

SEÇÃO 8

Alergia e Imunologia

COORDENADOR

Persio Roxo Junio 

INFECÇÕES DE REPETIÇÃO NA CRIANÇA SAUDÁVEL

Loreni Carneiro de Siqueira Kovalhuk
Maria Marluce dos Santos Vilela

Introdução

Infecções respiratórias e gastrointestinais são as principais causas de morbidade na infância. A prevalência estimada na infância para infecções respiratórias é de 3,4 a 32,1%, e para infecções gastrointestinais, de 1,2 a 26,3%.¹ Infecções respiratórias de repetição na infância, em geral, não estão associadas a falhas na resposta imunológica, mas refletem imaturidade imunológica e maior exposição a microrganismos infecciosos durante os primeiros anos de vida. Fatores de risco como ambiente de creche, número de irmãos, poluição ambiental e tabagismo passivo contribuem para o aumento da frequência de infecções respiratórias.²

O pediatra precisa fazer o diagnóstico diferencial entre a criança imunocompetente, com frequentes infecções respiratórias por exposição a fatores de risco ambientais, os quais devem ser preferentemente afastados. Por outro lado, deve prosseguir a investigação nos casos suspeitos de imunodeficiências ou outra doença de base.²

Definição

A definição de infecção do trato respiratório de repetição (ITRR) na criança saudável inclui 8 ou mais infecções respiratórias por ano nas crianças até os 3 anos de idade e 6 ou mais infecções respiratórias por ano nas crianças com mais de 3 anos, sempre na ausência de qualquer condição patológica subjacente que possa justificar a recorrência das infecções.³ Quando as ITRR afetam o mesmo local anatômico, o critério passa a ≥ 3 episódios dentro de 6 meses ou ≥ 4 episódios dentro de 12 meses; por exemplo, em otite média aguda de repetição (OMAr) e rinosinusite de repetição.^{4,5} Pneumonia recorrente é definida como ≥ 2 episódios em 1 ano ou ≥ 3 episódios, com resolução radiológica entre as infecções. Os principais agentes etiológicos de ITRR são: vírus sincicial respiratório, rinovírus e influenza, além de *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae* e *S. pyogenes*.³

Em média, a criança pode apresentar 4 a 8 infecções respiratórias por ano.⁶ Outras podem ter 10 a 12 infecções por ano, especialmente se têm irmãos mais velhos ou frequentam creche

e/ou pré-escola,⁶ apresentando melhora quando afastadas de ambientes com agrupamento de crianças. Tabagismo passivo também aumenta o risco de infecções respiratórias.⁷ Crianças atópicas são mais propensas a apresentar infecções respiratórias recorrentes e persistentes, provavelmente relacionadas a maior aderência de patógenos ao epitélio respiratório.⁸

Fatores de risco

Mudança epigenética altera o epigenoma, a expressão gênica e fenotípica, sem afetar a sequência de bases do ácido desoxirribonucleico (DNA). Mudança epigenética, potencialmente reversível nos estágios da embriogênese, pode ter um efeito duradouro sobre a suscetibilidade à doença e impacto nas gerações subsequentes (Figura 1).⁹

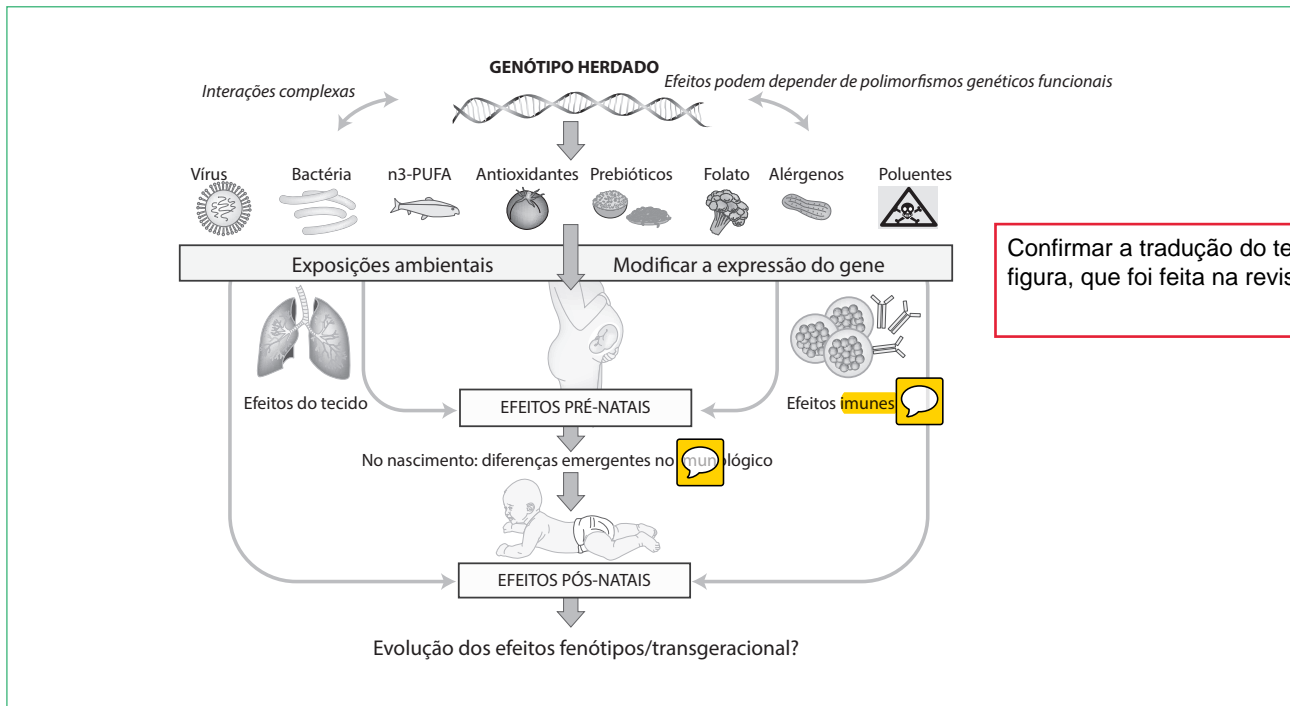
Fatores pré-natais e pós-natais

No período fetal e perinatal, o desenvolvimento pulmonar está suscetível a fatores maternos, neonatais, ambientais e iatrogênicos. No período intraútero, o crescimento pulmonar é acelerado e os fatores que induzem dismorfogênese alveolar e vascular manifestam seus efeitos deletérios no período pós-natal.

A combinação de prematuridade, hiperóxia com ou sem ventilação mecânica e posterior exposição à fumaça do tabaco pode ser ainda mais prejudicial do que a infecção ou qualquer um dos fatores individualmente.

Os prematuros têm maior risco de desenvolver doença pulmonar crônica, sibilância recorrente e asma em comparação aos recém-nascidos (RN) a termo.¹⁰ Esse risco é modulado por fatores maternos como corioamnionite, infecções sistêmicas, doença metabólica,¹⁰ tabagismo e dieta.¹¹ Baixo teor de gordura e dieta mais nutritiva, com controle de peso materno e prevenção de diabetes gestacional, contribuem para a saúde materna e para o crescimento geral e desenvolvimento pulmonar do RN.

São imprescindíveis as medidas de orientação materna e educação comunitária para cessar o tabagismo, reduzir exposição a poluentes e infecções. O índice de tabagismo durante



Confirmar a tradução do texto da figura, que foi feita na revisão.

Figura 1

Enviar legenda da figura.

a gestação atinge mais de 10% das mulheres, inclusive após o parto.¹²

Uma boa assistência pré-natal permite maturação pulmonar intraútero, identificação precoce do retardo do crescimento intrauterino e correção da insuficiência placentária, essenciais para a redução da ocorrência da prematuridade e suas consequências.

Tabagismo materno é fator predisponente de infecções, desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas, além de, no período neonatal, poder interferir na resposta imunológica mediada por receptores *Toll-like*.¹²

Nos adolescentes, a exposição à fumaça de cigarro está associada com maior taxa de colonização por pneumococo na orofaringe.¹³ Exposição a poluentes está relacionada com aumento da permeabilidade do epitélio respiratório e do risco de infecção pelo vírus da influenza, possivelmente por interferir com os mecanismos de defesa antimicrobianos.^{13,14}

Imaturidade do sistema imunológico (SI)

Crianças saudáveis com ITRR geralmente não apresentam alterações significativas na resposta imunológica, mas sim uma imaturidade fisiológica do SI, compensada pela transferência de IgG materna para o feto no último trimestre da gestação e ao nascimento; o aleitamento materno transfere IgA secretora. A IgA não cruza a placenta e as concentrações no sangue do cordão do RN a termo e do prematuro variam de 0,1 a 5 mg/dL. Ao nascimento, não se detecta IgA nas secreções; a partir da 2ª a 3ª semana de vida, traços de IgA são encontrados na lágrima, em secreções nasofaríngeas e na saliva. A partir do 2º semestre, as concentrações de IgA nas secreções aumentam e níveis semelhantes aos dos adultos são encontrados entre 6 e 8 anos de idade.

A IgM não cruza a barreira placentária e, ao nascimento, sua concentração no sangue do cordão umbilical varia entre 1 e 5 mg/dL, com elevação após estimulação antigênica. Com 1 ano de idade, o nível de IgM equivale a 60% do nível de adultos.¹⁵

A partir da 30ª semana de vida intrauterina, anticorpos da classe IgG cruzam a placenta. Ao nascimento, o nível de IgG do RN excede o nível materno em 5 a 10% e, em torno do 3º ao 4º mês de vida, diminuem os níveis a IgG de origem materna, quando a criança apresenta a chamada hipogamaglobulinemia transitória do lactente (nível de IgG < 400 mg/dL), que pode perdurar até o 7º ao 9º mês de vida. Em torno do 10º ao 12º mês de idade, toda IgG é produzida pelo próprio lactente.

A IgE em sangue do cordão umbilical é de origem exclusivamente fetal e a passagem transplacentária de alérgenos pode sensibilizar o feto. Nos dois primeiros anos de vida, a capacidade de reconhecer antígenos polissacarídeos está diminuída ou ausente e a troca de IgM para IgG é muito lenta em resposta aos antígenos proteicos.

No RN, a produção de neutrófilos em resposta à infecção é baixa, pela reduzida reserva de precursores de granulócitos, além de falha na quimiotaxia. As atividades fagocíticas, microbicidas *in vitro* e a geração de radicais intermediários do oxigênio dos neutrófilos de RN são consideradas normais.¹⁶

Neonatos apresentam valores baixos de componentes das vias clássica e alternativa do sistema complemento, com mais de 50% de redução da atividade em relação aos adultos, particularmente nos RN de baixo peso, o que resulta em elevada suscetibilidade de infecção por bactéria Gram-negativa, baixa atividade opsonizante, ausência de febre e de leucitose. A partir do 6º ao 18º mês de vida, o nível sérico da maioria dos

componentes do complemento se aproxima dos valores encontrados no adulto.¹⁶

No período neonatal, o valor absoluto dos linfócitos é, em média, 5.500/mm³, TCD3⁺ (2.500 a 4.000/mm³). A contagem de linfócitos TCD4⁺ no 1º ano de vida é ≥ 1.500/mm³; entre o 2º até o 5º ano, é ≥ 1.000/mm³, e acima dos 5 anos é ≥ 500/mm³. Contagens de TCD4⁺ inferiores a 750, 500 e 200 células/mm³ podem indicar imunodeficiência grave, para as respectivas faixas etárias. Os valores relativos como limite normal de TCD4⁺ são 25%, e valores inferiores a 15% indicam imunodeficiência grave.^{17,18} A imunidade celular está diminuída, incluindo citotoxicidade e cooperação para diferenciação de linfócitos B. A exposição antigênica cumulativa permite que os linfócitos TCD4⁺ neonatais amadureçam para células TCD4 efectoras e de memória que povoam linfonodos, baço, tonsilas palatinas, adenoides e tecido linfoide associado à mucosa.^{17,18}

No 1º ano de vida, o padrão predominante de citocinas é o Th2 (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9, IL-10, TGF) e, no final do 1º ano, amadurece o padrão Th1 (IL-2, IFN-gama e TNF-alfa). Por essa razão, antes dos 5 meses de idade, é maior a suscetibilidade para as infecções virais, especialmente para o vírus sincicial respiratório.

O sistema imunológico associado às mucosas (Malt) é constituído pelo anel linfático de Waldeyer (tonsilas palatinas e adenoides), tecido linfoide associado às mucosas nasal, brônquica, gastrointestinal e do trato geniturinário. O Malt está continuamente exposto a uma elevada carga antigênica e é responsável pelo equilíbrio da microbiota (10¹² a 10¹⁴ bactérias/g de tecido do cólon) e da tolerância aos antígenos alimentares e inalados.

Atopia

A definição de ITRR em criança saudável exclui qualquer patologia de base e, portanto, atopia e ITRR serão discutidos no capítulo xxx.

Qual?

Creche

Este é um fator de risco importante para ITRR, especialmente para o lactente, pela exposição precoce a vários agentes infecciosos, em um período de imaturidade fisiológica do SI.

Crianças que frequentam creches e pré-escolas apresentam risco 2 a 3 vezes maior de adquirir infecções, com impacto na saúde individual e risco de disseminação da infecção na comunidade.¹⁹ Frequentemente, carregam na nasofaringe bactérias resistentes a antibióticos, resultado do agrupamento de crianças e uso frequente de antibióticos, predispondo a otite média refratária ao tratamento antibacteriano usual.²⁰ A maioria das infecções são do trato respiratório, otite média principalmente em menores de 2 anos, gastroenterite e infecções por *H. influenzae* tipo b e pelos vírus da hepatite A e citomegalovírus.^{19,20}

Recomendam-se medidas para redução do risco de transmissão de infecções, como treinamento dos profissionais e orientação da técnica de lavagem das mãos, medidas de desinfecção da área de troca de fraldas, notificação de doenças infecciosas e áreas separadas para o manuseio de alimentos,¹⁹ bem como garantir imunização adequada das crianças e pro-

fissionais envolvidos no atendimento desses estabelecimentos e também dos familiares mais próximos.

Biofilmes bacterianos

Biofilmes são definidos como comunidade multimicrobiana dinâmica que se replica lentamente, inserida em uma matriz rica em exopolissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos.²¹ As camadas mais profundas do biofilme estão relativamente protegidas da ação dos antibióticos, bem como da imunidade celular e humoral.^{21,22}

Os biofilmes bacterianos estão associados com ITRR e resistência aos antibióticos e interferem no controle e na resposta ao tratamento das doenças recorrentes do ouvido médio, rinossinusite crônica e faringotonsilites.^{21,22}

Relação entre biofilmes e infecção do trato respiratório superior de repetição

A nasofaringe e tecidos adjacentes agem como reservatórios de biofilmes bacterianos e são compostos principalmente por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, detectados na mucosa das adenoides e do ouvido médio de crianças com infecções recorrentes e efusão crônica do ouvido médio (Ecom).²³ As cepas de *H. influenzae* não típicas que produzem biofilmes são responsáveis pelas falhas do tratamento da OMA, sugerindo que o biofilme interfere na penetração e na atividade do antibiótico no local da infecção. Também foram encontrados biofilmes bacterianos na otite média crônica secretora (OMCS), uma condição previamente considerada sem envolvimento bacteriano.²³

Nas crianças com adenoidite crônica, a localização do biofilme na superfície das adenoides favorece otite média aguda recorrente (Omar) e/ou crônica (OMC).²³

Os biofilmes bacterianos são encontrados em 41 a 85% das amostras de tonsila palatina das crianças com infecções crônicas e/ou hiperplasia tonsilar.²³ As espécies de bactérias produtoras de biofilme foram estafilococos seguidas por estreptococos. Em um terço das crianças submetidas à tonsilectomia por infecção recorrente, foi detectado o *S. pyogenes* produtor de biofilme no interior das criptas das tonsilas, interferindo com a ação dos antibióticos.

Também parece haver relação entre rinossinusite crônica e produção de biofilmes bacterianos, principalmente por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, estafilococo coagulase negativo, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* e espécies de fungos.²³

Anamnese e exame físico

A anamnese deve englobar história perinatal, comportamento de risco, uso de drogas lícitas e ilícitas, além de pesquisa de doenças maternas como infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e citomegalovírus (CMV). Também deve-se questionar sobre duração da gestação, peso de nascimento, complicações neonatais (respiratórias, necessidade de terapia intensiva e/ou transfusões) e tempo de queda do cordão umbilical, pois quando superior a 30 dias, sugere defeito de adesão dos leucócitos.²⁴

Detalhar história familiar de infecções recorrentes, óbito precoce e doenças autoimunes, que podem indicar caráter ge-

nético. Nas imunodeficiências primárias, há predomínio dos padrões de herança ligado ao X e autossômico recessivo.²⁵ Também é importante investigar a história familiar de atopia, presença de reações adversas a vacinas, especialmente de patógenos atenuados, que sugerem defeito na resposta imunológica. Infecções de repetição afetando um mesmo local alertam para defeito anatômico.

Na avaliação do histórico de infecções, o pediatra deve questionar a idade de início, frequência, duração, locais afetados, tipo de infecção e resposta à terapêutica. Também deve questionar sobre o uso de drogas imunossupressoras ou com potencial de induzir aplasia de medula óssea. Crianças sem uma doença crônica de base, em geral, apresentam resposta satisfatória ao tratamento com antibióticos, não evoluem com complicações, os microrganismos envolvidos não são oportunistas e não há interferência sobre o desenvolvimento ponderoestatural. Também é importante questionar sobre o ambiente da casa, exposição a poluentes, especialmente à fumaça de cigarro, condições de saneamento, convívio com animais e exposição a alérgenos, bem como se frequenta creche ou pré-escola.²⁴

Aproximadamente 50% das crianças com infecções recorrentes não apresentam uma doença de base como causa significativa para estas infecções, refletindo atraso no amadurecimento do sistema imunológico, outras 30% são atópicas, 10% apresentam doença de base e 10%, imunodeficiência primária.⁶

Anormalidades ao exame físico, como alterações ósseas ou na dentição, úlceras orais ou monilíase persistente, são sugestivas de imunodeficiências primárias. Alterações na ausculta pulmonar ou cardíaca podem sugerir doença de base, como cardiopatias, asma ou fibrose cística.

Acompanhamento pediátrico e conhecimento das condições ambientais são fundamentais na investigação e na orientação do paciente com infecções recorrentes.

Diagnóstico diferencial

O desafio para o pediatra é distinguir em quais casos as infecções respiratórias de repetição necessitam de aprofundamento da investigação. Na avaliação da criança com história de pneumonia de repetição e uso frequente de antibióticos, orienta-se, inicialmente, rever os critérios para o diagnóstico de pneumonia. Geralmente são crianças frequentadoras de creches e pré-escolas, expostas a infecções virais, com história de sintomas respiratórios recorrentes no período de inverno, que iniciam com coriza, congestão nasal, febre e tosse seca, muitas vezes associados com sibilância. Na evolução, podem apresentar tosse produtiva por até 2 a 4 semanas. Esses pacientes são assintomáticos entre as exacerbações e apresentam melhora dos sintomas no período de verão. Frequentemente, há história familiar e/ou pessoal de atopia.

Os exames radiológicos, na maioria das vezes, evidenciam comprometimento e/ou espessamento brônquico, atelectasia do lobo médio consequente ao acúmulo de secreção, favorecidos pela condição anatômica e ausência de ventilação colateral de outros lobos; raramente observa-se consolidação lobar. Asma é o diagnóstico mais provável, especialmente nos casos em que há relato de melhora com o uso de broncodilatadores

e/ou de corticosteroides. Asma não é a principal causa de pneumonia de repetição; o mais provável é questionar o diagnóstico de pneumonia de repetição.^{26,27}

No diagnóstico diferencial de pneumonia recorrente, considerar se o comprometimento está limitado a um mesmo lobo ou a múltiplos lobos e, conforme a evolução do quadro clínico, prosseguir investigação da doença de base, seja de natureza aspirativa, doença cardíaca congênita, distúrbio neuromuscular, imunodeficiência ou malformação pulmonar. Entretanto, há casos em que a seqüela pulmonar se desenvolve após um grave episódio agudo de pneumonia.²⁸

Nos casos verdadeiramente caracterizados como pneumonia de repetição, especialmente quando o sintoma é tosse produtiva crônica, sem períodos de melhora, associados a infiltrado radiológico persistente e sinais de dilatação brônquica, considerar o diagnóstico de bronquiectasia e prosseguir investigação por tomografia computadorizada (TC) de tórax, considerando-se no diagnóstico diferencial: fibrose cística, discinesia ciliar primária, imunodeficiência, corpo estranho e aspiração recorrente. Nos casos em que há uma doença de base, as infecções, além de serem mais frequentes, apresentam risco de evoluir de forma grave e com complicações respiratórias.^{26,28}

Tosse é classificada como crônica persiste por mais de 4 semanas. Na presença de tosse produtiva crônica, considerar o diagnóstico de bronquite bacteriana protraída, que costuma responder ao tratamento com antibiótico apropriado.²⁸

Tratamento

Orientação nutricional

Infecções de repetição podem ser causadas por aporte insuficiente subclínico de micronutrientes, em crianças aparentemente bem nutridas. Infecções, por sua vez, agravam a deficiência desses micronutrientes por induzirem a decréscimo no aporte de nutrientes e aumento das perdas por catabolismo acelerado. Deficiências de micronutrientes, como ferro, zinco, ácido fólico e vitaminas A, C, D, B12, entre outras do complexo B, influenciam os mecanismos de defesa e a suscetibilidade a infecções;²⁹ por exemplo, 40 a 80% dos lactentes brasileiros apresentam anemia ferropriva.³⁰

Aleitamento reduz os índices de infecções respiratórias e gastrointestinais, sendo aconselhável o estímulo ao aleitamento exclusivo por, no mínimo, 4 meses, mas preferencialmente por 6 meses; dessa forma, salienta-se o efeito protetor contra otite média, pneumonia e diarreia, as principais causas de mortalidade infantil de causa infecciosa em países em desenvolvimento, como o Brasil. Leite materno exerce efeito protetor pela presença de fator de crescimento epidérmico que induz a maturação do epitélio intestinal, imunoglobulina A e oligossacarídeos que previnem a adesão de patógenos, além da presença de lactoferrina cuja propriedade antimicrobiana induz a ruptura da membrana bacteriana.³¹

A Academia Americana de Pediatria recomenda um aporte mínimo diário de 400 UI de vitamina D para lactentes, crianças e adolescentes. Há necessidade de estudos prospectivos controlados, para avaliação do papel preventivo e terapêutico

da suplementação de vitamina D, em relação ao funcionamento do sistema imunológico.

Micronutrientes como betacaroteno, vitamina C, selênio, cobre e riboflavina são potentes antioxidantes, cuja carência está associada a maior morbidade por infecções virais.²⁹

Imunomodulação: probióticos

Probióticos são microrganismos vivos não patogênicos que, quando administrados em quantidade suficiente por via oral, podem ter papel terapêutico ou protetor nas infecções em pacientes pediátricos. Estudos comparativos evidenciam diferenças entre probióticos em relação aos mecanismos de ação e eficácia. Probióticos podem gerar produtos antimicrobianos capazes de eliminar patógenos bacterianos, bloquear toxinas, competir por nutrientes ou sítios de adesão de bactérias. Os gêneros mais estudados de probióticos são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.³² Os principais resultados sobre o uso de probióticos em pacientes pediátricos são provenientes de estudos para prevenção e tratamento de diarreia infecciosa ou associada ao uso de antibióticos.³³ Probióticos não têm papel estabelecido na prevenção ou tratamento da alergia,³⁴ tendo provável efeito benéfico na prevenção de eczema.³⁵

O uso de probióticos em crianças com infecções recorrentes do trato respiratório ainda necessita de estudos para definir os efeitos de diferentes cepas de probióticos, bem como dose e momento da suplementação, além do tempo de uso, com potencial de modificar a frequência e a gravidade de infecções respiratórias.³⁶

Em recente metanálise, o uso de probióticos resultou em redução do número e da duração de infecções do trato respiratório superior, do uso de antibióticos e de falta escolar, embora a qualidade da evidência tenha sido baixa.³⁶

Há relatos de sepsse relacionada ao uso de probióticos, mais frequentemente com as cepas *Lactobacillus rhamnosus GG* e *Saccharomyces boulardii*, em pacientes imunocomprometidos ou com doença grave de base. Prematuridade também pode ser considerada como fator de risco, mesmo que a suplementação de probióticos tenha sido efetiva na redução do risco de infecções de neonatos de muito baixo peso ao nascimento.³⁷

Recomendações gerais para vacinação

A imunização com vacina conjugada antipneumocócica reduziu a taxa de infecções pneumocócicas invasivas, o que também reduziu os atendimentos e o uso de antibióticos para tratamento de pneumonia e de otite média.^{38,39} Desde 1997, o Programa Nacional de Imunização (PNI) no Brasil incluiu a vacina conjugada contra *Haemophilus* tipo b e, a partir de 2010, foi introduzida a vacina conjugada antipneumocócica.

Em crianças com infecções de repetição, independentemente da causa, é importante adequar o esquema de imunização, conforme idade e recomendações específicas para cada diagnóstico. A vacina contra a gripe está indicada a partir de 6 meses de idade.

É importante imunizar os contatos domiciliares anualmente com a vacina inativada contra gripe e, de acordo com idade

e suscetibilidade, também com vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola, varicela e rotavírus.

Os indivíduos imunocompetentes podem receber com segurança as vacinas vivas e inativadas de acordo com o PNI do Ministério da Saúde, atualizado anualmente e recomendado para as crianças e adultos.

Considerações finais

Na avaliação da criança com infecção respiratória de repetição, história clínica e exame físico detalhados auxiliam o pediatra na decisão de prosseguir a investigação em casos selecionados. É preciso questionar se a criança apresenta infecções virais recorrentes sem complicação ou asma desencadeada por infecções virais e ficar atento aos sinais de doença predisponente de base. Fatores de risco, como prematuridade e desenvolvimento de doença pulmonar crônica da prematuridade, tabagismo passivo, ambiente de creche e pré-escola, aumentam o risco de doenças respiratórias de repetição.

Ao final da leitura deste capítulo, o pediatra deve estar apto a:

- Saber que as infecções de repetição representam queixa frequente em pediatria.
- Diferenciar a criança saudável com infecções de repetição da criança com infecções de repetição associadas com atopia, malformações cardiovasculares e/ou do trato respiratório, síndromes aspirativas ou doenças crônicas, imunodeficiência secundária (uso de imunossupressores, infecção pelo HIV e desnutrição) e imunodeficiência primária.
- Considerar, na história clínica, o histórico pessoal e familiar de doenças infecciosas, doenças crônicas, interferência no desenvolvimento ponderal e estatural, que alertam para a necessidade de prosseguir avaliação.
- Identificar fatores ambientais como tabagismo passivo e ambiente de creche e pré-escola que favorecem a recorrência de infecções em crianças saudáveis.

Referências bibliográficas

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 31;385(9966):430-40.
2. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(Suppl 18):13-8.
3. Principi N, Esposito S, Cavagna R, Bosis S, Droghetti R, Faelli N et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides. *J Chemother* 2003; 15:53-9.
4. Marchisio P, Bellussi L, Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R et al. Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1209-16.
5. Esposito S, Principi N. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. *J Chemother* 2008; 20:147-57.
6. Stiehm ER, Joseph A, Bellanti ED. Immunology IV: clinical applications in health and disease. *J Clin Immunol* 2012; 32(3):647.

7. American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse. Tobacco's toll: implications for the pediatrician. *Pediatrics* 2001; 107:794-8.
8. Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(6):1211-24. Review.
9. Martino D, Prescott M. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011; 139(3):640-7.
10. Kumar R, Yu Y, Story RE, Pongracic JA, Gupta R, Pearson C et al. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: a prospective birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(4):878-84.
11. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol* 2012; 27(1):5-14.
12. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004; 113(suppl):1007-15.
13. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL, Silvany-Neto AM, Daltro CH, Brandao MA et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol* 2008; 57(Pt2):185-9.
14. James KM, Peebles RS Jr. Response to the infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:343-51.
15. Nasipitz CK, Solé D, Carneiro-Sampaio MMS, Gonzalez CH. Níveis séricos de IgG, IgM e IgA de crianças brasileiras normais. *J Pediatr* 1982; 62:121-6.
16. Orange JS, Frank MM, Turvey SE. Innate immunity. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary immunodeficiency disease: a molecular and genetic approach 3.ed. Oxford: Oxford University Press, 2014. p.117-30.
17. Zuniga-Pflucker JC, Yeung R, Ohashi P, Mak TW. T-cell development. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary immunodeficiency disease: a molecular and genetic approach 3.ed. Oxford: Oxford University Press, 2014. p.47-67.
18. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:973-80.
19. Nesti MM, Goldbaum M. Infectious diseases and daycare and preschool education. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4):299-312.
20. Greenberg D, Hoffman S, Leibovitz E, Dagan R. Acute otitis media in children: association with day care centers-antibacterial resistance, treatment, and prevention. *Paediatr Drugs* 2008; 10(2):75-83.
21. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2:114-22.
22. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Maragoudakis P, Tzagaroulakis A, Ferrekidis E. Biofilms in ear, nose, and throat infections: how important are they? *Laryngoscope* 2007; 117:668-73.
23. Nazzari E, Torretta S, Pignataro L, Marchisio P, Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(3):421-9.
24. Alkhatir SA. Approach to the child with recurrent infections. *J Family Community Med* 2009; 16(3):77-82.
25. Smith ECI, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary immunodeficiency disease: a molecular and genetic approach. 3.ed. Oxford: Oxford University Press, 2014. p.1-20.
26. Brand P, Hoving M, deGroot E. Evaluating the child with recurrent lower respiratory tract infections. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13:135-8.
27. Hughes D. Recurrent pneumonia... Not! *Paediatr Child Health* 2013; 18(9):459-60.
28. Drescher BJ, Chang AB, Phillips N, Acworth J, Marchant J, Sloots TP et al. The development of chronic cough in children following presentation to a tertiary paediatric emergency department with acute respiratory illness: study protocol for a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2013; 13:125.
29. Cunningham-Rundles S, McNeely DF, Ananworanich J. Immune responses in malnutrition. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds.). *Immunologic disorders in infants & children*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. p.761-84.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PNDS 2006: Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. p.246.
31. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010; 126:e18-e25.
32. Esposito S, Rigante D, Principi N. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:194.
33. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:18-23.
34. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R et al. WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition: Clinical use of probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2012; 5:148-67.
35. Fiocchi A, Pawankar R, Cuellar-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015; 27;8(1):4.
36. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3(2):CD006895.
37. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, Ruffinazzi G, Rossi Ricci A, Gallo E et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. *Early Hum Dev* 2011; 87(Suppl 1):S31-S33.
38. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106(2 Pt 1):367-76.
39. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(3Suppl):S67-74.