico focalizando a prevalência de sibilância em lactentes. A pesquisa foi limitada a estudos publicados no período de 1999 a 2010 em português, espanhol e inglês e incluídos nas bases de dados MEDLINE (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se as palavras-chave *infant, prevalence, wheezing, bronchospasm, and asthma*. A síndrome sibilante é comum na infância, apresenta o início dos sintomas nos primeiros anos de vida e inclui diversos diagnósticos diferenciais. A determinação da sua prevalência bem como dos seus fatores predisponentes é de fundamental importância para o planejamento das ações educativas e de prevenção.

Palavras-chave: Sons Respiratórios; Lactente; Prevalência.

ABSTRACT

The objective of this study was to review the literature focusing the prevalence of wheezing in infancy. The search was limited to studies published between 1999 and 2010 in Portuguese, Spanish or English and included in the LILACS and MEDLINE databases using the key-words infant, prevalence, wheezing, bronchospasm and asthma. The wheezing syndrome is common in childhood with the beginning of symptoms in the first years of life and including many differential diagnosis. The evaluation of its prevalence as well as of its predisposing factors is extremely important for planning educational and preventive actions.

Key words: Respiratory Sounds; Infant; Prevalence.

INTRODUÇÃO

A sibilância em lactentes é uma importante causa de morbidade em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Alguns autores propõem que a sibilância recorrente em lactentes é a presença de três ou mais episódios no primeiro ano de vida.¹⁻³ Esse fato implica preocupações para os pais e ocasiona visitas médicas e hospitalizações frequentes.⁴⁻⁶ Durante os dois primeiros anos de vida, várias doenças, pulmonares ou não, podem provocar sibilância, como infecções respiratórias agudas,⁷ asma, rinossinusite crônica, doença do refluxo gastroesofágico, fibrose cística, displasia broncopulmonar, tuberculose pulmonar, malformações congênitas pulmonares e/ou cardíacas e imunodeficiências, entre outras,²⁻⁵ e fazem parte do diagnóstico diferencial da síndrome da sibilância recorrente.⁷⁻¹⁰

¹ Grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Pneumologista Pediátrica da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço para correspondência:
Silvia de Souza Campos Fernandes
Avenida Alfredo Balena, 190 – sala 267
Bairro: Santa Efigênia
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130100
Email: silfernandes7@gmail.com

A análise da prevalência da síndrome do “bebê chiador” é difícil de ser estabelecida em menores de um ano e a variação observada entre os estudos, que ainda são escassos tendo em vista a magnitude do problema, pode ser devida à falta de padronização dos métodos empregados na seleção desses lactentes, ao delineamento do estudo realizado, à definição de sibilância, ao limite da faixa etária investigada e também à área de abrangência do estudo.

Já a asma na infância comumente inicia-se no primeiro ano de vida. Sendo assim, a identificação de lactentes com alto risco de desenvolvimento da doença é prioridade em saúde pública.¹¹ Além disso, a intensidade dos sintomas respiratórios (crises de sibilância) durante os dois primeiros anos de vida está fortemente relacionada ao seu prognóstico na vida adulta.^{12,13} O conhecimento da prevalência e dos fatores associados à sibilância em lactentes é o objetivo da presente revisão da literatura, com um olhar diferenciado para o grau de desenvolvimento dos países onde os estudos foram realizados e buscando contribuir para a melhor compreensão desse agravo.

PREVALÊNCIA DE SIBILÂNCIA EM LACTENTES

Na literatura consultada identificou-se que prevalência global de sibilância entre lactentes variou de 13¹⁴ a 80,3%².

A Tabela 1 enumera os estudos realizados em países desenvolvidos, com prevalências entre 13% (Austrália)¹⁴ e 39,5% (Estados Unidos)¹⁵, sendo dois longitudinais e quatro transversais. Em todos eles foram empregados questionários respondidos pelos pais e/ou responsáveis, sendo que o principal questionamento utilizado para se chegar ao cálculo do valor da prevalência de sibilância foi se a criança havia apresentado chiado no peito ou sibilância no último ano de vida.

Já a Tabela 2 traz a análise da prevalência de sibilância nos países em desenvolvimento, com um estudo longitudinal e seis transversais. Nesse segundo grupo, dois estudos podem ser analisados comparativamente, pois são provenientes do mesmo país (Bra-

Tabela 1 - Estudos publicados entre 1999 e 2010 em países desenvolvidos sobre sibilância em lactentes*

País/Ano	Delineamento	Amostra		
		N	Idade	(Prevalência de sibilância)
Guerra <i>et al.</i> EUA/2004 ¹⁵	Longitudinal	256	Até 12 meses	39,5%
Dezateux <i>et al.</i> Inglaterra/1999 ⁵	Longitudinal	101	Até 12 meses	27,7%
Tan <i>et al.</i> Singapura/2005 ³	Transversal	1.026	18,5-23 meses	22,9%
Oddy <i>et al.</i> Austrália/2003 ¹⁴	Transversal	2.456	Até 12 meses	13%
Visser <i>et al.</i> Holanda/2010 ¹⁶	Transversal	1.115	Até 13 meses	28,5%
Garcia- Marcos <i>et al.</i> Esp.,Hol/2010 ¹⁷	Transversal	5.063	Até 12 meses	18,6% ocas.;15% recor**

* Classificação de países desenvolvidos segundo o Banco Mundial.

** Ocas: ocasional; recor: recorrente.

Tabela 2 - Estudos publicados entre 1999 e 2010 em países em desenvolvimento sobre sibilância em lactentes*

País/Ano	Delineamento	Amostra		
		N	Idade	(Prevalência de sibilância)
Mallol <i>et al.</i> Chile/2005 ²	Longitudinal	215	Até 12 meses	80,3% Sibilância recorrente: 43,1%
Chong Neto <i>et al.</i> Brasil/2007 ⁴	Transversal	3.003	12 -15 meses	45,4% Sibilância recorrente:22,6%
Dela Bianca <i>et al.</i> Brasil/2010 ¹⁸	Transversal	1.014	12-15 meses	46%
Bueso <i>et al.</i> El Salvador ¹⁹	Transversal	1.047	Até 12 meses	41,2% Sibilância recorrente:18,4%
Honduras	Transversal	780	12 meses	27,7% Sibilância recorrente:11,7%
Garcia - Marcos <i>et al.</i> América Latina ¹⁷	Transversal	23.623	Até 12 meses	26,8% Sibilância recorrente: 23,7%

*Classificação de países em desenvolvimento segundo o Banco Mundial.

sil) e utilizaram a mesma metodologia: a aplicação do protocolo padronizado do “*Estudio Internacional de Sibilancias em Lactantes*”. Um deles foi desenvolvido na cidade de Curitiba⁴, outro proveniente do município de São Paulo¹⁸, os quais apresentaram prevalência de 45,4 e 46% no primeiro ano de vida, respectivamente. A maioria dos estudos em países em desenvolvimento teve como método de obtenção dos dados a utilização de questionários e apenas em estudo realizado no Chile foram empregados visitas médicas e exames físicos, complementando informações sobre a saúde dos lactentes obtidas a partir de questionários.

Como descrito nas Tabelas 1 e 2, é elevada a prevalência de sibilância em lactentes com altas taxas registradas nos países menos desenvolvidos. Além dos clássicos determinantes, como prematuridade, tabagismo materno na gestação, infecções respiratórias virais e atopia, também estão associados os marcadores do baixo padrão socioeconômico, como baixa escolaridade materna, desemprego paterno, poeira no peridomicílio, mofo na residência, uso de fogão à lenha, entre outros.

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À SIBILÂNCIA

Cabe enfatizar que há diferenças entre os fenótipos de sibilância na infância. Crianças menores de dois anos que apresentam quadro de sibilância contínua há pelo menos um mês ou, no mínimo, três episódios de sibilos em um período de dois meses são denominadas lactentes sibilantes. A asma é uma entre as várias causas de sibilância nessa faixa etária.¹⁰ Metade das crianças que sibilam no início da vida deixa de fazê-lo aos seis anos de idade, sendo chamados de sibilantes transitórios, nos quais existe relação com a redução do calibre das vias aéreas, infecções virais de vias aéreas superiores, tabagismo materno e fatores genéticos. Há, no entanto, um grupo distinto que persiste com os sintomas após os três anos de idade, em que a sensibilização alérgica é fator de risco preponderante.²⁰

SIBILÂNCIA E AMAMENTAÇÃO

A associação entre a síndrome sibilante/asma e o aleitamento materno tem levantado muito interesse, mas evidências científicas sobre os efeitos da amamentação são controversas. Em geral, os estudos re-

velam que lactentes amamentados por fórmulas com leite de vaca ou proteína da soja têm alta incidência de doença sibilante na infância do que aquelas que usaram aleitamento materno.^{14,21,22}

Em estudo realizado na Austrália, a prevalência de um episódio de sibilância, no primeiro ano de vida, foi de 13% e de dois ou mais episódios de 12%. Demonstrou-se elevada associação de proteção do aleitamento materno exclusivo ou parcial contra a morbidade respiratória, visto que a introdução de fórmula láctea bem como o aleitamento materno por menos de seis meses se constituíram em fatores de risco para admissões hospitalares (OR=2,39, IC95% 1,30-4,42), visitas médicas e doença de via aérea inferior sibilante (OR=1,60, IC95% 1,17-2,17).¹⁴

Estudo multicêntrico demonstrou que a amamentação ao seio por período superior a três meses se constituiu em fator de proteção na América Latina (OR=0,8, IC95% 0,71-0,89) e na Europa (OR=0,77, IC95% 0,63-0,93) em relação à sibilância recorrente no lactente (três ou mais episódios no primeiro ano de vida).¹⁷ Considerando os dados obtidos, é importante que o aleitamento materno seja estimulado, pois pode interferir no aparecimento e na progressão da doença sibilante.

SIBILÂNCIA E INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Estudos prospectivos com crianças admitidas em hospitais com infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) bem documentada têm mostrado que cerca de 40% delas continuarão sibilando ou terão asma mais tarde na infância.²³ Estudo internacional sobre sibilância que envolveu 28.687 lactentes na América Latina e Europa também caracterizou virose respiratória nos três primeiros meses de vida como fator de risco para sibilância em lactentes.¹⁸

No Brasil verificou-se que as infecções respiratórias estiveram diretamente associadas ao padrão de sibilância transitória e persistente e inversamente associada ao padrão de início tardio.¹⁴ Estudo desenvolvido nos Estados Unidos forneceu a primeira evidência de que a redução da produção de IFN γ no início da vida está associada a aumento no risco de sibilância entre lactentes a partir do aumento da suscetibilidade para desenvolvimento de reações graves a infecções virais. Ambos, a baixa produção de IFN γ aos três meses de idade (OR=4,27, IC95% 1,57-11,6) e os baixos níveis de CD14 ao nascimento (OR=3,60, IC95% 1,41-9,18) foram associados significativamente à instalação precoce da sibilância.¹⁵

Portanto, a interação entre atopia e infecções virais parece ter relação complexa, na qual o estado atópico pode influenciar na resposta da via aérea inferior a infecções virais, bem como infecções virais podem influenciar no desenvolvimento da sensibilização alérgica e interações podem ocorrer quando indivíduos são expostos simultaneamente a ambos, alérgenos e vírus.

SIBILÂNCIA E POLUIÇÃO AMBIENTAL _____

Em estudo de coorte chileno, a prevalência de sibilância, no primeiro ano de vida, foi elevada (80,3%) e verificou-se que os participantes estiveram expostos à poluição domiciliar (tabagismo passivo, combustão de querosene e gás de cozinha) e atmosférica desde o nascimento.² Bueso *et al.*, em pesquisa realizada em Honduras e El Salvador, encontraram associação estatisticamente significativa ($p=0,033$) entre a sibilância recorrente no primeiro ano de vida e o fato de habitar áreas de poluição elevada.¹⁹

O papel da poluição ambiental (aérea) na ocorrência de sibilância em lactentes, principalmente nos países em desenvolvimento, tem, portanto, grande peso e deve ser contemplado pelas estratégias de prevenção.

SIBILÂNCIA E CONVIVÊNCIA COM ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO _____

Evitar animais de estimação no domicílio como estratégia de prevenção primária das doenças atópicas tem sido muito questionado. Especula-se que a exposição precoce a animais de pelo em casa poderia levar à tolerância e a reduzido risco de desenvolvimento de asma em idade escolar.²⁴

Estudo transversal realizado na cidade de Curitiba (região Sul do Brasil) não apresentou associação entre sibilância no primeiro ano de vida e a presença de gato no domicílio durante a gestação, bem como de cão e outros animais domésticos (pássaros, coelhos), no momento da entrevista, a partir da análise bivariada. Já após a análise multivariada, ter outros animais domésticos (pássaros e coelhos) durante a gestação foi considerado fator de risco independente associado à sibilância no primeiro ano de vida.²⁵

Este assunto ainda é controverso. Enquanto pesquisas epidemiológicas relatam que a exposição precoce a animais, como cachorros e gatos, pode

proteger contra a sensibilização alérgica ou o desenvolvimento da asma²⁶, outras preconizam que a exposição pode aumentar o risco dessa sensibilização.²⁷

SIBILÂNCIA E CUIDADOS DIÁRIOS EM CRECHES _____

Na literatura médica está bem estabelecido que, durante os primeiros anos de vida, crianças que frequentam creches têm aumento na morbidade por doenças respiratórias. Esse fato pode traduzir crianças com mais ocorrências de sibilância, quando comparadas com aquelas que permanecem no domicílio. Em estudos que empregaram a mesma metodologia, realizados na América Latina e Europa,¹⁷ confirmou-se essa associação. Os dois realizados em São Paulo⁴, em Honduras e em El Salvador¹⁹ não conseguiram comprová-la.

SIBILÂNCIA E EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE CIGARRO E FUMO MATERNO NA GRAVIDEZ

A exposição à fumaça de cigarro tanto pré-natal como após o nascimento está associada a efeitos prejudiciais, incluindo alto risco de desenvolvimento de sintomas asmáticos no início da infância.

Observou-se que a prevalência de crianças que necessitaram de tratamento médico-hospitalar na Finlândia devido a episódio de sibilância foi de 10,2% em crianças menores de três anos de idade e de 9,1% naquelas com idades entre três e seis anos. Entre as que necessitaram de atendimento de urgência por sibilância antes dos três anos, 50% continuaram sibilando nas idades entre três e seis anos e menos de 20% em idade escolar. Foi demonstrado que a exposição à fumaça de cigarro em casa seria uma variável preditiva para a persistência de sintomas entre as crianças sibilantes com menos de três anos.⁶

Existem evidências de que o fumo materno durante a gravidez pode influenciar o crescimento pulmonar e estar associado à diminuição da função pulmonar e, mais tardiamente, ao desenvolvimento de asma ou doença respiratória.²⁸ Dezateux *et al.* analisaram 101 lactentes e constataram que uma via aérea funcionalmente alterada precede e prediz a sibilância no primeiro ano. Após ajuste para essa variável, a prevalência de sibilância é significativamente

aumentada nos casos com história familiar de asma e fumo materno durante a gravidez.⁵

Portanto, a fumaça de cigarro deve ser evitada pelas mães durante e após a gravidez e crianças com risco aumentado de desenvolvimento de doença sibilante não devem ser submetidas à exposição precoce a esse poluente.

SIBILÂNCIA E FATORES SOCIOECONÔMICOS

A discussão sobre a interferência dos fatores socioeconômicos é importante na análise da prevalência da sibilância na infância, sobretudo em lactentes.

No Brasil, estudo de coorte realizado na cidade de Pelotas-RS revelou taxa de sibilância transitória de 43,9% em crianças de seis meses a 12 anos, usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) e pertencentes à população economicamente menos favorecida.¹³ Também, analisando-se população com características semelhantes à do estudo anterior (usuárias do Sistema Único de Saúde), em Curitiba, foi demonstrada prevalência de sibilância no primeiro ano de vida de 45,4% e de sibilância recorrente de 22,6%, sendo sintomas noturnos, comparecimento às emergências e hospitalizações mais frequentes nesse último grupo.⁴

Já no município de São Paulo foi registrada tendência à relação inversa entre doença respiratória baixa com sibilância e níveis da renda familiar. Comparação do inquérito de 1995/96 com inquérito de 1984/85: no caso da doença respiratória com sibilância, o aumento foi muito elevado para as crianças pertencentes ao terço menos favorecido da população (0,6% para 4,9%) e desaparece para o terço mais favorecido (prevalência de 1,2% para 0,8%). Assim sendo, a doença respiratória dependeria do grau de exposição da criança a agentes infecciosos e não infecciosos desencadeadores da doença e da susceptibilidade do organismo infantil. Esses determinantes (exposição a agentes infecciosos e não infecciosos) seriam condicionados essencialmente pelas condições de salubridade do meio ambiente e pelo estado nutricional da criança, que conseqüentemente estariam ligados à renda familiar.⁷

Em Honduras e El Salvador a importância da pobreza no quadro de sibilância foi ratificada, havendo associação estatisticamente significativa com chão sem piso, poeira proveniente das ruas, morar em

áreas de elevada poluição e existência de mofo nas paredes das casas.¹⁹

CONCLUSÃO

A prevalência de lactentes sibilantes no Brasil e no mundo é elevada. Atenção especial deve ser dispensada aos fatores de risco ou de proteção envolvidos diretamente com essa morbidade, ou seja, a amamentação, as infecções respiratórias, a poluição ambiental, os animais de estimação, cuidados diários em creches, contato com fumaça de cigarro e fumo materno, além dos determinantes socioeconômicos.

Ressalta-se que há limitações entre as metodologias dos estudos, visto que se empregaram questionários distintos, impossibilitando, assim, comparação efetiva entre seus resultados. Os aspectos culturais também devem ser levantados como limitações, já que a interpretação dos pais e/ou responsáveis acerca do questionamento sibilância - chiado no peito - poderia ser incorreta, sendo comum a confusão com obstrução nasal ou outros sinais. Mesmo assim, parece razoável admitir que a prevalência de sibilância é consistentemente alta entre os lactentes.

Há necessidade de estudos locais, regionais e multicêntricos em países desenvolvidos e em desenvolvimento, utilizando métodos epidemiológicos uniformes que permitam comparações em relação a fatores etiológicos, aspectos preventivos e intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Priest SO, Fischer GB, César JA, *et al.* Fatores de risco para sibilância recorrente em menores de 13 anos no Sul do Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 20(5):331-7.
2. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005; 33:257-63.
3. Tan TN, Lim DLC, Lee BW, Bever HPV. Prevalence of allergy-related symptoms in Singaporean children in the second year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16:151-6.
4. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(4):357-62.
5. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:403-10.

6. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Kuusela A-L, Ashorn P. Wheezing in early life and asthma at the school age: predictors of symptom persistence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; 11:225-9.
7. Benício MHDA, Cardoso MRA, Gouveia NC, Monteiro CA. Tendência secular da doença respiratória na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Pública.* 2000; 34(Supl 6):91-101.
8. Global Initiative for Asthma (GINA) Updated 2007. Global strategy for asthma management and prevention. [Cited 2007 dec 10]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
9. Solé D. Sibilância na infância. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(6):337-9.
10. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, *et al.* Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Care Med.* 2001; 163(6):1338-43.
11. Klinnert MD, Price MR, Liu AH, Robinson JAL. Morbidity patterns among low-income wheezing infants. *Pediatrics.* 2003; 112:49-57.
12. Dela Bianca AC, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Wandalsen GF, Solé D. Estudo internacional de sibilâncias em lactentes (EISL): validação de questionário escrito para lactentes com até 36 meses de vida da cidade de São Paulo. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2007; 30(6):232-9.
13. Muiño A, Menezes AMB, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: coorte de Pelotas, 1993-2004. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(6):347-55.
14. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, *et al.* Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 2003; 88:224-8.
15. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169:70-6.
16. Visser CAN, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PLP. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45:149-56.
17. Garcia-Marcos L, Mallol J, Sole D, Brand PLPEISL 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(5):878-8.
18. Dela-Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(4):402-9.
19. Bueso A, Figueiroa M, Cousin L, *et al.* Poverty-associated risk factors for wheezing in the first year of life in Honduras and El Salvador. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010; 38(4):203-12.
20. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, *et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995; 332:133-8.
21. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:1238-48.
22. Gdalevich M, Mimouni d, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001; 139:261-6.
23. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(5):1501-7.
24. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy.* 1999; 29:611-7, 23.
25. Chong Neto HJ, Rosário NA. Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J).* 2008; 84(6):495-502.
26. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA.* 2002; 288(8):963-72.
27. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, *et al.* Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(4):800-6.
28. Barber K, Mussin E, Taylor DK. Fetal exposure to involuntary maternal smoking and childhood respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 76:427-30.