



## ARTIGO ORIGINAL

# Incidência de infecções comunitárias de vias aéreas inferiores em crianças



Ana Luisa Oenning Martins<sup>a</sup>, Deisy da Silva Fernandes Nascimento<sup>a</sup>,  
Ione Jayce Ceola Schneider<sup>b</sup> e Fabiana Schuelter-Trevisol<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul), Tubarão, SC, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

<sup>c</sup> Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil

Recebido em 18 de junho de 2015; aceito em 3 de setembro de 2015

Disponível na Internet em 2 de março de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Pneumonia;  
Bronquiolite;  
Criança;  
Epidemiologia;  
Fatores de risco

### KEYWORDS

Pneumonia;  
Bronchiolitis;  
Child;

### Resumo

**Objetivo:** Estimar a incidência de infecções comunitárias de vias aéreas inferiores e os fatores de risco associados à sua ocorrência em lactentes em seu primeiro ano de vida.

**Métodos:** Estudo prospectivo de coorte com lactentes que foram acompanhados durante os primeiros 12 meses de vida. Foram feitas entrevistas com as mães e as crianças foram clinicamente monitoradas bimestralmente para investigar a ocorrência da densidade de incidência de infecções comunitárias das vias aéreas inferiores. A análise de regressão de Cox foi usada para estimar o risco relativo bruto e ajustado das variáveis associadas com o desfecho.

**Resultados:** A média de idade das mães foi de 26 anos, 62% tinham mais de 11 anos de escolaridade e 23,5 estavam em risco de exclusão social em relação à renda. A densidade de incidência de pneumonia e bronquiolite foi, respectivamente, 0,51 e 3,10 episódios por 100 crianças-mês. Crianças com baixo peso ao nascer (<2.500 gramas) foram 5,96 vezes (IC95% 1,75-20,40) mais propensas a ter pneumonia do que crianças com peso de 2.500 gramas ou mais.

**Conclusões:** A incidência da infecção aguda das vias aéreas inferiores em crianças foi semelhante à encontrada em outros estudos. Apenas baixo peso ao nascer foi um fator de risco independente para a ocorrência de pneumonia.

© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>).

### Incidence of community-acquired infections of lower airways among infants

### Abstract

**Objective:** To estimate the incidence of community-acquired infections of the lower respiratory tract and the risk factors associated with its occurrence in infants, in their first year of life.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2015.10.005>

\* Autor para correspondência.

E-mail: [fastrevisol@gmail.com](mailto:fastrevisol@gmail.com) (F. Schuelter-Trevisol).

**Epidemiology;  
Risk factors**

**Methods:** A prospective cohort study of infants who were followed up during the first 12 months of life. Interviews were conducted with their mothers, and children were clinically monitored bimonthly to investigate the occurrence of the incidence density of community-acquired infections of the lower respiratory tract. Cox regression analysis was used to estimate the crude and adjusted relative risk of the variables associated with the outcome.

**Results:** The mean age of the mothers was 26 years, 62% of them had more than 11 years of schooling, and 23.5 were at risk of social exclusion regarding economic income. The incidence density of pneumonia and bronchiolitis were, respectively, 0.51 and 3.10 episodes per 100 children-months. Children who had low birth weight (<2500g) were 5.96 (95%CI 1.75–20.40) times more likely to have pneumonia than infants weighing 2500g or over.

**Conclusions:** The incidence of acute lower respiratory tract infection in children was similar to that found in other studies. Only low birth weight was an independent risk factor for the occurrence of pneumonia.

© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

As infecções respiratórias agudas (IRA) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças. Em 2010 as doenças infecciosas causaram 58% das mortes em âmbito mundial entre as crianças menores de cinco anos. Pneumonia, diarreia e malária foram responsáveis por um terço das mortes nessa faixa etária.<sup>1</sup> Na América Latina, as infecções respiratórias foram responsáveis por mais de 80.000 mortes de crianças por ano, 40% das quais ocorreram no Brasil.<sup>2</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que a bronquiolite e a pneumonia são os componentes epidemiológicos mais importantes das IRA no início da infância.<sup>3</sup>

A bronquiolite é uma infecção aguda das pequenas vias aéreas que afeta principalmente bebês, frequentemente crianças entre dois e 24 meses. A doença segue um padrão sazonal, com picos durante o inverno em climas temperados e durante a estação chuvosa em climas tropicais.<sup>4</sup> A pneumonia é a principal causa de morbidade e mortalidade entre crianças menores de cinco anos, com 95% dos casos registrados nos países em desenvolvimento.<sup>3</sup> Estudos anteriores listaram os fatores de risco para o desenvolvimento de infecções respiratórias, entre os quais encontram-se fatores socioeconômicos (renda familiar baixa, baixo nível de educação parental e elevado número de pessoas por domicílio), interrupção precoce da amamentação, baixo peso ao nascer, desnutrição, tabagismo passivo e frequentar creches.<sup>5,6</sup>

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi estimar a incidência de infecções do trato respiratório inferior adquiridas na comunidade e os fatores de risco associados à sua ocorrência em crianças de até um ano em Tubarão, sul do Brasil.

## Método

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (código 12.035.4.01 III) em 27 de abril de 2012.

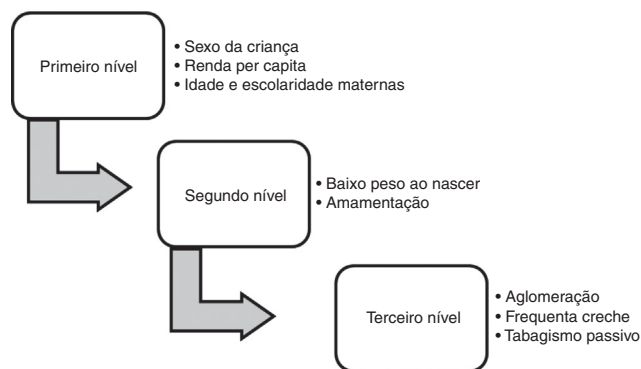
Este é um estudo de coorte prospectiva. O município de Tubarão é o local de residência de 96.284 habitantes. De acordo com o Departamento de Tecnologia da Informação do

Sistema Único de Saúde (Datasus), cerca de 2.000 crianças nascem em Tubarão anualmente (média dos últimos 10 anos) e acima de 80% ao ano, em média, na maternidade do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC). O HNSC é centro de referência e é o único hospital que fornece cuidados neonatais intensivos na região. É um “Hospital Amigo da Criança” desde 2001.

Estima-se que um terço das crianças tem pelo menos um episódio de infecção do trato respiratório inferior em seu primeiro ano de vida.<sup>7</sup> O cálculo amostral considerou o seguinte: o aleitamento materno exclusivo é o principal fator de proteção para reduzir as infecções do trato respiratório inferior (ITRI); redução das ITRI proporcionada pelo aleitamento materno exclusivo em cerca de 65%<sup>8</sup>; poder de 80%; erro alfa de 5%; e nível de significância de 95%. Foi feita uma adição de 20% para cobrir eventuais perdas relacionadas ao seguimento e chegou-se uma amostra mínima de 106 indivíduos.

Os dados foram coletados entre junho de 2012 e setembro de 2013 de mães de recém-nascidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Após a obtenção do termo de consentimento, os participantes foram entrevistados para coleta de dados sobre o atendimento pré-natal, detalhes do parto e características demográficas e socioeconômicas da família. As mães que concordaram em participar receberam um diário da saúde para fazer anotações semanais sobre os dados clínicos de seus filhos. Os diários da saúde foram coletados em cada consulta médica e novos diários foram entregues novamente às mães. Cuidados de saúde foram fornecidos a todas as crianças incluídas no estudo, com consultas médicas agendadas bimestralmente por um ano. Durante essas visitas, foram coletados dados clínicos de acompanhamento e foi feita a confirmação dos dados fornecidos pelas mães nos diários da saúde. Seis consultas médicas foram fornecidas a cada criança ao longo de um ano. As crianças foram examinadas por médicos pediatras e professores da Faculdade de Medicina em dois ambulatórios administrados pela Universidade do Sul de Santa Catarina.

Nesse estudo, a pneumonia e a bronquiolite foram diagnosticadas por um médico quando a mãe do bebê procurou assistência médica. Os sintomas associados com pneumonia foram tosse, febre e alterações radiológicas para confirmar o diagnóstico, ao passo que os sintomas associados à



**Figura 1** Descrição da análise hierárquica para infecções agudas do trato respiratório.

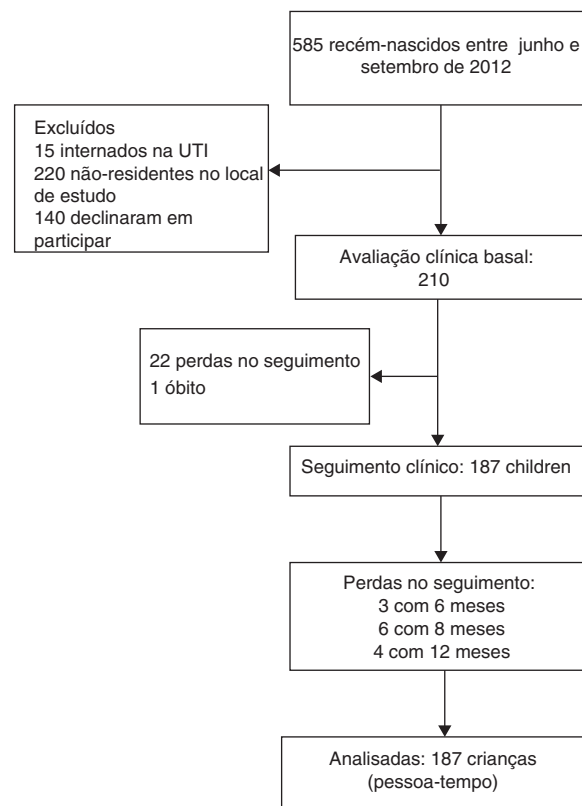
bronquiolite foram taquipneia, tosse e chiado com presença ou ausência de febre e coriza. Os dados foram coletados durante as consultas pediátricas e relatados pelas mães.

O Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health (OpenEpi), versão 2.3.1, foi usado para calcular o tamanho da amostra. Os dados coletados foram inseridos no programa EpiData versão 3.1 (EpiData Association, Odense, Dinamarca) e a análise estatística foi feita com o Product and Service Solutions Software (SPSS) for Windows, versão 20 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, EUA). A incidência do desfecho foi calculada como a taxa de densidade de incidência, expressa como o número de eventos por pessoa-tempo. A análise de regressão de Cox foi usada para calcular o risco relativo bruto e ajustado para as variáveis de desfecho. O nível de significância foi fixado em 5%. A análise multivariada foi usada para ajuste de fatores de confusão, de acordo com o modelo hierárquico proposto por Victora et al.,<sup>9</sup>, conforme mostrado na [fig. 1](#).

## Resultados

Entre junho de 2012 e setembro de 2013, 210 entrevistas foram feitas com mães que amamentavam. A [fig. 2](#) mostra um fluxograma que demonstra a seleção dos participantes do estudo. A amostra com dados completos consistiu em 187 crianças (89%), das quais 87 (46,5%) eram do sexo masculino. A média de idade materna foi 26 anos (variação de 14-45 anos). Em relação ao nível socioeconômico, a renda familiar média foi de R\$ 1.866, enquanto que o cálculo de 60% da mediana do rendimento per capita, um parâmetro usado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para indicar a pobreza relativa, resultou em R\$ 248,80. No que diz respeito à educação, 62% (IC95%: 54,5-69) das nutrizes tinham mais de 11 anos de escolaridade e 65,8% (IC95%: 59,1-72,6) dos entrevistados moravam com mais de três pessoas na mesma casa. Apenas 27 (14,4%) das crianças foram exclusivamente amamentadas até os seis meses.

Durante o período de estudo, houve 11 casos de pneumonia (6,5%, 0,51 episódio por 100 crianças-mês) e 71 de bronquiolite (42,3%, 3,10 episódios por 100 crianças-mês). Apenas um bebê teve pneumonia em duas ocasiões, aos oito e dez meses. Em relação à bronquiolite, 14 crianças apresentaram um episódio de recorrência, quatro tiveram dois episódios e uma apresentou quatro episódios de bronquiolite no primeiro ano de vida. De todas as crianças que foram



**Figura 2** Fluxograma de participantes do estudo.

diagnosticadas com IRA, apenas uma foi hospitalizada por pneumonia no primeiro mês de vida. A [tabela 1](#) apresenta os dados referentes à exposição à IRA e aos fatores de risco perinatais ([fig. 1](#)).

Com o uso da análise de regressão de Cox, o baixo peso ao nascer foi associado com a ocorrência de pneumonia. As crianças que nasceram com peso inferior a 2.500 g apresentaram 5,96 vezes mais chances de desenvolver pneumonia do que as crianças com peso normal ao nascer. Não foi encontrada associação significativa entre pneumonia e amamentação, o fato de frequentar creches, tabagismo passivo e outras variáveis estudadas. Não foram encontradas associações significativas entre bronquiolite e as variáveis do estudo. A [tabela 2](#) apresenta o risco relativo dos ajustes das variáveis com o uso de um modelo hierárquico.

**Tabela 1** Fatores de risco perinatais e exposição a infecções agudas do trato respiratório (n=187)

	n	%	IC95% <sup>a</sup>
Peso ao nascer <2.500g	17	9,1	5,4-13,4
Sexo masculino	87	46,5	39,6-53,5
Tabagismo passivo	53	28,3	21,9-34,8
Frequentar creche	28	15,0	10,2-20,9
Amamentação exclusiva <6 meses	89	47,6	40,6-54,5

<sup>a</sup> IC, Intervalo de confiança.

**Tabela 2** Risco relativo de variáveis relacionadas à pneumonia e bronquiolite ajustado de acordo com o modelo hierárquico para estimar a densidade de incidência

Fatores de risco	RR ajustado (IC95%) Pneumonia	p-valor	RR ajustado (IC95%) Bronquiolite	p-valor
<i>Primeiro nível</i>				
Sexo		0,454		0,332
Masculino	1,58 (0,49-5,22)		0,78 (0,47-1,29)	
Renda per capita <sup>a</sup> <BRL 248.80	0,44 (0,05-3,68)	0,452	1,16 (0,65-2,07)	0,606
Frequência escolar 0-11 anos	0,20 (0,02-1,67)	0,139	0,88 (0,51-1,51)	0,640
Idade materna <20 anos	1,01 (0,90-1,12)	0,913	1,00 (0,96-1,04)	0,907
<i>Segundo nível</i>				
Peso ao nascer <2.500g	5,96 (1,75-20,4)	0,006	0,78 (0,31-1,94)	0,592
Amamentação exclusiva <6 meses	0,45 (0,12-1,68)	0,234	1,06 (0,54-2,07)	0,859
<i>Terceiro nível</i>				
Pessoas por domicílio >3	3,73 (0,47-29,4)	0,212	0,83 (0,51-1,34)	0,448
Frequenta creches Sim	1,38 (0,35-5,49)	0,643	1,52 (0,87-2,65)	0,143
Tabagismo passivo Sim	0,93 (0,56-1,54)	0,960	1,08 (0,65-1,78)	0,779

<sup>a</sup> Ponto de corte: 60% do rendimento mediano.

Nenhum dos fatores de risco maternos (renda familiar, idade, escolaridade e número de pessoas por domicílio) foi associado com as IRA no presente estudo.

Após os ajustes de risco relativo de acordo com o modelo hierárquico, o baixo peso ao nascer foi associado com a ocorrência de pneumonia. As crianças que nasceram com peso inferior a 2.500g apresentaram (IC95% 1,75-20,4) 5,96 vezes mais chances de desenvolver pneumonia quando comparadas com aquelas com peso ao nascer de 2.500g ou mais.

## Discussão

No presente estudo, houve uma alta incidência cumulativa de bronquiolite (42,3%) e pneumonia (6,5%), o que evidencia a relevância dessas morbidades respiratórias entre as crianças. Esses resultados são consistentes com vários outros estudos que consideram as IRA como eventos comuns durante a primeira infância e a infância. No entanto, estudos publicados mostram variação na incidência de pneumonia e bronquiolite, provavelmente devido a diferentes critérios para definir a incidência dessas ocorrências. Em um estudo feito com 936 crianças, Aldous et al.<sup>10</sup> relataram que 32% dos participantes tinham pelo menos um episódio de IRA no primeiro ano de vida. Flaherman et al.<sup>11</sup> fizeram um estudo de coorte retrospectivo em 123.264 crianças na Califórnia e relataram que 16,7% das crianças desenvolveram bronquiolite antes do segundo ano de vida. Um estudo recente feito na África do Sul constatou que 87,4% das crianças menores de cinco anos apresentaram pelo menos um episódio de bronquiolite ou pneumonia em 18 meses.

Dessas crianças, 10,5% apresentaram dois episódios de IRA e 1,7%, três episódios.<sup>12</sup> Bates et al.<sup>13</sup> relataram que 49,5% das crianças participantes de seu estudo no Nepal tiveram bronquiolite ou pneumonia.

A densidade de incidência de bronquiolite (3,1 episódios por 100 crianças-mês) e pneumonia (0,51 episódio por 100 crianças-mês) no presente estudo pode ser comparada com os achados de diferentes autores. Em uma recente revisão sistemática, Rudan et al.<sup>14</sup> encontraram uma densidade de incidência média de pneumonia (1,83 episódio por 100 crianças-mês) em crianças com menos de cinco anos em países de baixa e média renda. Em outro estudo feito em crianças menores de cinco anos, uma densidade de incidência de pneumonia de 2,4 episódios por 100 crianças-mês foi encontrada em países em desenvolvimento.<sup>3</sup> Weber et al.<sup>15</sup> relataram que a densidade de incidência de bronquiolite em Gâmbia foi de 7,3 episódios por 100 crianças-mês entre crianças de 19 a 25 meses. Em um estudo de coorte feito em crianças de até três anos, Broor et al.<sup>16</sup> relataram que a densidade de incidência de IRA foi de 4,5 episódios por 100 crianças-mês em bebês menores de um ano, sem discriminar entre bronquiolite e pneumonia.

No estudo atual, o baixo peso ao nascer foi um fator de risco independente para a ocorrência de pneumonia. As crianças que nasceram com peso inferior a 2.500g apresentaram 5,96 vezes mais chances de desenvolver pneumonia do que aquelas com peso de 2.500g ou mais. Prietsch et al.<sup>2</sup> observaram que a prevalência de IRA foi 10% maior em crianças com baixo peso ao nascer em comparação com bebês com peso normal. O baixo peso ao nascer tem sido associado com pneumonia grave e aumento do risco de

mortalidade em vários estudos.<sup>17,18</sup> Em um estudo de caso-controle, Nascimento et al.<sup>19</sup> descobriram que o baixo peso ao nascer dobrou o risco de hospitalização por pneumonia. O mesmo autor explica que as crianças com baixo peso ao nascer têm a resposta imunológica diminuída e função pulmonar comprometida devido ao menor diâmetro das grandes vias aéreas e à obstrução mais fácil das vias aéreas periféricas do que as crianças com peso normal ao nascer.<sup>20</sup> No entanto, a relação causal entre o baixo peso ao nascer e a ocorrência de pneumonia é complexa, representa um efeito cumulativo de diversas exposições pré-natais nutricionais e não nutricionais.<sup>21</sup>

Vários estudos têm demonstrado que a amamentação reduz o risco de morbidade e hospitalizações por IRA.<sup>22,23</sup> Em uma metanálise feita em crianças de até dois anos nos países desenvolvidos, Bachrach et al.<sup>7</sup> constataram que a amamentação foi um fator protetor: o aleitamento materno exclusivo por mais de quatro meses pode reduzir em 70% o risco de hospitalização por doenças respiratórias. No presente estudo não foi observada associação entre o aleitamento materno e a ocorrência de IRA. Em estudos feitos por Nascimento et al.<sup>19</sup> e por Pavić et al.,<sup>24</sup> a amamentação também não mostrou efeito protetor contra essas infecções. Uma possível explicação para esses resultados conflitantes é que a amamentação reduz a gravidade da doença e o risco de hospitalização por IRA, mas não elimina a ocorrência dessas infecções.

Apenas 15% das crianças que participaram deste estudo frequentavam creches e elas não apresentaram maior risco de IRA do que aquelas que não frequentavam, de acordo com as análises feitas. Em um estudo de caso-controle, Macedo et al.<sup>22</sup> não encontraram associação significativa entre o fato de frequentar creches e o aumento das internações por IRA. Esses resultados estão em desacordo com a maioria dos estudos que associam o fato de frequentar creches com um aumento significativo da incidência e prevalência de IRA.<sup>25,26</sup> Possivelmente, as crianças frequentavam creches com ventilação, higiene e cuidados adequados, o que proporcionou condições semelhantes às aquelas encontradas em casa. Os resultados também podem ter sido influenciados pela baixa porcentagem de crianças que frequentavam creches. Além disso, a duração da estada nas creches não foi investigada, outro fator que poderia explicar a falta de associação entre essas variáveis.

Em relação ao tabagismo passivo, 28,3% das crianças neste estudo foram expostas ao fumo passivo por viver com fumantes. No entanto, essa variável não foi um fator de risco significativo para IRA, o que contradiz a maioria dos estudos que associam o tabagismo com a ocorrência de bronquiolite.<sup>27-29</sup> Welliver et al.,<sup>30</sup> no entanto, não encontraram associação entre tabagismo passivo e bronquiolite aguda, mas com sibilância recorrente posterior. Com relação à pneumonia, muitos estudos também não encontraram associação entre tabagismo passivo e a ocorrência da doença.<sup>19,23,26</sup> Além disso, esse estudo não quantificou a ingestão de tabaco das crianças e não mediu a frequência de exposição ao tabaco, o que pode explicar a falta de associação. Nenhum dos fatores de risco maternos (renda familiar, idade, escolaridade e número de pessoas por domicílio) foi associado com IRA no presente estudo. A elevada porcentagem de mães com mais de 11 anos de escolaridade (62%) pode ter favorecido a ausência de associação

entre baixa escolaridade e a ocorrência de desfechos nessa coorte.

Este estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas ao se interpretarem os resultados. O período de acompanhamento foi bastante curto para analisar se os resultados tinham significância estatística. A falta de avaliação da qualidade ambiental do ar foi outra limitação do estudo. É sabido que a poluição atmosférica é um importante fator de risco para o desenvolvimento de IRA, mas as crianças que participaram deste estudo viviam em cidades onde não havia acompanhamento sistemático da qualidade do ar e avaliação da exposição. Também deve ser mencionado que há outra maternidade privada no município para aqueles que podem pagar por ela ou têm plano de saúde privado. Assim, a amostra incluída neste estudo pode ter apresentado uma situação socioeconômica homogênea, o que pode ter influenciado a ausência de associação entre renda familiar e ocorrência de desfechos.

A densidade de incidência de pneumonia e bronquiolite foi de 0,51 e 3,10 episódios por 100 crianças-mês, respectivamente. Não houve correlação significativa entre a ocorrência de bronquiolite e as variáveis testadas.

Com base nos resultados deste estudo, pode-se concluir que as crianças que nasceram com peso inferior a 2.500 g têm maior risco de pneumonia do que crianças com peso normal ao nascer, o que evidencia a necessidade de mais estudos para identificar fatores relacionados ao baixo peso ao nascer e mecanismos de prevenção para evitar a ocorrência da doença.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Causes of child mortality for the year 2010. Available from: [http://www.who.int/gho/child\\_health/mortality/causes/en/index.html](http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/index.html) [accessed 07.11.12].
2. Prietsch SO, Fischer GB, César JA, Lempek BS, Barbosa LV, Zogbi L, et al. Acute lower respiratory illness in under-five children in Rio Grande, Rio Grande do Sul state, Brazil: prevalence and risk factors. *Cad Saude Publica*. 2008;24:1429-38.
3. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86:408-15.
4. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis, Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-93.
5. Lopes CR, Berezin EN. Fatores de risco e proteção à infecção respiratória aguda em lactentes. *Rev Saude Publica*. 2009;43:1030-4.
6. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:1174-205.



7. Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:237-43.
8. Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics.* 2010;126:18-25.
9. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26:224-7.
10. Aldous MB, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Evaporative cooling and other home factors and lower respiratory tract illness during the first year of life. *Group Health Medical Associates.* *Am J Epidemiol.* 1996;143:423-30.
11. Flaherman VJ, Ragins AI, Li SX, Kipnis P, Masaquel A, Escobar GJ. Frequency, duration and predictors of bronchiolitis episodes of care among infants  $\geq 32$  weeks gestation in a large integrated healthcare system: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:144.
12. Sinha A, Kim S, Ginsberg G, Franklin H, Kohberger H, Stratton D, et al. Economic burden of acute lower respiratory tract infection in South African children. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32:65-73.
13. Bates MN, Chandyo RK, Valentiner-Branth P, Pokhrel AK, Mathisen M, Basnet S, et al. Acute lower respiratory infection in childhood and household fuel use in Bhaktapur, Nepal. *Environ Health Perspect.* 2013;121:637-42.
14. Rudan I, O'Brian KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Global Health.* 2013;3:010401.
15. Weber MW, Milligan P, Giadom B, Pate MA, Kwara A, Sadiq AD, et al. Respiratory illness after severe respiratory syncytial virus disease in infancy in The Gambia. *J Pediatr.* 1999;135:683-8.
16. Broor S, Parveen S, Bharaj B, Prasad VS, Srinivasulu KN, Sumanth KM, et al. A prospective three-year cohort study of the epidemiology and virology of acute respiratory infections of children in rural India. *PLoS One.* 2007;2:e491.
17. Coles CL, Fraser D, Givon-Lavi N, Greenberg D, Gorodischer R, Bar-Ziv J, et al. Nutritional status and diarrheal illness as independent risk factors for alveolar pneumonia. *Am J Epidemiol.* 2005;162:999-1007.
18. Suwanjutha S, Ruangkanhasetr S, Chantarojanasini T, Hotrakitya S. Risk factors associated with morbidity and mortality of pneumonia in Thai children under 5 years. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1994;25:60-6.
19. Nascimento LF, Marcitelli R, Agostinho FS, Gimenes CS. Análise hierarquizada dos fatores de risco para pneumonia em crianças. *J Bras Pneumol.* 2004;30:445-51.
20. Wilcox AJ. On the importance - and the unimportance - of birthweight. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1233-41.
21. Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, Black RE. Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions. *Bull World Health Organ.* 2008;86:356-64.
22. Macedo SE, Menezes AM, Albernaz E, Post P, Knorst M. Risk factors for acute respiratory disease hospitalization in children under one year of age. *Rev Saude Publica.* 2007;41:351-8.
23. Victora CG, Fuchs SC, Flores JA, Fonseca W, Kirkwood BR. Risk factors for pneumonia among children in a Brazilian metropolitan area. *Pediatrics.* 1994;93:977-85.
24. Pavić I, Jurković M, Pastar Z. Risk factors for acute respiratory tract infections in children. *Coll Antropol.* 2012;36:539-42.
25. Fonseca W, Kirkwood BR, Barros AJD, Misago C, Correia L, Flores JAM. Attendance at day care centers increases the risk of childhood pneumonia among the urban poor in Fortaleza, Brazil. *Cad Saude Publica.* 1996;12:133-40.
26. Fuchs SC, Maynard RC, Costa LF, Cardozo A, Schierholt R. Tempo de permanência na creche e infecção respiratória aguda. *Cad Saude Publica.* 1996;12:291-6.
27. Von Linstow M-L, Holst K, Larsen K, Koch A, Andersen PK, Høgh B. Acute respiratory symptoms and general illness during the first year of life: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:584-93.
28. Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6:e22425.
29. Simões EA. Maternal smoking, asthma, and bronchiolitis: clear-cut association or equivocal evidence? *Pediatrics.* 2007;119:1210-2.
30. Welliver RC, Wong DT, Sun M, McCarthy N. Parainfluenza virus bronchiolitis: epidemiology and pathogenesis. *Am J Dis Child.* 1986;140:34-40.