



Infecção respiratória de repetição em crianças: uma revisão de literatura

Recurrent respiratory infection in children: a literature review

Infección respiratoria recurrente en niños: una revisión de la literatura

João Vitor Romão Neto Mury de Aquino¹, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Eithor Henrique Siqueira¹, Felipe de Souza Santos¹, Guilherme Lima Weksler¹, Luiz Felipe Alves Fernandes¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar tratamentos existentes mais eficazes contra a infecção respiratória de repetição, para chegar a uma conclusão da melhor abordagem para esses casos. **Métodos:** Este trabalho fundamentalmente se propõe a realização de uma pesquisa bibliográfica com perspectiva qualitativa e descritiva no formato de revisão integrativa de literatura onde os dados do National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ) foram utilizadas com descritores “Respiratory Tract Infections”, “Child” e “Recurrence”. Assim, como critérios de inclusão, texto completo, artigos em inglês, português, espanhol, estudo de incidência, ensaios clínicos controlados, ensaios clínicos, randomizados ou não, estudos de incidência e publicações de 2017 a 2022. **Resultados:** Após serem identificados os resultados e construído um quadro comparativo composto pelo número de indivíduos selecionados, ano publicado, queda das recidivas, autores e técnica ou medicamentos, encontrando que a vacinação com *Streptococcus salivarius* 24SMBc e *Streptococcus oralis* 89a e a dieta através de suplementação nutricional oral são os resultados encontrados para diminuição da recorrência. **Considerações Finais:** Assim, não existe um consenso do tratamento para infecções respiratórias recorrentes, necessitando da avaliação de cada caso para que minimize as chances de erro e não lesar os pacientes.

Palavras-chave: Infecção do trato respiratório, Crianças, Recorrência.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the most effective existing treatments against recurrent respiratory infection, to reach a conclusion on the best approach for these cases. **Methods:** This work fundamentally proposes to carry out bibliographic research with a qualitative and descriptive perspective in the format of an integrative literature review where data from the National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (BVS) and Directory of Open Access Journals (DOAJ) were used with descriptors “Respiratory Tract Infections”, “Child” and “Recurrence”. Thus, as inclusion criteria, full text, articles in English, Portuguese, Spanish, incidence study, controlled clinical trials, clinical trials, randomized or not, incidence studies and publications from 2017 to 2022. **Results:** After the results were identified and built a comparative table composed of the number of selected individuals, year published, drop in relapses, authors and technique or drugs, finding that vaccination with

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

Streptococcus salivarius 24SMBc and *Streptococcus oralis* 89a and diet through oral nutritional supplementation are the results found for decrease in recurrence. **Final Considerations:** Thus, there is no consensus on the treatment for recurrent respiratory infections, requiring the evaluation of each case to minimize the chances of error and not harm patients.

Keywords: Respiratory tract infection, Children, Recurrence.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los tratamientos existentes más efectivos contra la infección respiratoria recurrente, para llegar a una conclusión sobre el mejor abordaje para estos casos. **Métodos:** Este trabajo propone fundamentalmente realizar una investigación bibliográfica con perspectiva cualitativa y descriptiva en formato de revisión integradora de literatura donde se cuente con datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. (DOAJ) con los descriptores “Infecciones del Tracto Respiratorio”, “Niño” y “Recurrencia”. Así, como criterios de inclusión, texto completo, artículos en inglés, portugués, español, estudio de incidencia, ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos, aleatorizados o no, estudios de incidencia y publicaciones de 2017 a 2022. **Resultados:** Después de identificar los resultados y construir un cuadro comparativo compuesto por el número de individuos seleccionados, año de publicación, descenso de recaídas, autores y técnica o fármacos, encontrando que la vacunación con *Streptococcus salivarius* 24SMBc y *Streptococcus oralis* 89a y la dieta mediante suplementación nutricional oral son los resultados encontrados para disminución de recidivas. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, no existe un consenso sobre el tratamiento de las infecciones respiratorias recurrentes, lo que requiere la evaluación de cada caso para minimizar las posibilidades de error y no dañar a los pacientes.

Palabras clave: Infección de vías respiratorias, Niños, Recurrencia.

INTRODUÇÃO

A Infecção Respiratória Recorrente (IRR) em crianças é a principal causa de procura ao pediatra, hospitalização e internação. Esse fato traz a atenção de estudos para buscar causas, tratamentos, possíveis implicações na vida adulta, por exemplo por lesões pulmonares permanentes, o transtorno para a família em meio a recorrência, além do custo com medicamentos (LI KL, et al., 2019; MANTI S, et al., 2020).

A família ao ter uma criança doente, passa a ser mais fragilizada e necessita das autoridades públicas em muitos casos em que a integralidade passa a ser exigida de maneira que o indivíduo tenha a melhor experiência dentro de hospitais e unidades de saúde disponíveis. Assim, para o Estado o cumprimento correto das metas auxilia ainda a manutenção da queda das internações, da mortalidade e possibilita que as doenças respiratórias entrem em queda em todas as principais faixas etárias, para assim a mortalidade infantil que já chegou em valores alarmantes de 50 por mil, decaia e se aproxime do zero (TANAKA OY e SANTO ACGE, 2008; ALVES EB, et al., 2007; FORNAZARI DH, et al., 2003).

As IRRs são vistas como um problema de saúde pública pelos problemas citados acima. Para ser considerada recorrente, o paciente deve se enquadrar nos seguintes critérios: mais que 6 Infecções Respiratórias (IR) anuais; mais que 1 IR em um mesmo mês sendo de vias aéreas superiores entre abril e setembro; mais que 3 IR envolvendo trato respiratório inferior. Assim, após feita a avaliação, o paciente é triado para uma abordagem direcionada a IRRs (MANTI S, et al., 2020).

Foi observado que medidas como a amamentação devem ser estimuladas, por ter se mostrado uma forma de ampliação do desenvolvimento dos pulmões e de suas funções fisiológicas, onde acontece o fortalecimento pulmonar em pacientes que foram submetidos ao aleitamento > ou = a 6 meses, e apresentou como fator positivo sobre diminuição de IR (CHANTRY CJ, et al., 2006; OGBUANU IU, et al., 2009).

Para que a infecção aconteça é necessário o envolvimento da microbiota do Trato Respiratório Superior (TRS), além da adaptação delas ao hospedeiro e a sua defesa, a inflamação por si só e a competição com outras bactérias comuns do TRS. Como forma de adaptação as bactérias utilizam espécies de bactericidas com ação suficiente para ganhar espaço de se instalarem. O epitélio lesado entra como outro fator para auxiliar essa adesão bacteriana, podendo ser causado por tabagismo ou fatores ambientais como poluição,

ou ainda pela presença de muitas infecções onde o epitélio é constantemente colonizado por antígenos, por exemplo (PASSILI D, et al., 2019).

Com o envolvimento da microbiota, as principais causadoras da infecção vão ser as bactérias, os vírus e até podem ser causadas por fungos sendo que os dois primeiros são os mais comuns, tendo como agentes mais prevalentes *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* beta-hemolítico, adenovírus, vírus sincicial respiratório e influenza. Assim, sabendo dos agentes mais recorrentes o profissional poderá fazer um direcionamento ao tratamento de maneira específica, mesmo que em muitas áreas ainda não seja possível essa prática, principalmente pela falta de educação populacional e pela baixa qualidade das unidades de saúde em oferecer esse serviço de maneira ampliada (VASCONCELOS A, 2012; PRATO MIC, et al., 2014).

As IRRs são possíveis justamente por fatores predisponentes que a população infantil possui, entre eles fatores ambientais, como a poluição aérea, a entrada em uma escola, alimentação precária, além do sedentarismo um fator que permite o enfraquecimento imunológico. Nesse pensamento presença dos fatores de risco influenciam negativamente permitindo a exposição do indivíduo, assim é necessária a vacinação, uma boa alimentação e atenção a exposição infantil aos fatores de risco mutáveis (ESPOSITO S, et al., 2019).

Os fatores de risco possuem grande importância na história da doença e em sua gravidade. Um fator relativamente comum é a exposição ao tabagismo, realidade presenciada por muitas crianças de diversas áreas sociais. Como implicação da exposição ao tabaco, a criança pode desenvolver múltiplas IRRs além de doenças crônicas com gravidades, morbidades e mortalidades variadas, tendo como exemplo: asma grave, diminuição da função pulmonar e otite média aguda. Outra forma é a exposição a poluição atmosférica que não depende da família e amigos para a redução, mas que possui relação com o alto número de casos em crianças, ainda por cima pela elevada emissão de biomassa, por exemplo, que mantém relação com a alta com a morbidade e mortalidade oriundas dessa causa (RÍOS S, et al., 2018; BAKONYI SMC, et al., 2004; CESAR ACG, et al., 2013).

Dessa forma é possível entender como a IRR afetam os pacientes e suas famílias, tendo que por maior que seja a tentativa de afastar os fatores de risco, as IRs são facilmente adquiridas e assim se mostram um grande problema de saúde pública em muitos países desenvolvidos, se mostrando relevante por representar “20% das consultas pediátricas e 75% das prescrições de antibióticos”, dado relevante para a análise da importância e da atenção que as IRRs demandam (SOUZA FC, et al., 2020).

Assim como existem os fatores de risco, existem medidas para a melhora que devem ser executadas para que as crianças em idades mais vulneráveis imunologicamente, lactentes e pré-escolares, tenham uma melhor proteção. Dentre essas medidas estão, aleitamento materno, mínima ou nenhuma exposição a tabaco, vacinação de conforme as indicações para cada faixa etária e um hábito de higiene de toda a família (SOUZA FC, et al., 2020).

Apesar de uma possível simplicidade das IRs o tratamento ainda não está tão bem estabelecido, por isso além de todas as medidas de cuidado, os imunomoduladores estão sendo estudados e avaliados para o uso em IRR para assim diminuir a quantidade de recidivas e auxiliando no fortalecimento da imunidade para uma melhora dos pacientes, principalmente os de risco aumentado (SOUZA FC, et al., 2020; BRINDISI G, et al., 2020).

Desse modo, essa revisão propõe uma avaliação de tratamentos existentes com maior eficácia contra a infecção respiratória de repetição, para assim chegar a uma conclusão da melhor abordagem para esses casos.

MÉTODOS

Este trabalho está fundamentado em um método que se direciona em uma pesquisa bibliográfica qualitativa e descritiva através de uma revisão de literatura. Como fonte de pesquisa foram utilizadas bases de dados do National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ).

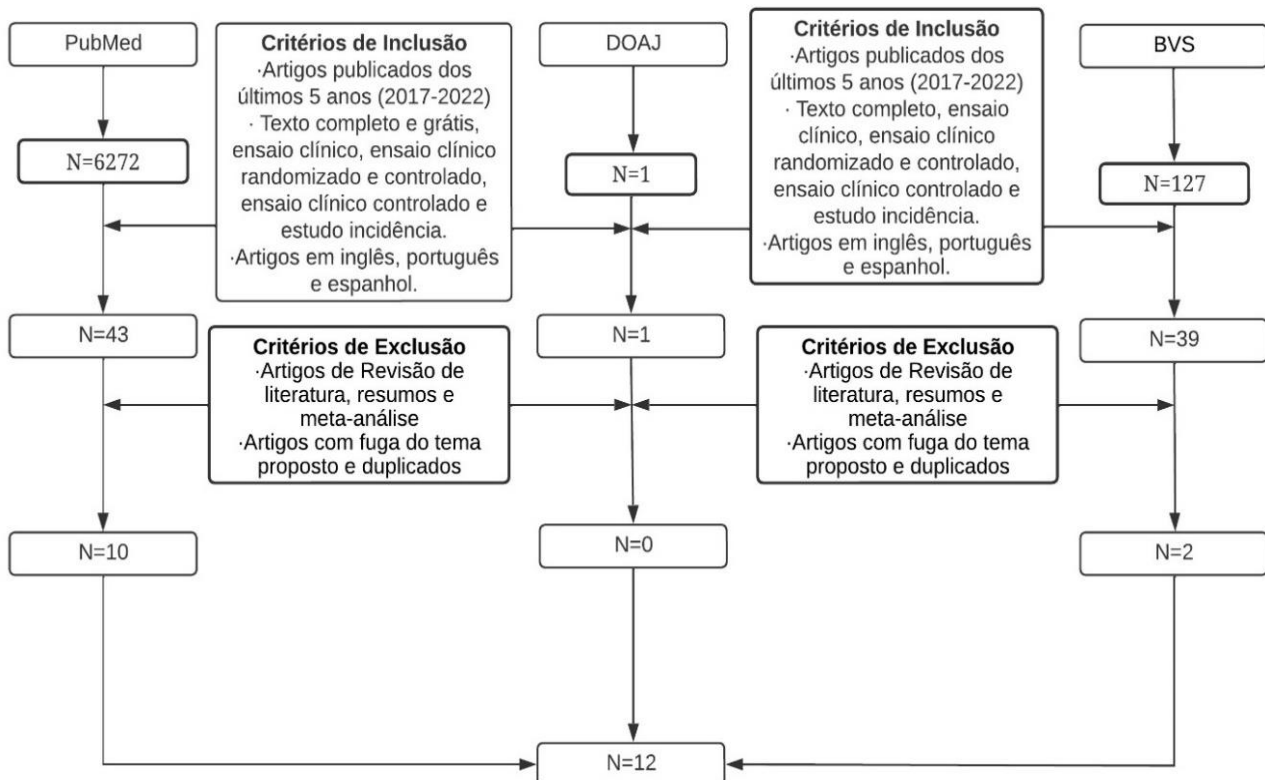
Para a pesquisa dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: 'Respiratory Tract Infections', 'Child' e 'Recurrence', e atuando com operador booleano 'and'. Utilizando os descritores somente em inglês e encontra-se nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A realização da revisão de literatura foi executada pelos seguintes passos: desenvolvimento do tema; criação de parâmetros de elegibilidade; definidos padrões para critérios de inclusão e exclusão; inspeção dos artigos nas bases de dados; análise das informações encontradas; apuração dos trabalhos encontrados e apresentação dos resultados. Seguindo esses passos, prontamente depois da pesquisa com os descritores nos sites, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão.

Realizou o uso dos filtros de pesquisa 'clinical trial' e 'randomized controlled trial'. Além destes foi recorrido aos seguintes filtros: texto completo e texto completo grátis, artigos em inglês, português, espanhol, ensaio clínico controlado, estudo de incidência. Decorreram de serem utilizados os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não, e estudos de incidência. Ainda, como critério de inclusão foram usadas publicações de 2017 a 2022, para uma avaliação mais contemporânea. Como critério de exclusão foram estabelecidos artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. As publicações encontradas em geminação ao serem selecionadas foram pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Além disso, os artigos que não estavam dentro do tema, ou seja, fugindo da ideia proposta a respeito da recidiva em infecções do trato respiratório em crianças, foram excluídos.

Depois de selecionados os descritores em todas as bases de dados pesquisadas, foram encontrados 6.395 artigos. Destes 6272 artigos no PubMed, um artigo no DOAJ e 127 artigos no BVS. Após o uso dos filtros e de outros critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 14 artigos no PubMed, nenhum artigo no DOAJ e cinco artigos na BVS, sendo três artigos removidos por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, levando a dois artigos do BVS a serem selecionados, levando a um total de 12 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma para a identificação e seleção dos artigos encontrados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e DOAJ.



Fonte: Aquino JVRNM, et al., 2022.

RESULTADOS

Dentro dos 12 artigos selecionados, todos debatem o uso de algum mecanismo para diminuição de recidivas em infecções no trato respiratório. Foram identificados os resultados dos artigos e construído um quadro comparativo sendo composto pelo número de indivíduos selecionados para os estudos, ano de publicação, queda das recidivas, nome dos autores e técnica ou medicamentos utilizados, sendo apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos de acordo com o ano de publicação, número de indivíduos selecionados e principais conclusões das prescrições em relação a queda das recidivas e técnica ou medicamentos.

Autor e ano	N	Queda das recidivas	Técnica ou medicamento
LI KL, et al. (2019)	120	Sim	Tetravacina de <i>Bifidobaeterium</i>
Manti S, et al. (2020)	91	Sim	<i>Streptococcus salivarius</i> 24SMBc e <i>Streptococcus oralis</i> 89a
Passali D, et al. (2019)	202	Sim	<i>Streptococcus salivarius</i> 24SMBc e <i>Streptococcus oralis</i> 89a
Esposito S, et al. (2019).	288	Sim	OM-85
Ghosh AK, et al. (2018)	255	Sim	Suplementação nutricional oral
Gaag EVD, et al. (2020)	118	Sim	Aconselhamento dietético
Brindisi G, et al. (2020)	76	Não	Pidotimod
Muñoz-R S, et al. (2021)	99	-	Vacina contra influenza e swab nasal
Souza FCD, et al. (2020)	54	Não	OM-85 BV
Rao S, et al. (2021)	913	Não	Teste rápido, swab nasofaríngeo
Somnath SH, et al. (2017)	154	Não	Vitamina D
de Oliveira T, et al. (2019)	531	Não	-

Fonte: Aquino JVRNM, et al., 2022.

Dos doze artigos selecionados, um artigo com o objetivo de detecção e proteção contra as recidivas e outros onze abordam a eficácia para a diminuição das IRRs tendo em cada um dos artigos um tratamento proposto, sendo eles: Tetravacina de *Bifidobaeterium*, *Streptococcus salivarius* 24SMBc e *Streptococcus oralis* 89a, OM-85 BV, Suplementação nutricional oral, Aconselhamento dietético, Pidotimod, Vacina contra influenza e swab nasal, Teste rápido e swab nasofaríngeo, Vitamina D.

Dentre os artigos, apenas seis obtiveram resultados positivos em suas tentativas de diminuir as IRRs e entram em destaque os tratamentos medicamentosos com *Streptococcus salivarius* 24SMBc e *Streptococcus oralis* 89a, a mudança alimentar através da Suplementação nutricional oral e Aconselhamento dietético e a vacinação com a Tetravacina de *Bifidobaeterium* sendo estes os eficazes e que conseguiram promover a queda das IRRs.

Já os outros cinco artigos que foram negativos quanto a diminuição das IRRs, utilizaram como tentativas o uso tratamento medicamentoso com Pidotimod, através da testagem rápida com Teste rápido e swab nasofaríngeo e a Vitamina D. Por fim, dois trabalhos utilizaram do tratamento com OM-85 BV em suas propostas, sendo um com resultado positivo e outro com resultado negativo. Um dos artigos abordou o diagnóstico, acompanhamento e testagem mas não se mostrou efetivo em sua proposta.

DISCUSSÃO

A infecção respiratória segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2015), é definida por uma obstrução do trato respiratório (TR), superior ou inferior, onde acontecem processos inflamatórios e infecciosos. Apesar dos sintomas serem inicialmente febre, coriza nasal, dores pelo corpo, o tratamento ainda não está tão bem estabelecido, mesmo com alguns trabalhos apontando a suplementação alimentar, o uso

de probióticos, vacinas ou imunomoduladores como um tratamento viável e positivo para correção da recorrência (LI KL, et al., 2019; ESPOSITO S, et al., 2019).

Para realizar o tratamento geral de uma IR, são utilizados antitérmicos, analgésicos, repouso e hidratação, segundo Pietrez PMC (2003), o que seria um tratamento inicial ou geral, mesmo que a IR em grande parte possa se resolver de forma espontânea, como disse Ruuskanen O (2013). Entretanto, não são casos de IRRs que se apresentam em um quando mais arrastado e crônico, quadros que apresentaram uma melhora relevante com o uso de *Streptococcus salivarius* 24SMBc e *Streptococcus oralis* 89a, onde eles modificam a microbiota e estimulam a resposta do TR do paciente em questão (MANTI S, et al., 2020; PASSILI D, et al., 2019).

Falando sobre o tratamento bacteriológico, existe a opção do uso da Tetravacina *Bifidobaeterium* que atua como um probiótico ativando uma ação imunomoduladora no hospedeiro combate aos invasores se torna mais eficaz com bons resultados. Outra abordagem foi a utilização de hábitos alimentares balanceados através de alimentação equilibrada tendo como base os testes com suplementação oral onde as crianças apresentaram melhoria no peso e redução nas infecções e nos dias de doença. Ainda, falando sobre abordagem nutricional o uso de uma dieta específica foi positivo em diminuir os números de recorrências, os dias de doença, o número de dias com antibiótico e o de crianças que precisaram de antibióticos mostrando validade na abordagem (LI KL, et al., 2019; GHOSH AK, et al., 2018; GAAG EVD, et al., 2020).

Dentro da busca por casos de infecção, o diagnóstico pode ser feito ao utilizar um *swab* nasal, num trabalho realizado por IP DKM, et al. (2012) onde foi constatado que independente da coleta ser feita por um profissional, pela própria pessoa ou por um outro leigo o resultado do diagnóstico foi similar, mostrando que quem executa a técnica não influencia no resultado.

Com essa vertente, a telemedicina foi avaliada como uma boa forma de abordagem, tendo como preceito que o diagnóstico pode ser executado com auxílio familiar e o prosseguimento do caso feito por aplicativos ou consultas online onde o paciente pode ser avaliado e medicado a distância sem necessidade de se expor a fatores ambientais e com a possibilidade de um atendimento rápido (IP DKM, et al., 2012; MUÑOZ-RAMÍREZ S, et al., 2021).

Voltando ao tratamento, uma das classes que podem ser usadas é a dos imunomoduladores que são tidos como uma boa escolha de tratamento. A escolha do OM-85 para crianças com história de IRR e no período endêmico se mostrou positiva, principalmente por mostrar uma melhor resolução de casos em que o paciente é classificado como de alto risco, sendo apresentado em forma de spray nasal. Entretanto, o OM-85, não se mostrou favorável em crianças sem história de IRR, onde mostrou suas limitações. Outra opção entre os imunomoduladores é o Pidotimod, mas que inicialmente não se mostrou uma boa opção por não cumprir o papel de diminuir a doença inflamatória, apenas sendo eficaz em melhorar o fluxo nasal (ESPOSITO S, et al., 2019; SOUZA FC, et al., 2020; BRINDISI G, et al., 2020).

A avaliação diagnóstica também é possível através do teste rápido molecular, mas não se mostrou um parâmetro que mudou a história da doença e ainda mostrou que o número de crianças que necessitaram de antibioticoterapia foi elevado, mesmo em pacientes que inicialmente testaram negativo, gerando um impacto negativo para a validade do seu uso como primeira escolha (RAO S, et al., 2021).

A vitamina D também foi alvo de testes em crianças em hospitalizadas com necessidade de internação. Embora trabalho tenha sido usando da comparação entre dois grupos em situações delicadas, a vitamina D não teve uma resposta positiva e não se mostrou eficaz na redução da mortalidade ou das complicações o que corrobora com a visão de que não se mostrou necessário o seu uso e não se mostrou necessária para a diminuição de recidivas, principalmente em pacientes de situação hospitalar (SOMNATH S, et al., 2017).

Por fim, o trabalho que comparou a incidências de IRR e doenças alérgicas, demonstrou que existe sim uma presença relevante de rinite alérgica (RA) e IRR, sendo que a prevalência se mostrou elevada do mesmo modo, mas entre as doenças do TRS e RA não foi encontrada essa avaliação. Com isso, a avaliação da existência de doenças alérgicas deve ser feita para o melhor tratamento ser encontrado de acordo com a peculiaridade de cada caso (DE OLIVEIRA TB, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As Infecções respiratórias de repetição são os maiores casos de atendimento pediátricos e um problema para a saúde pública nacional. Embora seja relativamente comum, não existe um tratamento padrão e ainda dentre as opções apresentadas algumas se mostraram secundárias ao tratamento tradicional já existente e outras se mostraram limitadas quanto a ação e disponibilidade, o que dificulta o uso e a melhora do paciente. Assim, a maior produção de trabalhos para evidenciar melhores tratamentos e maneiras de condução dos casos devem ser estimuladas para assim criar uma base mais bem elaborada, além de iniciar um trabalho com pais e responsáveis para gerar o conhecimento acerca do quadro, prevenção, condução do caso e assim gerar uma melhor adesão.

REFERÊNCIAS

1. ALVES EB, et al. Mortalidade infantil no município do Rio de Janeiro. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, 2007; 11(2): 283-288.
2. BAKONYI SMC, et al. Poluição atmosférica e doenças respiratórias em crianças na cidade de Curitiba, PR. Revista de Saúde Pública, 2004; 38: 695-700.
3. BRINDISI G, et al. Efficacy of Pidotimod Use in Treating Allergic Rhinitis in a Pediatric Population. Italian Journal of Pediatrics, 2020; 46(1): 93.
4. CESAR ACG, et al. Associação Entre Exposição Ao Material Particulado e Internações Por Doenças Respiratórias em Crianças”. Revista de Saúde Pública, 2013; 47(6): 1209–12.
5. CHANTRY CJ, et al. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. Pediatrics, 2006; 117(2): 425-32
6. DE OLIVEIRA T, et al. Is Recurrent Respiratory Infection Associated with Allergic Respiratory Disease? Journal of Asthma, 2019; 56(2): 160–66.
7. ESPOSITO S, et al. “A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Single-Centre, Phase IV Trial to Assess the Efficacy and Safety of OM-85 in Children Suffering from Recurrent Respiratory Tract Infections”. Journal of Translational Medicine, 2019; 17: 284.
8. FORNAZARI DH, et al. “Doenças respiratórias e seguimento de crianças menores de cinco anos de idade: revisão da literatura”. Revista Brasileira de Enfermagem, 2003; 56(6): 665–68.
9. GAAG EVD, et al. Influence of Dietary Advice Including Green Vegetables, Beef, and Whole Dairy Products on Recurrent Upper Respiratory Tract Infections in Children: A Randomized Controlled Trial. Nutrients, 2020; 12(1): e272.
10. GHOSH AK, et al. Effect of Oral Nutritional Supplementation on Growth and Recurrent Upper Respiratory Tract Infections in Picky Eating Children at Nutritional Risk: A Randomized, Controlled Trial. The Journal of International Medical Research, 2018; 46(6): 2186–201.
11. IP DKM, et al. Validation of Self-Swab for Virologic Confirmation of Influenza Virus Infections in a Community Setting. The Journal of Infectious Diseases, 2012; 205(4): 631–34.
12. LI KL, et al. Alterations of Intestinal Flora and the Effects of Probiotics in Children with Recurrent Respiratory Tract Infection. World Journal of Pediatrics, 2019; 15(3): 255–61.
13. MANTI S, et al. Bacteriotherapy with Streptococcus Salivarius 24SMB and Streptococcus Oralis 89a Nasal Spray for Treatment of Upper Respiratory Tract Infections in Children: A Pilot Study on Short-Term Efficacy. Italian Journal of Pediatrics, 2020; 46(1): 42.
14. MUÑOZ-R S, et al. Feasibility of a Hybrid Clinical Trial for Respiratory Virus Detection in Toddlers during the Influenza Season. BMC Medical Research Methodology, 2021; 21(1): 273.
15. OGBUANU IU, et al. Effect of breastfeeding duration on lung function at age 10 years: a prospective birth cohort study. Thorax. 2009; 64(1):62-6.
16. PASSALI D, et al. The Efficacy and Tolerability of Streptococcus Salivarius 24SMB and Streptococcus Oralis 89a Administered as Nasal Spray in the Treatment of Recurrent Upper Respiratory Tract Infections in Children. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019; 23(1): 67–72.
17. PRATO MIC, et al. Doenças respiratórias na infância: uma revisão integrativa. Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped., 2014; 14(1): 33.

18. RAO S, et al. Effect of Rapid Respiratory Virus Testing on Antibiotic Prescribing Among Children Presenting to the Emergency Department with Acute Respiratory Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 2021; 4(6): 2111836.
19. RÍOS S, et al. Medidas declaradas por padres y cuidadores de lactantes y preescolares para prevenir la exposición a humo de tabaco ambiental. *Arch Argent Pediatr.*, 2018; 116(4): 262- 268.
20. SOMNATH S H., et al. Therapeutic Effect of Vitamin D in Acute Lower Respiratory Infection: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2017; 20: 24–28.
21. SOUZA FCD, et al. OM-85 BV for Primary Prevention of Recurrent Airway Infections: A Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Einstein (São Paulo)*, 2020; 18: eAO5262.
22. TANAKA OY e SANTO ACGE. Avaliação da qualidade da atenção básica utilizando a doença respiratória da infância como traçador, em um distrito sanitário do município de São Paulo. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2008; 8(3): 325–32.
23. VASCONCELOS A. Infecções Respiratórias Recorrentes na Criança. *Círculo Médico*, 2012; 23–83.