



**FAPAC - FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS PORTO LTDA
CURSO DE MEDICINA**

**CAIO OLIVEIRA MOREIRA
KAMILLA RIBEIRO ARAUJO
LUCAS ALVES DE OLIVEIRA SAMPAIO**

**O IMPACTO DAS INFECÇÕES VIRAIS CAUSADAS POR RINOVÍRUS NO
DESENVOLVIMENTO E EXACERBAÇÃO DA ASMA NA INFÂNCIA**

**PORTO NACIONAL-TO
2020**

**CAIO OLIVEIRA MOREIRA
KAMILLA RIBEIRO ARAUJO
LUCAS ALVES DE OLIVEIRA SAMPAIO**

**O IMPACTO DAS INFECÇÕES VIRAIS CAUSADAS POR RINOVÍRUS NO
DESENVOLVIMENTO E EXACERBAÇÃO DA ASMA NA INFÂNCIA**

Artigo científico submetido ao Curso de Medicina da FAPAC- Faculdade Presidente Antônio Carlos ITPAC Porto Nacional, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientador (a): Maria Dilce Wania Rodrigues de Almeida do Nascimento

PORTO NACIONAL-TO

**CAIO OLIVEIRA MOREIRA
KAMILLA RIBEIRO ARAUJO
LUCAS ALVES DE OLIVEIRA SAMPAIO**

**O IMPACTO DAS INFECÇÕES VIRAIS CAUSADAS POR RINOVÍRUS NO
DESENVOLVIMENTO E EXACERBAÇÃO DA ASMA NA INFÂNCIA**

Artigo científico apresentado e defendido em ____/____/____ e aprovado perante a banca examinadora constituída pelos professores:

Professor: (Inserir o nome do orientador)
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professor: (Inserir o nome do Examinador 01)
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professor: (Inserir o nome do Examinador 02)
Instituto Presidente Antônio Carlos

**PORTO NACIONAL-TO
2020**



O IMPACTO DAS INFECÇÕES VIRAIS CAUSADAS POR RINOVÍRUS NO DESENVOLVIMENTO E EXACERBAÇÃO DA ASMA NA INFÂNCIA

THE IMPACT OF VIRAL INFECTIONS CAUSED BY RHINOVIRUS ON THE DEVELOPMENT AND EXACERBATION OF ASTHMA IN CHILDHOOD

Caio Oliveira Moreira¹
Kamilla Ribeiro Araujo¹
Lucas Alves de Oliveira Sampaio¹

Maria Dilce Wania Rodrigues de Almeida do Nascimento²

¹ Acadêmica do Curso de Medicina – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

² Informações do (a) orientador (a) – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (Orientador)

RESUMO: Introdução: A asma é uma doença grave, caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas e por hiperresponsividade brônquica a uma ampla variedade de estímulos, no qual podem ocorrer episódios recorrentes de sibilância, dificuldade respiratória e tosse, associados à obstrução reversível das vias aéreas. Infecções por rinovírus (RV) além de se apresentar precocemente na vida é também muito recorrente, tendo uma alta prevalência em bebês e crianças pequenas. **Objetivo:** identificar o impacto do rinovírus no desenvolvimento e exacerbação da asma na infância. **Metodologia:** o presente estudo foi realizado através de revisão bibliográfica de artigos científicos através da base de dados Pubmed, SciELO, jornal de pediatria e biblioteca da USP. **Resultados:** as infecções causadas por RV se iniciam muito cedo, e a clínica da infecção não possui um padrão, podendo ser de sintomas leves á grave, dificultando também possíveis intervenções. Com o aparecimento do diagnóstico molecular para detectar vírus respiratórios levou a novos conhecimentos sobre o papel das infecções por RV no desenvolvimento e na exacerbação aguda da asma em crianças. **Discussão:** análises epidemiológicas também corroboraram para associação RV com asma, estudos clínicos e experimentais recentes identificaram vias aceitáveis pelas quais a infecção por RV poderia ser causal, particularmente em um hospedeiro suscetível e desencadear a exacerbação da doença. As células epiteliais das vias aéreas, o principal local de

infecção e replicação do RV, desempenham um papel fundamental nesses processos.

Considerações finais: foi observado o impacto das infecções por vírus respiratórios na saúde de crianças pode ser muito significativo por estar diretamente ligado no desenvolvimento e exacerbação da asma na infância, adolescência e até mesmo na idade adulta.

Palavras-chave: asma exacerbada, asma na infância, resfriado comum, rinovírus

ABSTRACT: Introduction: Asthma is a serious disease, characterized by chronic inflammation of the airways and bronchial hyperresponsiveness to a wide variety of stimuli, recurrent episodes of wheezing, breathing difficulties and cough, associated with reversible airway obstruction. Rhinovirus (VR) infections, in addition to presenting early in life, are also very recurrent, with a high prevalence in babies and young children. **Objective:** to identify the impact of rhinovirus on the development and exacerbation of childhood asthma. **Methodology:** the present study was carried out through a bibliographic review of scientific articles through the database Pubmed, SciELO, pediatrics journal and USP library. **Results:** infections caused by VR start very early, and the infection clinic does not have a pattern, and it can be of mild to severe symptoms, also making possible interventions difficult. With the advent of molecular diagnostics to detect respiratory viruses, it has led to new insights into the role of RV infections in the development and acute exacerbation of asthma in children. **Discussion:** epidemiological analyzes have also corroborated the association of RV with asthma, recent clinical and experimental studies have identified acceptable pathways by which RV infection could be causal, particularly in a susceptible host and trigger the exacerbation of the disease. Airway epithelial cells, the main site of RV infection and replication, play a key role in these processes. **Final considerations:** the impact of respiratory virus infections on the health of children was observed can be very significant because it is directly linked to the development and exacerbation of asthma in childhood, adolescence and even in adulthood.

Keywords: exacerbated asthma, childhood asthma, common cold, rhinovirus
the present study was carried out through a bibliographic review of scientific articles through the database Pubmed, SciELO, pediatrics journal and USP library.

1. INTRODUÇÃO

A asma na infância é um importante problema de saúde pública, devido sua alta prevalência, os sintomas iniciais da asma e a perda da função pulmonar ocorrem no início da vida, estudos longitudinais em andamento mostraram que déficits na função pulmonar são estabelecidos em crianças em idade escolar com asma persistente e, na maioria das vezes, são mantidos tanto em magnitude quanto em taxa de perda adicional na idade adulta. Casos com sibilância na infância induzida por rinovírus - RV aumentaram o risco de asma na idade adulta (GUILBERT et al., 2011).

Nos primeiros anos de vida até 50% das crianças em idade escolar apresentam sibilância, grande parte desses episódios de sibilância são causados por infecções virais, o RV é uns dos causadores mais comuns, estando associados a gatilhos para exacerbação de asma (1). RV é um vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo e sem envelope pertencente à família Picornaviridae, consiste em mais de 160 tipos individuais que são classificados em três espécies A, B e C (LIU et al., 2017). O As infecções por RV tem um aumento sazonal no outono e primavera que se correlacionam com as taxas de internação de crianças por exacerbação de asma (JARTTI e GERN, 2017).

A infecção precoce por RV associada a sibilância não está somente relacionado a exacerbação da asma como também está associado ao aumento do risco desenvolvimento da asma posteriormente devido o sistema imunológico dos neonatais ser imaturo, havendo um desequilíbrio na resposta imunológica Th1/ Th2, a predisposição de asma está associada a sensibilização a alérgenos, e genética ou microbioma (KENNEDY, PHAM e BORISH L, 2019).

Apesar de uma grande quantidade de estudos ainda existe fatores conflitantes em relação se a exposição do RV se é causal ou apenas associada nas exacerbações da asma. Diante disso o objetivo do estudo é descrever os possíveis fatores que desencadeiam exacerbação de asma na infância e o aumento da predisposição de asma posteriormente a exposição ao RV.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada com uma busca nas bases de dados PubMed, SciELO, Lilacs, jornal de pediatria e biblioteca da USP utilizando os descritores: asma, exacerbação, vírus, criança, resfriado comum, rinovírus obstrução de vias aéreas, mecanismos imunológicos; fisiopatologia, permeabilidade epitelial, entre os anos de 2010 e 2020.

3. RESULTADOS

O rinovírus foi isolado pela primeira vez em 1950, é um vírus de RNA da família Picornaviridae, compreende uma grande família de RNA de mais de 100 serotipos, originalmente divididos em 2 espécies, A e B, e agora com a recente adição do tipo C, a infecção por rinovírus está associada à bronquiolite, e provavelmente com o desenvolvimento de asma e exacerbação de asma na infância, na adolescência, sibilância recorrente entre os 3 e 6 anos de idade, e disfunção pulmonar (GARCIA-GARCIA et al., 2016).

A asma é uma doença potencialmente grave, caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas e por hiperresponsividade brônquica a uma ampla variedade de estímulos, episódios recorrentes de sibilância, dificuldade respiratória e tosse, associados à obstrução reversível das vias aéreas. A asma é uma das doenças crônicas mais prevalentes em todo o mundo, afetando mais de 155 milhões de pessoas, portanto, o impacto da asma é grave e a incidência está crescendo, principalmente em países desenvolvidos, dados mais recentes do DATASUS, de 2013, contabilizam 2.047 mortes por asma no Brasil, a asma acomete 24% das crianças entre 6 e 7 anos. A doença é a terceira causa de morte em crianças e adultos jovens no Brasil (SILVA et al., 2018).

Segundo Kieninger et al (2013), as infecções por rinovírus (RV) além de se apresentar precocemente na vida é também muito recorrente, tendo uma alta prevalência em bebês e crianças pequenas. O RV é um importante patógeno e causador mais frequentes de infecções do trato respiratório superior e inferior nessa faixa etária, seus desfechos clínicos tem uma grande amplitude, desde infecções assintomáticas até

doenças respiratórias graves que requerem hospitalização. Diante da clínica seu impacto tem grande relevância na morbidade em curto prazo, os RVs também são debatidos como patógenos importantes no desenvolvimento de sibilância recorrente juntamente ou não com a asma.

Pech, 2018, realizou um estudo utilizando o kit HumanMethylation450 BeadChip (Illumina) que é uma ferramenta que permite visualizar o perfil de metilação com ampla cobertura de ilhas de genes e codificadores, o sequenciamento de RNA também foi empregado no estudo, foram cultivadas células epiteliais nasais primárias de crianças com asma e sem asma, sendo cultivadas até a passagem dois e infectadas com Rhinovirus-16 (RV-16), esses resultados foram posteriormente verificados por pirosequenciamento e PCR quantitativo, respectivamente. 471 CpGs pertencentes a 268 genes foram identificados como tendo metilação de DNA modificada especificamente por asma induzida por RV e expressão de mRNA. Diante dessa análise identificou-se 16 CpGs, incluindo o transcrito associado ao HLA-B 3 (BAT3) e a Neuraminidase 1, envolvidos na resposta imune do hospedeiro contra RV. Ademais o RV em células epiteliais nasais leva a modificações específicas da metilação do DNA com expressão alterada do mRNA em crianças asmáticas, essas alterações ocorrem em genes da resposta imune do hospedeiro que atuam contra infecções virais e patogênese da asma, com esses achados tem uma explicação parcial de como o RV contribui para a persistência e progressão da asma.

Uma pesquisa realizada com 100 crianças menores de 24 meses, com episódios de sibilância que tinham sido hospitalizadas de 1992 a 1993, foram testados na admissão usando detecção de antígeno e ensaios de anticorpos, e RSV e RV foram testados por reação em cadeia da polimerase (PCR), em 2010, 49 casos e 60 controles populacionais participaram de um estudo de acompanhamento, que incluiu espirometria com teste de broncodilatação e medidas de óxido nítrico exalado fracionado. A asma atual esteve presente em 64% dos casos com sibilância induzida por RV, e em 43% dos casos com episódio de sibilância induzida por vírus sincicial respiratório, com esses dados foi detectado que o quadro clínico de sibilância na infância induzida por RV e VSR aumentaram o risco de asma na idade adulta e anormalidades na função pulmonar na idade adulta (BACKMAN et al., 2018).

De acordo com Song (2016), foi identificado picos epidêmicos de exacerbações de asma em crianças e adultos posteriormente o retorno das aulas das crianças,

juntamente com aumento de infecções por rinovírus levantando a hipótese de que as infecções são as causas que levam a exacerbação da asma. Em consequência de tal achado epidemiológico, sugere-se que as infecções por RV podem contribuir para as exacerbações da asma por meio do aumento da produção de muco, as células epiteliais das vias aéreas são o principal local de infecção e replicação do RV.

Ao estimular 307 crianças de 11 anos de idade com rinovírus-13 foi medido 28 citocinas, foi observado diferenças entre seis perfis de resposta das citocinas rinovírus-16 na evolução clínica da asma, sensibilização alérgica e infecção do trato respiratório inferior na infância, dois grupos foram associados a um alto risco de asma, porem a trajetória da doença na infância e adolescência se diferiram. Em crianças que apresentaram respostas de citocinas de RV com menor indução de interferom e com altas citocinas pró-inflamatória constatou maior vulnerabilidade de exacerbação de asma grave durante a infância.

De acordo com o estudo de Dennis et al. 2018, o desenvolvimento infantil tem sido implicado devido a exposição ao RV que contribui para desenvolvimento e exacerbação da asma e de outras doenças das vias aéreas, nos estudos Copenhagen Prospective Studies sobre asma na infância (COPSAC) e Childhood Origins of ASThma (COAST) observaram que o RV pode induzir doenças respiratórias grave, e modulam a hiperresponsividade das vias aéreas caracterizando a asma.

Perez et al, 2015, afirma que grandes estudos de coorte de nascimentos identificaram que a infecção por RV nos primeiros 3 anos de vida está associada a um aumento de quase 10 vezes no risco de asma aos 6 anos, podendo ser maior a probabilidade em indivíduos com pré-disposição genética. RV é um patógeno viral agressivo que desencadeia respostas imunológicas anormais independente da sua replicação ativa, estudos das vias respiratórias humanas identificaram que a condição asmática é caracterizada por uma resposta de sinalização epitelial imune disfuncional após o reconhecimento inato de moléculas relacionadas ao vírus, como dsRNA. Esta resposta epitelial anormal se traduz em imunidade antiviral inata anormal, a produção desproporcional da "molécula Th2 mestre" TSLP e defesa antimicrobiana alterada do hospedeiro nas vias aéreas, afirmando que RV é uma causa comum de exacerbação e progressão da asma após a infância.

Uma proteína envolvida na resposta aos rinovírus humano poderia ser um componente da genética da asma de início precoce apoiou a alegação de que a RV poderia desempenhar um papel significativo no início da doença. Estudos de coorte de nascimentos em Madison, Wisconsin e Perth, Austrália mostraram que as crianças nas quais a VFC foi isolada das vias aéreas superiores durante a doença sibilante no início tinham maior probabilidade de desenvolver asma de início precoce aos 6 anos de idade do que aquelas que não apresentava sibilância relacionada à VFC. No entanto, na coorte de Madison, crianças com sibilância relacionada à VFC no início da vida mostraram atrasos significativos no crescimento da função pulmonar nos anos escolares (MARTINEZ, 2019).

Everman et al. 2019, realizou uma pesquisa com o intuito de identificar se a caderina 3 (CDHR3) adequa-se como um receptor para o rinovírus humano, e assim determinando se o CDHR3 é essencial para infecção por RV das células epiteliais primárias das vias aéreas identificando os mecanismos moleculares pelos quais as variantes do CDHR3 conferem risco de exacerbações da asma. Com esse estudo apontou-se deleção genética e os estudos específicos do genótipo em células epiteliais primárias das vias aéreas indicam que o CDHR3 é crítico para a infecção de células ciliadas por RV, levando a maior susceptibilidade de exacerbações graves da asma na infância, devido ao aumento dos níveis de infecção pelo RV e da localização da superfície da proteína.

Rady e Kholy (2018), desempenharam um estudo com 200 crianças em idades entre 2 meses e 5 anos que se apresentaram ao serviço de emergência com um episódio de sibilância aguda pela primeira vez ou sibilância recorrente definida como > 2 relatos de sibilância nos primeiros 3 anos de vida, os pacientes foram submetido a uma anamnese, radiografia de tórax, swabs nasofaríngeos, swabs orofaríngeos e a variabilidade de frequência cardíaca foi determinada pelo PCR. Verificou-se que pacientes 81,5% do total da amostra foram positivos para infecção viral, sendo 49,5% foram positivos para o vírus sincicial respiratório e 43,5% positivos para RV, a maior prevalência e recorrência do RV foi no inverno, e teve a maior taxa de mortalidade de comparado a outros vírus, chegando a 43,7%.

Em uma análise de multi-temporadas de patógenos causais em crianças hospitalizadas com exacerbação de asma foram recrutadas crianças com crise de 6 meses a 17 anos entre 2012 e 2015, foram coletados características clínicas, dados laboratoriais, intensidade de exacerbação da asma e gravidade da asma foram

comparados entre os participantes. Foi observado que o rinovírus foi o vírus mais comumente detectado nos participantes com infecção única, com 48% em relação aos outros, o rinovírus também foi associado a asma exacerbada com difícil controle e sensibilização de alérgenos (ABE et al., 2019).

4. DISCUSSÕES

Diante dos resultados nota-se que o impacto das infecções por vírus respiratórios na saúde de crianças pode ser muito significativo, o rinovírus está diretamente ligado no desenvolvimento e exacerbação da asma na infância, adolescência e até mesmo na idade adulta, as infecções causadas por RV se iniciam muito cedo, e a clínica da infecção não possui um padrão, podendo ser de sintomas leves á grave, dificultando também possíveis intervenções.

Os episódios de sibilância induzidos por vírus na infância geralmente precedem o desenvolvimento de asma, entre as doenças sibilantes virais ambulatoriais na primeira e na primeira infância, aquelas causadas por infecções por RV são os preditores mais significativos do desenvolvimento subsequente de asma aos 6 anos de idade.

Com o aparecimento do diagnóstico molecular para detectar vírus respiratórios levou a novos conhecimentos sobre o papel das infecções por RV no desenvolvimento e na exacerbação aguda da asma em crianças. Análises epidemiológicas também corroboraram para associação RV com asma, estudos clínicos e experimentais recentes identificaram vias aceitáveis pelas quais a infecção por RV poderia ser causal, particularmente em um hospedeiro suscetível e desencadear a exacerbação da doença. As células epiteliais das vias aéreas, o principal local de infecção e replicação do RV, desempenham um papel fundamental nesses processos.

A asma acomete 25% das crianças no Brasil, no entanto quase não se tem estudos realizados pelas instituições do país na busca por resposta a associação de asma com doenças virais na infância. Através dos dados coletados tem se a ideia da importância do Brasil iniciar estudos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais para ter uma visão sobre períodos sazonais da asma associada ao RV, e busca para melhor

controle já que a exacerbação de asma é maior causa de internação do Brasil e ainda tem uma taxa alta de mortalidade.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto ficou claro as inúmeras explicações, tanto epidemiológicas, quanto genéticas, histológicas e imunitárias que a infecção por Rinovírus podem causar levando ao desenvolvimento e exacerbação da asma, no entanto no Brasil existem poucos estudos atuais em relação a esse assunto, dificultando as possíveis intervenções para proporcionar melhor qualidade de vida e reduzir as internações por exacerbação de asma na infância, e melhorar o protocolo de atendimento paciente, e alertar os pais sobre as possíveis complicações pós rinovírus para ter um atendimento mais rápido. Sendo assim é necessário mais estudos de intuições brasileiras.

REFERÊNCIAS

- 1- Abe, Nozomi et al. "Multi-season analyses of causative pathogens in children hospitalized with asthma exacerbation." *Pediatric allergy and immunology: official publication of the **European Society of Pediatric Allergy and Immunology*** vol. 30,7 (2019): 724-731. doi:10.1111/pai.13102

- 2- Backman, K et al. "Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood." *Clinical and experimental allergy: **Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*** vol. 48,2, 2018.

- 3- Caballero, Mauricio T et al. "Interleukin-13 associates with life-threatening rhinovirus infections in infants and young children." ***Pediatric pulmonology*** vol. 53,6 (2018): 787-795. doi:10.1002/ppul.23998

- 4- Custovic, Adnan et al. "Cytokine Responses to Rhinovirus and Development of Asthma, Allergic Sensitization, and Respiratory Infections during Childhood." ***American journal of respiratory and critical care medicine*** vol. 197,10 (2018): 1265-1274. doi:10.1164/rccm.201708-1762OC

- 5- Everman, Jamie L et al. "Functional genomics of CDHR3 confirms its role in HRV-C infection and childhood asthma exacerbations." ***The Journal of allergy and clinical immunology*** vol. 144,4 (2019): 962-971. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.052

- 6- Garcia-Garcia, M Luz et al. "Pediatric Asthma and Viral Infection." "Asma y virus en el niño." ***Archivos de bronconeumologia*** vol. 52,5 (2016): 269-73. doi:10.1016/j.arbres.2015.11.008

- 7- Guilbert, Theresa W et al. "Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma." ***The Journal of allergy and clinical immunology*** vol. 128,3, 2011.

- 8- Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. ***J Allergy Clin Immunol.*** 2017.

- 9- Kato, Masahiko et al. "Differential effects of corticosteroids on serum eosinophil cationic protein and cytokine production in rhinovirus- and respiratory syncytial virus-induced acute exacerbation of childhood asthma." ***International archives of allergy and immunology*** vol. 155 Suppl 1 (2011): 77-84. doi:10.1159/000327434

- 10- Kennedy JL, Pham S, Borish L. Rhinovirus and Asthma Exacerbations. ***Immunol Allergy Clin North Am.*** 2019.

- 11- Liu, Lu et al. "Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis." ***BMJ open*** vol. 7,4 3 Apr. 2017.
- 12- Lo, Dennis et al. "Modulation of airway hyperresponsiveness by rhinovirus exposure." ***Respiratory research*** vol. 19,1 208. 29 Oct. 2018, doi:10.1186/s12931-018-0914-9

- 13- Martinez, Fernando D. "Childhood Asthma Inception and Progression: Role of Microbial Exposures, Susceptibility to Viruses and Early Allergic Sensitization." **Immunology and allergy clinics of North America** vol. 39,2 (2019): 141-150. doi:10.1016/j.iac.2018.12.001

- 14- Pech, Martin et al. "Rhinovirus infections change DNA methylation and mRNA expression in children with asthma." **PloS one** vol. 13,11 e0205275. 28 Nov. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0205275.

- 15- Perez, Geovanny F et al. "Rhinovirus-Induced Airway Disease: A Model to Understand the Antiviral and Th2 Epithelial Immune Dysregulation in Childhood Asthma." *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* vol. 63,6 (2015): 792-5. doi:10.1097/JIM.0000000000000209

- 16- Rady, Hanaa I, and Amani El Kholy. "Prevalence of Human rhinovirus infection in young children with acute wheezing." **The Gazette of the Egyptian Paediatric Association** vol. 66,2 (2018): 35-38. doi:10.1016/j.epag.2018.05.001

- 17- RIBEIRO-SILVA, Rita de Cássia et al . Tendência da asma na adolescência no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2012 e 2015. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo , v. 21, supl. 1, e180017, 2018 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2018000200407&lng=en&nrm=iso>. access on 08 Nov. 2020. Epub Nov 29, 2018. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180017.supl.1>.

- 18- Song, Dae Jin. "Rhinovirus and childhood asthma: an update." **Korean journal of pediatrics** vol. 59,11 (2016): 432-439. doi:10.3345/kjp.2016.59.11.432.