



Função respiratória, hiperreactividade brônquica e asma na evolução de bronquiolite aguda. Estratégias e avaliação da resposta no recrutamento

Ana Saianda¹, Sara Aguilár¹, Sandra Lobo², Raquel Gouveia¹, Filipa Negreiro³, Tiago Silva³, Teresa Bandeira¹

1. Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte
2. Serviço de Pediatria, Hospital Distrital de Cascais
3. Eurotrials – Consultores Científicos

Resumo

O estudo “Função respiratória, hiperreactividade brônquica e asma na evolução de bronquiolite aguda” é um estudo caso-controlo aninhado numa *coorte* retrospectiva cujo objectivo é identificar, em idade pré-escolar, marcadores de risco de evolução para doença reactiva das vias aéreas nas crianças expostas precocemente a bronquiolite aguda (BA) com internamento.

Neste tipo de estudo a adequação do recrutamento ao tamanho da amostra pretendido é central à validade do estudo. Este estudo foca a estratégia de recrutamento, seus resultados e comparação das características dos participantes e não-participantes, expondo dificuldades encontradas e evidenciando pontenciais formas de as minimizar.

A *coorte* incluiu crianças previamente internadas por primeiro episódio de BA (eBA) e o grupo controlo foi obtido a partir das crianças nascidas no mesmo hospital, emparelhadas para a idade.

O recrutamento baseou-se numa estratégia multi-modal: envio de cartas e telefonemas. Calcularam-se as proporções de resposta, contacto, cooperação, eficácia do recrutamento e taxa de participação.

Na *coorte* seleccionada os participantes e não participantes foram comparados relativamente ao eBA.

Foi possível contactar 45% das famílias potencialmente elegíveis (n=196) para a *coorte* e 34% (n=156) das constantes na listagem obtida dos recém-nascidos internados no Puerpério (n=455). Concordaram participar na *coorte* 71 crianças/famílias. Destes, 50 tinham história positiva para sibilância pós-bronquiolite e constituíram o grupo caso. Foram obtidos 34 controlos. A proporção de resposta foi 37% nas crianças da *coorte* e 9% nas crianças do grupo controlo; a proporção de cooperação foi 85% na *coorte* e de 42% no grupo controlo.

A idade no eBA foi inferior entre os participantes no estudo, com diferença estatisticamente significativa relativamente aos não participantes (p=0,023).

O recrutamento de crianças doentes e saudáveis para estudos científicos implica grande disponibilidade e recursos. É imperativo o desenvolvimento de estratégias metodológicas adaptadas à culturalidade própria do país que potencialmente possam ultrapassar as dificuldades encontradas.

Palavras-chave: Estudos epidemiológicos, recrutamento, proporção de resposta, criança

Acta Pediatr Port 2013;44(2):51-6

Post-bronchiolitis respiratory function, airway hyperresponsiveness and asthma in preschool children: strategies and response evaluation for recruitment

Abstract

The “Post-bronchiolitis respiratory function, airway hyperresponsiveness and asthma in preschool children” study is a nested case-control study in a retrospective cohort study. Recruiting children for such studies, especially healthy controls, is a challenging task. Valid results demand a correct sample size, for which recruitment strategy is crucial. This paper focuses on the recruitment strategy used, its results and a comparison of participants and nonparticipants and aims at bringing out difficulties found and make suggestions to overcome this problem.

Cohort children were previously admitted for the first episode of acute bronchiolitis; healthy controls were selected using the birth registry of the same hospital, matched for age. We used a multimodal contact approach including an invitational letter and phone calls.

Recebido: 31.07.2012
Aceite: 10.06.2013

Correspondência:
Ana Saianda
asaianda@gmail.com

Response, contact, and cooperation proportions, recruitment efficacy and participation rate were calculated. Baseline characteristics at acute bronchiolitis episode were compared between participating and nonparticipating children in the selected cohort group.

We were able to establish contact to 45% (N=196) of the cohort eligible children and to 34% (N=156) of the potential controls (N=455). Seventy-one children were enrolled in the cohort group, 50 of them had postbronchiolitis wheezing and were considered the case group; 34 children participated as controls. Response proportion was 37% among cohort children and 9% for the control group; cooperation proportion was 85% for cohort and 42% for controls. Age at acute bronchiolitis was lower between participants in the study ($p=0.023$).

This study supports the ability to perform this kind of investigation in the pediatric Portuguese population, but relies on great resources and effort. It is, however, of major importance to develop methodological strategies that are able to meet Portugal's cultural characteristics and that could potentially overcome the difficulties found in the present investigation protocol.

Key words: Epidemiologic studies, recruitment, response rates, child

Acta Pediatr Port 2013;44(2):51-6

Introdução

O estudo “Função respiratória, hiperreactividade brônquica e asma na evolução de bronquiolite aguda” (FRHBA-BA) é um estudo caso-controlo aninhado numa *coorte* retrospectiva que tem como objectivos a identificação, em idade pré-escolar, de marcadores de risco individual para evolução para doença reactiva das vias aéreas nas crianças expostas precocemente na vida a bronquiolite aguda em internamento; a padronização da prova de broncodilatação nesta idade e a avaliação do seu poder discriminativo na detecção precoce destes casos.

Neste tipo de estudo a selecção da população é fundamental: no estudo de *coortes*, embora a representatividade da população geral não seja muitas vezes o principal objectivo, os resultados do estudo são mais facilmente generalizáveis se a *coorte* for representativa da população geral¹; nos estudos caso-controlo, para além da representatividade dos casos, a selecção de um grupo controlo apropriado é essencial, na medida em que as conclusões do estudo são baseadas na comparação das exposições relatadas pelos casos e pelos controlos². A ausência de participação no estudo pode pôr em causa a validade dos resultados³.

O cálculo da dimensão da amostra tem pressupostos diferentes nos dois tipos de estudos. No estudo de *coorte* deve ter-se em consideração a incidência da doença entre os não expostos e o risco relativo da doença em estudo. No estudo caso-controlo, o tamanho da amostra depende da prevalência da exposição ao (s) factor(es) de risco para doença e o risco relativo da doença em estudo⁴.

Segue-se a etapa de recrutamento, que em idade pediátrica e sobretudo para grupos controlo é um desafio, não só do ponto de vista do consentimento, uma vez que os pais tomam a decisão de participação no estudo pelos filhos, como também do ponto de vista da aceitabilidade das avaliações propostas (por exemplo, realização de alguns exames complementares de diagnóstico)⁵. As diversas estratégias descritas na selecção de grupos controlo, nomeadamente controlos hospitalares, controlos seleccionados da população, entre vizinhos ou amigos, têm diferentes vantagens e limitações. Poucos estudos avaliaram a aplicabilidade e o sucesso destas estratégias⁶⁻⁷, mas a selecção baseada nas certidões de nascimento parece ser mais eficaz e mais representativa da população de base de onde surgiram os casos^{2,8-9}.

Este artigo foca a estratégia de recrutamento e os seus resultados no que se refere ao comportamento da população e à comparação das características dos participantes e não-participantes. Tem como propósito expor algumas das dificuldades encontradas e sugerir formas para as ultrapassar em estudos epidemiológicos que envolvam crianças.

Metodologia

O estudo FRHBA-BA consiste num estudo caso-controlo aninhado numa *coorte* retrospectiva que incidiu na avaliação de crianças com idades compreendidas entre quatro e cinco anos e 364 dias através de aplicação de questionário respiratório adaptado da versão pediátrica do inquérito da *American Thoracic Society*¹⁰, realização de observação clínica, avaliação de alergia através da realização de testes cutâneos para aero-alergéneos comuns e execução padronizada de estudo funcional respiratório (espirometria e *resistance* específica com prova de broncodilatação). Decorreu em duas fases: na primeira fase, entre Setembro de 2006 e Junho de 2008, foi recrutada e avaliada a *coorte* retrospectiva, com o objectivo de avaliar a influência dos antecedentes familiares, factores demográficos e factores relacionados com o episódio de BA na ocorrência de sibilância; na segunda fase definiram-se como casos as crianças da *coorte* com história positiva para sibilância e, entre Novembro de 2008 e Março de 2010, foi recrutado e estudado o grupo controlo.

A *coorte* foi seleccionada entre as crianças internadas por bronquiolite aguda (BA) ($n = 339$) num hospital de nível terciário da área de Lisboa, entre Outubro de 2001 e Abril de 2004, e previamente estudadas¹¹. Definiu-se, como critério de inclusão, ter sido o primeiro e único episódio compatível com BA; foram considerados critérios de exclusão: ventilação mecânica no internamento ou ser portador de doença pulmonar crónica prévia, cardiopatia congénita, malformações congénitas *major*, doenças genéticas ou imunodeficiência. Após aplicação dos referidos critérios à população base, foram incluídas 196 crianças na *coorte* em estudo.

Definiu-se como critério de inclusão, no grupo controlo, a ausência de episódios prévios de sibilância ou patologia alérgica. Foi estimada a dimensão do grupo controlo em 40 indivíduos, com base em: 1) existência de prova de broncodilatação positiva em 8% da população saudável e de pelo

menos 40% na população alvo (estudos de Sigurs *et al.* referem 57%¹²); 2) erro $\alpha = 0,05$ e potência de 95%. Foram considerados critérios de exclusão semelhantes aos referidos para a *coorte*. Foi ainda considerado critério de exclusão para ambos os grupos a não autorização pelos pais.

O recrutamento das crianças da *coorte* foi efectuado através do envio de carta, seguido de contacto telefónico para esclarecimento de dúvidas e agendamento da visita hospitalar. Foram utilizados os telefones e moradas constantes no processo hospitalar.

O grupo controlo foi seleccionado aleatoriamente a partir da lista de recém-nascidos internados no Puerpério do hospital, emparelhado para a idade. Foram igualmente utilizados os telefones e moradas constantes no processo hospitalar. Realizou-se curto inquérito telefónico para avaliar a elegibilidade e nos casos elegíveis foi enviada carta.

Na carta enviada, para além da proposta do projecto, definia-se o pagamento do transporte e oferta de refeição leve. Disponibilizava-se também o contacto telefónico do grupo de investigação com o objectivo de esclarecimento de dúvidas referentes ao projecto.

Foram efectuadas pelo menos 3 tentativas de contacto telefónico quer para o recrutamento da *coorte*, quer dos controlos, antes de considerar o caso como não elegível. O projecto teve a aprovação da Comissão de Ética do hospital.

Os motivos para não participação foram codificados da seguinte forma: erro de selecção, contactado mas com critérios de exclusão, contactado mas com impossibilidade de marcação ou falta após marcação, não interessado e impossibilidade de contacto.

Na *coorte* seleccionada, os participantes e não participantes foram comparados e foi avaliado o poder de extrapolação dos resultados obtidos a toda a amostra inicial. No contexto do estudo caso-controlo e de acordo com Slattery *et al.*¹³ e Stang *et al.*¹⁴ foram calculados (Quadro I):

- **Proporção contactada:** percentagem dos sujeitos contactados independentemente da elegibilidade.

- **Proporção de cooperação:** disponibilidade para participar entre os sujeitos elegíveis que foi possível contactar.

- **Proporção de resposta:** todos os elementos elegíveis no denominador, incluindo indivíduos que mudaram de residência ou que morreram antes do contacto.

- **Eficácia do recrutamento:** dos elementos elegíveis no denominador exclui os indivíduos que mudaram de residência, que morreram ou que estão demasiado doentes para participar.

Foi, ainda, calculada a taxa de participação dos controlos de acordo com Ma *et al.*²: número de participantes a dividir pelo número de potenciais participantes, excluindo os indivíduos não elegíveis confirmados e presumíveis.

Foram utilizados os testes do Qui-Quadrado/ Teste exacto de Fisher, na comparação de dois grupos independentes face a proporções obtidas numa variável categórica e os testes t-Stu-

dent/ Mann-Whitney na comparação de dois grupos independentes face a uma variável numérica. Os testes estatísticos foram efectuados bilateralmente, considerando um nível de significância de 5%. A análise estatística foi efectuada através do software estatístico IBM® SPSS® Statistics 18.

Quadro I. Método de cálculo das proporções^{7,8}

| | |
|--------------------------|--|
| Proporção Contactada | $\frac{I + P + R + NE}{I + P + R + NE + NC}$ |
| Proporção de Cooperação | $\frac{I + P}{I + P + R}$ |
| Proporção de Resposta | $\frac{I + P}{I + P + R + NC}$ |
| Eficácia do Recrutamento | $\frac{I + P}{I + P + HR + NR}$ |

I – Participante; P - Participante parcial*; R- Recusa em participar†; NE – Não elegível‡; NC – Não contactável, HR – recusa em participar, excluindo indivíduos demasiado doentes *, NR – nunca contactado, excluindo indivíduos que mudaram de residência ou que morreram§

* Não aplicável no FRHBA-BA

† No FRHBA-BA inclui falta após marcação

‡ De acordo com critérios de exclusão do FRHBA-BA

§ No FRHBA-BA e para o grupo controlo, de acordo com metodologia de recrutamento: NR – nunca contactado, excepto indivíduos sem contacto telefónico ou que morreram

Resultados

Foi possível identificar um contacto de telefone e/ ou morada referentes à data de internamento, em 97% das famílias (nalguns casos foi necessário contactar o Serviço de Informações Nacionais para averiguar o número de telefone). Os dados fornecidos relativamente à morada estavam incorrectos ou desactualizados (mudança de residência) em 22 (11%) das famílias da *coorte* e 128 (28%) do grupo controlo. Em 69 (35%) das famílias da *coorte* e 105 (23%) do grupo controlo o único telefone identificado pertencia à rede fixa nacional (correspondente a telefone residencial ou eventualmente do emprego).

Entre Set/06 e Jun/08 foi possível contactar 89 (45,4%) das 196 crianças que cumpriam critérios de inclusão na *coorte* definida e realizar o estudo em 76 crianças (85,3% das contactadas e 38,8% do total das elegíveis). Foram identificados 5 erros de selecção (após aplicação do questionário), sendo o número final de 71 casos. Os resultados do recrutamento e a distribuição dos motivos de não participação são apresentados na Quadro II

Na *coorte* seleccionada, a comparação relativamente às características do episódio de bronquiolite aguda, entre os que participaram no estudo e os que não o fizeram revelou apenas uma diferença estatisticamente significativa para a idade ($p=0,023$) em que ocorreu o episódio de bronquiolite (Quadro III), a qual foi em média inferior no grupo de participantes (105 *versus* 149 dias).

Entre os participantes, 50 (70,4%) tinham história positiva para sibilância pós-bronquiolite e constituíram o grupo caso no estudo caso-controlo aninhado.

Foram seleccionados 455 potenciais candidatos ao grupo controlo e foi possível o contacto com 156 (34,3%) famílias. De entre estas 70 (44,9%) crianças cumpriam critérios de inclusão e participaram no estudo 34 (48,6%) crianças. Os resultados e os factores mais importantes na falência do recrutamento estão identificados na Quadro II

Discussão

Este estudo demonstrou que tem interesse e é possível efectuar estudos epidemiológicos observacionais numa patologia com elevada prevalência como a bronquiolite aguda. Verificou-se que em Portugal, como noutros países, o recrutamento de crianças para estudos científicos como o FRHBA-BA é exequível, mas implica grande disponibilidade e recursos.

Quadro II. Resultados do recrutamento e a distribuição dos motivos de não participação por grupos

| Resultados do recrutamento | Coorte retrospectiva (n = 196) | Grupo Controlo (n = 455) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| Contactados e elegíveis [n (%)] | 71 (36,2%) | 34 (7,5%) |
| Contactado, mas com critérios de exclusão [n (%)] | 5 (2,6%) | 76 (16,7%) |
| Contactado, mas impossibilidade de marcação/ falta [n (%)] | 7 (3,6%) | 33 (7,3%) |
| Recusa [n (%)] | 6 (3,1%) | 13 (2,9%) |
| Impossibilidade de contacto [n (%)] | 107 (54,6%) | 299 (65,7%) |
| Proporção contactada (%) | (45,4%) | (34,3%) |
| Proporção de cooperação (%) | (84,5%) | (42,5%) |
| Proporção de resposta (%) | (37,2%) | (9,0%) |
| Eficácia do recrutamento | (40,8%) | (14,5%) |
| Taxa de participação | - | (28,8%) |

Quadro III. Características no episódio de bronquiolite aguda na coorte seleccionada: comparação entre os que participaram no estudo e os que não o fizeram

| Coorte retrospectiva | Participante n = 71 | Não Participante n = 120 | Valor p | |
|--|------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|
| Factores de risco para BA e internamento por BA | | | | |
| Género masculino [n (%)] | 40 (56,3%) | 64 (53,3%) | 0,687 ^{a)} | |
| Idade [dias (média ± dp)] | 105 ± 117 | 149 ± 145 | 0,014^{b)} | |
| Indicadores de gravidade do episódio BA | | | | |
| Dias internamento [dias (média ± dp)] | 6,4 ± 2,8 | 5,8 ± 3,2 | 0,067 ^{c)} | |
| Dias oxigénio [dias (média ± dp)] | 4 ± 3,1 | 3,2 ± 2,9 | 0,067 ^{c)} | |
| Impacto da terapêutica no episódio BA | | | | |
| Corticoterapia [n (%)] | 15 (21,1%) | 22 (18,3%) | 0,637 ^{a)} | |
| Antibioticoterapia [n (%)] | 29 (40,8%) | 59 (49,2%) | 0,265 ^{a)} | |
| Identificação microbiológica | | | | |
| VSR [n (%)] | positivo | 15 (21,1%) | 20 (16,7%) | 0,578 ^{a)} |
| | negativo | 23 (32,4%) | 47 (39,2%) | |
| | desconhecido | 33 (46,5%) | 53 (44,2%) | |
| Bactérias [n (%)] | positivo | 28 (39,4%) | 44 (36,7%) | 0,926 ^{a)} |
| | negativo | 11 (15,5%) | 20 (16,7%) | |
| | desconhecido | 32 (45,1%) | 56 (46,7%) | |
| Outros | | | | |
| Febre [n (%)] | 35 (49,3%) | 69 (57,5%) | 0,271 ^{a)} | |

BA – bronquiolite aguda; VSR – vírus sincicial respiratório; n – número absoluto; dp – desvio padrão.

^{a)} Teste do Qui-Quadrado/ Teste exacto de Fisher

^{b)} Teste t-Student

^{c)} Teste Mann-Whitney

Embora a proporção de resposta tenha sido baixa quer para as crianças previamente doentes (*coorte*), quer para as crianças saudáveis (grupo controlo), a cooperação foi elevada nos dois grupos, o que revela alguma abertura da população à participação em projectos de investigação desta natureza.

A não participação ou a não resposta pode introduzir um viés nas medidas de efeito, geralmente referido como um viés de selecção ou de não resposta, se a exposição e os resultados (*outcome*) em causa estão associados com a adesão à participação¹⁵. Neste estudo, a comparação entre os participantes e não-participantes na *coorte* seleccionada mostrou semelhanças relativamente à exposição, contribuindo para a validade dos resultados obtidos. No entanto, a menor idade no episódio de BA das crianças participantes pode ser factor de enviesamento da amostra, na medida em que a idade precoce, sobretudo as primeiras 6 semanas de vida¹⁶⁻¹⁸, tem sido indicada como factor de risco para maior gravidade no episódio agudo, que por sua vez tem sido responsabilizada pela evolução para sibilância e asma¹⁹. Constitui uma limitação metodológica não ter sido avaliada a associação entre a cooperação no estudo e a presença de sintomatologia pós-BA.

À semelhança de estudos efectuados em adultos¹⁴, a escolha de uma estratégia de contacto multi-modal (telefonema e carta) e a insistência na tentativa de contacto podem ser fundamentais nos resultados obtidos.

O método de recrutamento utilizado para os controlos foi escolhido não só por ser de alguma forma equivalente ao recrutamento baseado nas certidões de nascimento, como também por tornar provável a coincidência de área de residência de casos e controlos e exposições ambientais associadas. No grupo controlo, a proporção de resposta relativamente à população identificada inicialmente foi de 9%, muito inferior à encontrada em estudos de populações adultas, com emprego de estratégia semelhante de recrutamento baseada no envio de cartas e telefonema¹⁴. A taxa de participação foi também inferior à relatada em estudos em idade pediátrica que utilizaram o registo de nascimento para seleccionar controlos^{2, 20-21}. Embora com uma diferença de apenas 6 elementos, não foi possível atingir a dimensão da amostra estipulada à partida, o que poderá originar enviesamentos no estudo caso-controlo do FRHBA-BA.

Em estudos que envolveram o recrutamento de populações em idade adulta^{2, 14} verificou-se que o principal determinante de resposta é a possibilidade de identificar um contacto telefónico. Nos dois grupos considerados, de forma sobreponível, o principal motivo de falência do recrutamento foi a incorrecção, ou desactualização das moradas e telefones fornecidos pelos pais na data do internamento ou nascimento. Embora tenhamos que considerar o impacto da migração residencial interna, não podemos deixar de considerar a influência da preocupação de algumas famílias em fornecer uma morada que corresponda à área de influência do hospital, ainda que não a própria. Relativamente às famílias com registo apenas de telefone fixo, acresce a dificuldade de contacto fora dos habituais horários laborais.

No decurso do estudo verificámos a dificuldade de algumas

famílias em agendar a avaliação em dias úteis, pelo que possibilitámos a sua realização ao sábado. Embora não tenhamos dados objectivos que o demonstrem, tal como descrito por Vollmer *et al*²² foi nossa impressão de que esta estratégia melhorou a adesão à avaliação proposta.

A impossibilidade de avaliar potenciais determinantes de resposta e cooperação, tais como o receio dos pais perante a realização dos estudos complementares de diagnóstico (como os propostos pelo FRHBA-BA) e de outros factores identificados em estudos envolvendo populações adultas - factores sócio-económicos, escolaridade²³⁻²⁷, estado de saúde²⁶⁻²⁷ ou a utilização de incentivos - constitui limitação da avaliação da metodologia utilizada para o recrutamento.

Conclusão

Os estudos caso-controlo continuam a ser um instrumento importante na definição de associações entre factores de risco e *outcomes* de doença. No entanto, a população geral não está sensibilizada para o importante papel que tem na investigação biomédica desta natureza²⁸. É, por isso, crucial a exploração de formas inovadoras para identificação de potenciais controlos e de encorajamento à participação nos estudos²⁹. Em idade pediátrica consideramos também ser essencial o adequado esclarecimento dos pais, clarificando potenciais riscos e benefícios das intervenções realizadas.

A realização deste trabalho permitiu-nos constatar a necessidade de, no futuro, utilizar protocolos estandardizados (por exemplo, contactar um determinado número de vezes, em horário pré-definido e abrangente, segundo contacto telefónico ou por carta para lembrar o estudo) para o recrutamento em idade pediátrica.

O desenvolvimento de estratégias metodológicas que potencialmente possam ultrapassar as dificuldades encontradas permitirá um maior sucesso e maior rentabilização dos custos (financeiros e em tempo dispendido) envolvidos neste tipo de estudos em idade pediátrica. Poderemos recorrer a estratégias como a utilização dos *media* para publicitar o estudo, utilizar brochuras apelativas e promover a utilização de pequenos incentivos (dinheiro, vales de compras...) ²⁹, mas devemos sempre ter em consideração as especificidades culturais da população portuguesa.

Referências

1. Aguiar P. *Guia Prático de Estatística em Investigação Epidemiológica: SPSS*. Lisboa: Climepsi, 2007
2. Ma X, Buffler PA, Layefsky M, Does MB, Reynolds P. Control selection strategies in case-control studies of childhood diseases. *Am J Epidemiol* 2004;159:915-21
3. Stang A, Ahrens W, Jockel KH. Control response proportions in population-based case-control studies in Germany. *Epidemiology* 1999; 10: 181-3.
4. Schlesselman J J. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol*. 1974;99:381-4.
5. Howie S. Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. *Bulletin of the World Health Organization* 2011;89:46-53. (<http://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/10-080010/en/index.html>)

6. Lief S, Olshan AF, Werler M, Savitz DA, Mitchell AA. Selection bias and the use of controls with malformations in case-control studies of birth defects. *Epidemiology* 1999;10:238-41.
7. Infante-Rivard C. Hospital or population controls for case-control studies of severe childhood diseases? *Am J Epidemiol* 2003;157:176-82.
8. Flanders WD, Austin H. Possibility of selection bias in matched case-control studies using friend controls. *Am J Epidemiol* 1986;124:150-3.
9. Robins J, Pike M. The validity of case-control studies with nonrandom selection of controls. *Epidemiology* 1990;1:273-84.
10. Ferris BG (1978). Epidemiology Standardization Project. *Am Rev Respir Dis* 118, 1-120.
11. Gouveia R, Saianda A, Vieira M, Mendes L, Nunes T, Lobo L et al. Bronquiolite aguda. Poucas indicações para a utilização de exames complementares de diagnóstico. *Acta Pediatr Port* 2010;41:69-74.
12. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
13. Slattery ML, Edwards SL, Caan BJ, Kerber RA, Potter JD. Response rates among control subjects in case-control studies. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 245-9.
14. Stang A, Moebus S, Dragano N, Beck E M, Mohlenkamp S, Schermund A, et al. Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf Recall Study: identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *Eur J Epidemiol* 2005;20:489-96.
15. Stang A. Nonresponse research – an underdeveloped field in epidemiology (editorial). *Eur J Epidemiol* 2003;18:929-31.
16. Bronchiolitis Guideline. http://www.rch.org.au/clinicalguide/cpg-cfm?doc_id=5157
17. Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:601-5.
18. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr* 1992;121:348-54.
19. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:108-19.
20. Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML. Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol* 2000;152:1136-44.
21. Li DK, Petitti DB, Willinger M, McMahon R, Odouli R, Vu H, et al. Infant sleeping position and the risk of sudden infant death syndrome in California, 1997-2000. *Am J Epidemiol* 2003;157:446-55.
22. Vollmer WM, Hertert S, Allison MJ. Recruiting children and their families for clinical trials: a case study. *Control Clin Trials*. 1992;13:315-20.
23. Cottler LB, Zipp JF, Robins LN, Spitznagel EL. Difficult-to-recruit respondents and their effect on prevalence estimates in an epidemiologic survey. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 329-39.
24. Vestbo J, Rasmussen FV. Baseline characteristics are not sufficient indicators of non-response bias in followup studies. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46:617-9
25. Holt VL, Daling JR, Stergachis A, Voigt LF, Weiss NS. Results and effect of refusal recontact in a case-control study of ectopic pregnancy. *Epidemiology* 1991; 2: 375-9.
26. Launer LJ, Wind AW, Deeg DJ. Nonresponse pattern and bias in a community-based cross-sectional study of cognitive functioning among the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 803-12.
27. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Knotterus JA. Morbidity in responders and nonresponders in a register-based population survey. *Family Prac* 1998; 15: 261-3.
28. Trauth JM, Musa D, Siminoff L, Jewell IK, Ricci E.. Public attitudes regarding willingness to participate in medical research studies. *J Health Soc Policy*. 2000;12:23-43.
29. Bernstein, L. Control Recruitment in population-based case-control studies. *Epidemiology* 2006;17:255-7.