

Simone Machado Nunes

**CORTICOTERAPIA ORAL E INALATÓRIA PARA TRATAMENTO DE
SIBILÂNCIA NA INFÂNCIA: USO E ABUSO**

**Belo Horizonte
2009**

Simone Machado Nunes

**CORTICOTERAPIA ORAL E INALATÓRIA PARA TRATAMENTO DE
SIBILÂNCIA NA INFÂNCIA: USO E ABUSO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Maria Jussara Fernandes Fontes
Universidade Federal da Minas Gerais

Co-orientadora: Cristina Gonçalves Alvim
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2009

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profª. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria: Profª. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de
Concentração em Pediatria: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração
em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Profª Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Francisco José Penna

Profª Ivani Novato Silva

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Profª Regina Lunardi Rocha

Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)

Dorotéa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)

Ao meu filho, Pedro

AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe Dulcinéia, pela força, pela serenidade e por sempre querer amenizar nosso sofrimento.

Ao meu marido Alexandre pelo amor e compreensão.

Ao meu filho Pedro por me ensinar a ver novamente a vida com ingenuidade e a alegria dos momentos simples.

Aos meus irmãos, Ana Paula e Alexandre, por nossa história e caminhada persistente.

À família Crepaldi, Adilson, Patrícia, Cristiano e Virgínia por me apoiarem e tornarem possível a realização deste mestrado. Em especial à minha sogra Graça que cuidou com tanto carinho do meu filho nos momentos de minha ausência. E ao Alexandre, Igor e Graça pelo apoio técnico.

À professora Maria Jussara Fernandes Fontes pela confiança na minha capacidade, estímulo, orientação e acima de tudo por seu olhar humano.

À professora Cristina Gonçalves Alvim pela orientação, dedicação, pelo incentivo e otimismo.

Ao Grupo de Pneumologia Pediátrica da UFMG pela participação na pesquisa. Ao Professor Paulo Augusto Camargos que foi o responsável pelo contato e participação de Belo Horizonte no Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes. À professora Maria Jussara Fernandes Fontes coordenadora responsável pela realização desse projeto. Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFMG pela grande ajuda e desprendimento na coleta dos dados.

Aos funcionários das Unidades Básicas de Saúde, principalmente aos agentes comunitários pela ajuda na pesquisa.

Aos pais e/ou responsáveis pelas crianças que participaram da pesquisa e tornaram possível este trabalho.

À querida colega Silvia Fernandes pelo grande apoio em momentos árdios, pelo desprendimento, pela parceria e amizade que este tempo nos proporcionou.

Aos colegas do CTI Pediátrico do IPSEMG pelo apoio e companheirismo, em especial às meninas da enfermagem, que nos momentos de dificuldades me carregaram no colo.

Enfim, a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a conclusão deste trabalho, o meu carinho.

Não se preocupe em ser um gênio e não se preocupe se não for inteligente. Confie mais no trabalho duro, na perseverança e na determinação. O melhor lema para uma longa marcha é “Não resmungue. Agente”.

Sir Frederick Treves

NOTA EXPLICATIVA

A presente dissertação foi organizada sob a forma de artigos, um formato alternativo, de acordo com o regimento do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O primeiro artigo consiste em uma revisão da literatura sobre a eficácia da corticoterapia para o tratamento da sibilância nos primeiros anos de vida. O segundo visa determinar as taxas de corticóides para tratamento de lactentes sibilantes no primeiro ano de vida.

RESUMO

A terapia com corticóides, sistêmico e tópico, para o tratamento da asma é ponto consensual na literatura e ponto de destaque entre os consensos que visam o manejo da doença. Atualmente é a medicação que proporciona melhor controle da asma, com rápida redução dos sintomas, melhora significativa da inflamação e função pulmonar. Além disso, está associada ao declínio da mortalidade e das hospitalizações por esta doença. Porém, o diagnóstico de asma em menores de 5 anos de idade é muito difícil de ser firmado. Ainda não existe recurso diagnóstico preciso e objetivo que diferencie no grupo de lactentes sibilantes, aqueles que são asmáticos dos sibilantes transitórios, sendo o quadro clínico muito semelhante. Nesta faixa de idade, sibilância episódica é comum em crianças que não desenvolverão asma, principalmente nas menores de 3 anos de idade, e geralmente está associada a infecção viral. Estima-se que 60 a 80% dos lactentes sibilantes não continuarão a apresentar crises de obstrução brônquica na infância e adolescência. Essa dificuldade diagnóstica se reflete num obstáculo em propor uma terapia eficaz e segura para essa faixa etária. Apesar disso, a corticoterapia tem sido utilizada em lactentes sibilantes para controle dos sintomas e melhora do quadro respiratório. Alguns estudos têm introduzido a terapia antiinflamatória precocemente com a intenção de interferir na história natural da asma. Assim, o objetivo desse estudo foi fazer uma revisão da literatura sobre a utilização da corticoterapia para sibilância na infância e avaliar a prevalência da corticoterapia por via oral e inalatória nas Unidades Básicas de Saúde de Belo Horizonte. A dissertação foi construída em forma de 2 artigos científicos.

O primeiro consiste em artigo de revisão de revisão da eficácia da corticoterapia para o tratamento da sibilância nos primeiros anos de vida. A revisão compreendeu o período de 1998 à 2009, nas seguintes bases de dados: MEDLINE, LILACS e PubMed. Os descritores usados foram: infants, asthma, wheezing, bronchoesasm, corticosteroids, glucocorticoids, corticoids. Foram selecionados guias de tratamento, artigos de revisão, meta-análises e revisões sistemáticas, estudos controlados e randomizados que avaliaram a eficácia do tratamento com corticóides orais e inalatórios em crianças sibilantes nos primeiros anos de vida. Os achados dos estudos que investigaram a eficácia do uso de corticóide ainda são controversos. Grande parte dos estudos falharam em demonstrar benefícios, especialmente no que se refere ao impacto na história natural da doença. Alguns estudos mostraram um melhor controle dos sintomas com o uso de corticoterapia inalatória por períodos maiores, mas esse efeito parece não se manter após a suspensão do medicamento. Além disso, para o tratamento de sibilância desencadeada por vírus não foram observados benefícios relevantes.

O segundo artigo avaliou a prevalência do uso de corticóides em lactentes sibilantes referente ao primeiro ano de vida e correlacionou com os fatores associados tais como gravidade, risco de atopia, características familiares, ambientais e demográficas da população estudada. Foi observada uma utilização de corticóides orais e inalatórios em 249 (48,7%) e 296 (51,3%) crianças sibilantes, respectivamente. Nos sibilantes recorrentes o uso de corticóide oral foi de 63,5% e inalatório de 64,3%. Uma taxa elevada de corticóides por via oral e inalatória tem sido usada em lactentes sibilantes no primeiro ano de vida, tendo em vista que 60% a 80% dessas crianças não se tornarão crianças asmáticas futuramente. Além disso, na luz dos atuais conhecimentos e na falta de dados metodologicamente comparáveis torna difícil uma utilização clara e segura desses medicamentos.

ABSTRACT

The systemic and topical therapy with corticosteroids for asthma treatment is a consensual point in the literature and an important topic in the guidelines on disorder management. Currently, it is the medication with the best results in asthma control, with quick symptoms reduction, significant improvement in inflammation and pulmonary function. Moreover, it is associated with the mortality decrease and hospitalization caused by this disorder. However, the asthma diagnosis is extremely difficult to be confirmed in children under five years old. There is no accurate and objective diagnosis resource for distinguishing, in the group of lactents wheezers, the asthmatics from the transient wheezers due to similar symptoms. In this age range, episodic wheezing is common in children who will not contract asthma, mainly in children under 3 years old, and, generally, it is associated with a viral infection. In the estimation, from 60 to 80% of lactents wheezers will not continue to have bronquial obstruction crises in childhood and adolescence. This diagnostic difficulty results in a barrier to propose an efficacious and certain therapy for that age range. Despite this, corticotherapy has been used in lactents wheezers for symptom control and respiratory improvement. Some studies have introduced anti-inflammatory therapy precociously with the purpose of interfering in asthma natural history. Therefore, the aim of this study is to review the literature about corticotherapy use for wheezing in younger children and to evaluate prevalence of it via oral and inhaled in health Units in Belo Horizonte. The dissertation is composed of two scientific articles.

The first one is an article which reviews corticotherapy efficacy for wheezing treatment in the early years of life. The review includes the period from 1998 to 2008, in the following databases MEDLINE, LILACS and PubMed. Treatment guidelines, review articles, systematic reviews, randomized controlled trials were selected, and evaluated the efficacy of treatment with oral or inhaled corticosteroids in wheezing children in the first years of life. The result of the studies, which investigated corticosteroids efficacy, are still controversial. A significant part of those studies failed to demonstrate benefits, specially related to the impact in natural history of the disorder. Some studies indicate a better symptom control with the use of inhaled corticotherapy for large periods, but this effect does not seem to remain after discontinuation of the drugs. Additionally, no relevant benefits were observed in treatment for wheezing caused by virus.

The second article evaluated the prevalence of corticosteroids use in lactent wheezers related to first year of life and correlated with associated factors such as severity, atopic risk, familiar, environmental and demographic features in the “studied” population. The use of oral and inhaled corticosteroids was observed in 249 (48,7%) and 296 (51,3%) wheezing children, respectively. In recurrent wheezers, the use of oral corticoid was 63,5% and for the inhaled one was 64,3%. An high rate of corticosteroids via oral and inhaled have been used in lactent wheezer in the first year of life, on the assumption that 60% to 80% of those children will not become asthmatic in the future. In addition, the current state of knowledge and the lack of “methodologically comparable data” render the use of these medications difficult and uncertain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CE	Corticosteróides
CI	Corticóide Inalatório
CO	Corticóide Oral
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
EISL	<i>Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes</i>
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IC	Intervalo de confiança
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
IVAS	Infecções de Vias Aéreas Superiores
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MG	Minas Gerais
OR	<i>Odds ratio</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBSs	Unidades Básicas de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VSR	Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
ARTIGO 1 – EFICÁCIA DA CORTICOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DE SIBILÂNCIA NOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA.....	17
ARTIGO 2 – O USO DE CORTICÓIDES PARA O TRATAMENTO DE SIBILÂNCIA NO PRIMEIRO ANO DE VIDA: UM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO.....	39
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
ANEXOS	59

Considerações Iniciais

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de asma tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas^{1,2,3} e segundo o consenso internacional *Global Initiative for Asthma* (GINA)¹ principalmente entre as crianças. Em mais de 50% dos adultos com asma, a doença se inicia nos primeiros 2 anos de vida². O caráter inflamatório da asma está bem estabelecido^{1,4} e pode ser observado precocemente em crianças sibilantes e que mais tarde terão diagnóstico de asma⁵.

Embora o custo para o controle da asma pareça ser alto, o custo do não tratamento correto é ainda mais alto¹. Portanto, um diagnóstico precoce da asma e a implementação de uma terapia apropriada significativamente reduz a sobrecarga socioeconômica da asma. Porém, o diagnóstico de asma em crianças menores de 5 anos, lactentes e pré-escolares, é particularmente um problema. Nesta faixa etária, sibilância episódica é comum em crianças que não desenvolverão asma, principalmente nas menores de 3 anos de idade, e geralmente está associada a infecção viral^{6,7}. Um estudo realizado por Bisgaard demonstrou que 63% dos episódios de sibilância estavam associados a vírus⁸.

Os resultados de estudos longitudinais como o acompanhamento da coorte de Tucson demonstrou que até 2/3 das crianças que sibilaram, nos 3 primeiros anos de vida, tinham uma forma transitória de obstrução recorrente da via aérea associada com baixa função pulmonar no primeiro e sexto ano de vida, prematuridade e tabagismo materno, os chamados sibilantes transitórios. Aos 6 anos, estas crianças não tinham relato de sibilância, e a maioria delas eram assintomáticas aos 11 e 16 anos^{9,10,11}. O grupo denominado sibilantes persistentes também sibilaram precocemente na vida, mas sua função pulmonar não se apresentava significativamente baixa, porém aos 6 anos sua função pulmonar era reduzida e ainda persistiam os sibilos. Além disso, apresentaram ao final do primeiro ano de vida níveis de IgE significativamente elevados⁹. Seus sintomas normalmente persistem na idade escolar e ainda estão presentes na idade de 12 anos em uma grande parte das crianças^{1,9}.

Porém, distinguir entre sibilantes transitórios e sibilantes persistentes nos primeiros anos de vida com base na apresentação clínica é difícil. Além disso, Bush relatou em recente

publicação que esta distinção entre os tipos também não é fixa⁶. Castro-Rodríguez e cols¹² desenvolveram um índice clínico de risco para desenvolvimento de asma que tem sido largamente utilizado. Um índice de maior rigor inclui episódios frequentes de sibilância (quatro ou mais episódios) durante os 3 primeiros anos de vida e que apresentam um critério maior (um dos pais com asma ou história pessoal de dermatite atópica) ou dois dos 3 critérios menores (diagnóstico médico de rinite alérgica, sibilância não associada a resfriado ou eosinofilia $\geq 4\%$) e devem ser considerados de alto risco para sibilância persistente e com provável diagnóstico de asma (risco relativo de 4,3 a 9,8). Um índice de menor rigor inclui qualquer sibilância durante os 3 primeiros anos de vida e a mesma combinação de fatores de risco descrita acima. Crianças com um índice de menor rigor positivo têm de 2,6 a 5,5 mais risco de ter asma entre 6 e 13 anos^{12,13}.

Outras características sugerem o diagnóstico de asma como sibilância frequente (mais de 1 por mês), atividade física induzindo tosse ou sibilos, tosse noturna em períodos sem infecção viral, ausência de variação sazonal na sibilância e sintomas que persistem após a idade de 3 anos⁴.

Essa dificuldade diagnóstica se reflete num obstáculo em propor uma terapia eficaz e segura para essa faixa etária. O uso de corticóides, principalmente a terapia de manutenção com corticóides inalatórios, tem sido a pedra fundamental para o tratamento da inflamação crônica presente na asma¹. Um objetivo para a introdução precoce da corticoterapia inalatória seria o melhor controle de sintomas, podendo preservar a função pulmonar em longo prazo e, eventualmente, prevenir ou atenuar o remodelamento das vias aéreas^{4,13}. Alguns autores sugerem que quanto mais cedo é introduzida a terapia, melhores são os resultados alcançados. Entretanto, se todas as crianças da coorte de Tucson tivessem sido tratadas nos primeiros 3 anos com corticóides inalatórios, 60 a 70% delas teriam sido tratadas desnecessariamente. Por outro lado, o não tratamento das crianças restantes pode implicar em perda de oportunidade de prevenir anormalidades na função pulmonar. A corticoterapia por via oral tem seu papel para o tratamento principalmente de quadros de agudização grave⁴.

No município de Belo Horizonte foi implantado no ano de 1994 o programa “Criança que chia”, uma parceria entre a Universidade Federal de Minas Gerais (Serviço de

Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas) e a Secretaria Municipal de Saúde. Os resultados do programa têm demonstrado alto impacto sobre a atenção à saúde de crianças com asma¹⁴. Todavia, muitos desafios ainda precisam ser vencidos. Um deles é o tratamento de lactentes sibilantes, terreno de muita controvérsia. Desta forma, conhecer melhor essa população auxiliará o estabelecimento de uma conduta mais eficaz e precoce.

Com este intuito o presente estudo avaliou as taxas de uso da corticoterapia oral e inalatória utilizada para o tratamento da sibilância no primeiro ano de vida e os fatores associados a esse uso. E, ademais, fez uma revisão de literatura sobre a eficácia dos corticóides para tratamento de sibilância nos primeiros anos de vida.

Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Updated 2007. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 01/07/08.
2. Blic J, Scheinmann P. Early use of inhaled corticosteroids in infancy. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2000; 1 (4):368-371.
3. Martinez, FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (4):S169-174.
4. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(Supl 7):S 447-S 474.
5. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Costovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in Wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised. Controlled study. *Lancet*. 2006; 368:754-762.
6. Bush A. Practice Imperfect - Treatment for Wheezing in Preschoolers. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):409-410.
7. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children age 1-5 years: randomised trial. *Lancet*. 2003; 362:1433-1438.
8. Bisgaard H, Sci DM, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing. *N Engl J Med*. 2006; 354:1998-2005.
9. Martinez FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995; 332(3):133-138.
10. Martinez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *Pediatrics*. 2002; 109(2):362-367.
11. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin N Am*. 2003; 50:631-654.
12. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406.
13. Fontes MJF, Fonseca MTM, Camargos PAM, Affonso AGA, Calazans GMC. Asma em menores de cinco anos: dificuldades no diagnóstico e prescrição da corticoterapia inalatória. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(3): 244-53.
14. Fontes, M.J.F. Síndrome sibilante à asma brônquica: proposta de tratamento em crianças e adolescentes através da parceria SUS/UFMG. [Tese]. Belo Horizonte: Doutorado em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.

Artigo 1 – Eficácia da corticoterapia para o tratamento de sibilância nos primeiros anos de vida.

Resumo

Objetivo: revisar os estudos sobre a eficácia dos corticosteróides por via oral e inalatória no tratamento de crianças com sibilância nos primeiros anos de vida.

Fontes dos dados: artigos das bases de dados MEDLINE, LILACS e PubMed. Foram empregados os termos infants, asthma, wheezing, bronchoespasm, corticosteroids, glucocorticoids, corticoids. Foram selecionados guias de tratamento, artigos de revisão, estudos controlados e revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e os eventos adversos do tratamento com corticóides em crianças sibilantes nos primeiros anos de vida.

Síntese dos dados: a comparação dos resultados é dificultada pela diversidade metodológica. Os estudos mostram resultados controversos. Grande parte dos estudos falham em demonstrar benefícios, especialmente no que se refere a função pulmonar e ao impacto na história natural da doença. Alguns estudos mostram um melhor controle dos sintomas com o uso de corticoterapia inalatória por períodos maiores, mas esse efeito parece não se manter após a suspensão do medicamento. A corticoterapia oral também demonstra resultados diversos, com efeitos significativos na necessidade de medicação adicional para asma, na hospitalização prolongada e na duração de sintomas e outros estudos sem diferenças significativas nas variáveis: tempo até a alta, escore de sintomas para o dia e noite, na necessidade de salbutamol inalatório e na admissão hospitalar.

Conclusões: a evidência da eficácia da corticoterapia em lactentes e crianças mais novas (pré-escolares) é conflitante. Apesar de alguns estudos demonstrarem um melhor controle dos sintomas com o uso de corticoterapia inalatória por períodos maiores, esse efeito parece não se manter após a suspensão do medicamento. Além disso, não foi observado um efeito positivo na melhora da função pulmonar ou na progressão da doença, mesmo em crianças com alto risco para desenvolvimento de asma no futuro. Os achados para corticóides orais também demonstraram resultados controversos. Os estudos analisados não observaram efeitos colaterais clinicamente importantes ou eventos adversos maiores no grupo tratamento do que nos controles.

Palavras-chave: lactentes, asma, sibilância, corticosteróides, corticóides

Corticosteroid efficacy over wheezing treatment in the first years of life

Abstract

Objective: review the study efficacy with corticosteroids (CS) in children in the first year of life.

Sources: articles from MEDLINE, LILACS and PubMed databases. The following terms were used: lactents, infants, sibilants, asthma, wheezing, bronchoesiasm, corticosteroids, glucocorticoids, corticoids. Treatment guidelines, review articles, controlled trials, meta-analyses, and systematic reviews evaluating the efficacy of treatment with CS were selected.

Summary of the findings: the results are difficult to be compared due to the methodological diversity. The studies show controversial results. A great amount of the studies fail to demonstrate benefits, especially over pulmonary functioning issues and the impact over disease natural history. Some studies shows a better symptoms control using inhaled corticosteroids during longer periods, but this effect seem to disappear after treatment suspension. The oral corticosteroids also shows a diversity of results, with significant effects over additional medicational needs for asthma treatment in long term hospitalization and also over the symptoms endurance. Moreover the oral corticosteroids doesn't show significant variety of results in time untill discharge, symptoms score during night or day time, in the inhaled "salbutamol" need or hospitalization.

Conclusions: the evident efficacy of corticotherapy in early life children is conflictuous. Although some studies demonstrate a better symptoms control with inhaled corticosteroids for long periods, effect seems to disappear after treatment suspension. Besides, a positive effect over pulmonary functioning issues or disease progression was not observed, even in children with a high risk for future asthma development. The findings fot oral corticoteroids also demonstrate controversial results. The analised studies do not demonstrate clinically important side effects or adverse events bigger in the treated group, greather than the control one.

Keys words: infants, asthma, wheezing, corticosteroids, corticoids.

Introdução

Sibilância recorrente nos primeiros anos de vida é uma entidade difícil de ser conduzida, devido à dificuldade de se obter um diagnóstico preciso, à limitação de se avaliar medidas objetivas¹ e ao pequeno número de estudos sobre eficácia e segurança dos agentes antiinflamatórios².

Quando uma intervenção precoce para obstrução é usada em crianças menores de 3 anos de idade, muitas dessas crianças podem receber um curso prolongado de medicação, embora elas não venham a desenvolver asma persistente. Apesar de ser um problema comum na infância, pois mais de 1/3 das crianças apresentem episódios de obstrução antes dos 3 anos de idade^{3,4,5}, 60 a 80% delas não continuarão a apresentar episódios de obstrução futuramente^{5,6}

A utilização da corticoterapia inalatória para tratamento e controle de sintomas em asmáticos tem se revelado como a medicação que proporciona melhor controle. Seu uso está associado a rápida redução dos sintomas, melhora significativa da inflamação e da função pulmonar em dias ou semanas e a modificação da hiperresponsividade ao longo de vários meses^{6,7}

Tem sido inferido que o tratamento de manutenção com corticóides inalatórios, em uma fase precoce da infância poderia melhorar as medidas a longo prazo⁴ evitando-se o remodelamento das vias aéreas e perda da função pulmonar e, conseqüentemente, modificando a história natural da asma⁷. Entretanto, estudos mais recentes têm relatado que embora a corticoterapia em crianças escolares com asma melhore o controle dos sintomas, os benefícios parecem desaparecer em meses após a suspensão da terapia.

Outra consideração importante é que a apresentação da asma infantil e da bronquiolite tem criado considerável confusão entre os clínicos a respeito da terapia. A bronquiolite aguda usualmente afeta crianças abaixo de 1 ano de idade, sendo o vírus sincicial respiratório o agente etiológico mais comum dessa doença na infância. Estudos histológicos têm demonstrado infiltrado linfocitário no tecido peribrônquico e edema e no lavado bronco-alveolar numerosos polimorfonucleares que induzem grave inflamação e edema e podem

levar a hiperreatividade brônquica⁸. Uma proporção de crianças com bronquiolite irá desenvolver asma e hiperreatividade brônquica durante o período posterior. Enquanto a efetividade de broncodilatadores e antiinflamatórios são bem estabelecidos em crianças com asma, seus benefícios em crianças com bronquiolite são controversos. Assim, alguns estudos têm analisado a eficácia dos corticóides especificamente neste grupo.

Assim esforços têm sido feitos para identificar quais pacientes seriam beneficiados com o tratamento antiinflamatório, sua eficácia e os efeitos colaterais que podem ser desencadeados com o tratamento.

O objetivo desse estudo foi fazer uma revisão sobre a eficácia dos corticóides (CE) no tratamento de crianças com sibilância nos primeiros anos de vida.

Materiais e Métodos

Os estudos utilizados para a revisão compreenderam o período de 1998 à 2009. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE, LILACS e PubMed. Os descritores usados foram: infants, asthma, wheezing, bronchoesiasm, corticosteroids, glucocorticoids, corticoids.

Foram considerados artigos originais, guias de tratamento, artigos de revisão, meta-análises e revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia do tratamento com CE em crianças sibilantes nos primeiros anos de vida.

Foram selecionados estudos que utilizaram corticóides por via oral ou inalatória em tratamento de sibilância não especificada, sibilância causada por vírus ou sibilância em crianças com risco de desenvolver asma. Com relação ao tempo de tratamento foram considerados estudos na fase aguda e no tratamento de manutenção e o acompanhamento a longo prazo na prevenção do remodelamento brônquico.

Na avaliação da eficácia da corticoterapia, foram incluídos apenas estudos prospectivos, randomizados, duplo-cego, controlados com placebo, e que incluíram crianças abaixo de cinco anos.

Resultados

Corticoterapia inalatória

Os artigos descritos na tabela 1 avaliam a eficácia da terapia antiinflamatória por via inalatória em lactentes e pré-escolares com quadro de sibilância.

Bisgaard e cols¹⁰ utilizaram uma coorte de nascimento e quando a criança apresentava o primeiro episódio de sibilância era randomizada para avaliar a eficácia da Budesonida. Os sintomas e o uso de beta agonista foram anotados pelos pais em um diário durante os 3 anos. Era feita uma visita a cada 6 meses. A sibilância persistente foi definida como 5 episódios em 6 meses. A média de duração dos sintomas agudos (10 dias) não foi afetada pelo tratamento, a porcentagem de dias livres de sintomas foi 83% ± 24 no grupo budesonida, 82% ± 27 no grupo placebo (diferença absoluta 1%, IC 95% -4,8 a 6,9%; $p>0,05$). O desenvolvimento de sibilância persistente foi similar nos 2 grupos: 24% budesonida, 21% placebo (OR 1,22, IC 95% 0,71-2,13, $p=0,48$). A coleta de secreção nasal detectou vírus respiratório em 63% dos episódios. Além das medidas principais foram avaliados dias livres do uso de medicação de resgate, número de episódios de sibilância, função pulmonar e responsividade brônquica, estas medidas foram similares nos 2 grupos.

Guilbert e cols¹¹ estudaram o efeito da administração de fluticasona em 2 doses de 44 microgramas por 2 anos ininterruptos. A medida principal foi a proporção de dias livres de sintomas durante o ano de observação (3º ano do estudo, após suspensão do tratamento) e não houve diferença significativa entre os 2 grupos, grupo fluticasona 86,8%;(IC 95% 81,2 – 90,9) e grupo placebo 85,9% (IC 95% 79,9 – 90,3; $p=0,78$). Além disso, não houve diferença significativa quanto ao uso de medicações adicionais (corticóides sistêmicos, montelukast) e na taxa de hospitalização. Entretanto, ao longo dos 2 anos de tratamento, o

número de dias livres de sintomas foi significativamente menor no grupo fluticasona (93,2% versus 88,4% placebo; $p= 0,006$). Ademais, houve menor frequência de exacerbações, no grupo fluticasona, com menor uso de corticóides sistêmicos (57,4 versus 89,4 por 100 crianças/ano; $p<0,001$), montelukast (11,4 versus 24,2 dias por ano; $p<0,001$), menor uso de fluticasona suplementar (8,3 versus 17,6 dias por ano; $p<0,001$). Neste estudo, embora as crianças tenham permanecido melhor controladas durante os 2 anos de tratamento, este efeito não foi observado no ano posterior à suspensão do medicamento. Assim, não se conseguiu demonstrar um efeito do tratamento em modificar a evolução das crianças com alto risco para desenvolver asma em relação aos sintomas.

Murray e cols⁸ conduziram um estudo de coorte de nascimento de crianças com risco para asma. Além disso, foram recrutadas também crianças que apresentaram um episódio de sibilância com confirmação médica. A dose inicial de 100 µg de fluticasona foi reduzida a cada 3 meses para o mínimo necessário para controlar os sintomas. Os critérios de exclusão foram sibilância por bronquiolite, prematuridade < 34 semanas, outras doenças pulmonares ou doença crônica e uso prévio de corticóides inalatórios. As crianças foram avaliadas mensalmente nos primeiros 3 meses e depois a cada três meses até o quinto ano. Além das medidas principais foram avaliados escore de sintomas, medicação de alívio, taxa de exacerbação, altura ou comprimento, taxas de creatinina e cortisol e eventos adversos. Os resultados não evidenciaram diferenças significativas entre os dois grupos em relação a prevalência de asma (diagnóstico médico; $p=0,68$) e prevalência de sibilância (relativo aos últimos 12 meses; $p=0,61$). Para função pulmonar, não houve diferença significativa na porcentagem de mudança do VEF1 após o tratamento com placebo (+5·5%; IC 95% -2·5 a 13·4%) comparado com o grupo fluticasona (+5·0%; IC 95% -2·2 a 12·2%; $p=0·87$) e na porcentagem de mudança na resistência grupo placebo (26·4%; IC 95% 13·9–38·9%) versus grupo fluticasona

Tabela 1 - Estudos sobre eficácia de CI para tratamento de sibilância

Autor Objetivo	Tipo de Estudo	Participantes	Desfecho	Medicação Tempo de Tto	Resultados
Bisgaard, H 2006 Eficácia da budesonida reduzir os sintomas respiratórios e em prevenir sibilância persistente	Longitudinal (3 anos) Grupo controle Inclusão: 3 dias seguidos de sibilância	294 crianças 149 Tto e 145 Placebo, Idade média 10,4 meses Crianças com risco de asma (mães asmáticas)	Número de dias livres de sintomas. Desenvolvimento de sibilância persistente	Budesonida 400 µg/dia através de MDI + espaçador) ou placebo 2 semanas a cada episódio	SEM EFEITO Não houve benefícios a curto prazo. Não afetou a progressão de sibilância episódica para persistente
Guilbert, TW 2006 Eficácia de CI prevenir o desenvolvimento de asma em crianças de risco	Longitudinal (3 anos) Grupo controle Multicêntrico	285 crianças 143 Tto e 142 Placebo Idade 2 e 3 anos Crianças com risco de asma sibilância recorrente (índice de Castro-Rodriguez)	Período de dias livre de sintomas durante o ano de observação	Fluticasona 88 µg/dia ou placebo, ambos por MDI e aerochamber com máscara facial 24 meses	PARCIAL Não houve diferença no terceiro ano de acompanhamento. Nos 2 anos de uso significativamente mais dias livres de sintomas
Murray CS 2006 Introdução precoce de CI para controle de sintomas, prevenção de perda de função pulmonar e redução da incidência de asma	Longitudinal (5 anos) Grupo controle Inclusão: episódio prolongado (> 1 mês) ou 2 episódios com duração de mais de 24 horas	173 crianças 85Tto 88 Placebo Idade média 1.2 anos Crianças com risco de asma (pais atópicos)	Prevalência de asma e sibilância Função pulmonar	Fluticasona 100 (µg 2 x ao dia) 9 meses a 5 anos	SEM EFEITO Não houve diferença na prevalência de asma e sibilância entre os grupos A intervenção precoce não teve efeito sobre a função pulmonar ou reatividade aérea

Carlsen, KCL. 2005 Avaliar a eficácia e segurança da fluticasona com sintomas recorrente/persistentes de asma	Grupo controle, Multicêntrico Inclusão: 2 episódios documentados de sibilos e tosse ou diagnóstico médico de asma	160 crianças 79 Tto e 81 Placebo Idade entre 12 e 47 meses Crianças com sintomas persistentes crônicos de asma	Período livre de sintomas	Fluticasona 100 µg /dia ou placebo (2 puffs bd), ambos por MDI e babyhaler com máscara facial 12 semanas	POSITIVO Significativamente maior período livre de sintomas comparado com grupo placebo
Ward Hoffuis 2005 O efeito da fluticasona na função pulmonar e escore de sintomas em crianças com sibilância recorrente/persistente	Grupo Controle Inclusão: 3 ou mais episódios de sibilância, ou um período de sibilância persistente maior que 2 meses	62 crianças 40 Tto e 22 Placebo Idade de 4 a 24 meses (média 11.3)	Função Pulmonar Escore de sintomas	Fluticasona 200 µg /dia 13 semanas	SEM EFEITO Não houve melhora na função pulmonar e redução dos sintomas respiratórios
Bentur 2005 Efeito da dexametasona inalatória em crianças com bronquiolite aguda por VSR	Grupo Controle Inclusão: 1º episódio de sibilância, teste + VSR	61 crianças 29 Tto 32 Placebo Idade entre 3 e 12 meses	Escore clínico de sintomas Tempo de hospitalização	Dexametasona 0,25 mg + Epinefrina 1ml Placebo 0,5 ml Solução Salina + Epinefrina 1ml	PARCIAL Sem efeito no escore de sintomas Menor tempo de hospitalização
Ducharme 2009 Eficácia fluticasona para sibilância	Grupo Controle Inclusão: 3 ou mais episódios de sibilância	129 crianças 62 Tto 67 Placebo	Uso de corticóide oral para tratamento de episódios de sibilância	Fluticasona 1,5 mg/dia 48 horas	POSITIVO Menos uso de corticóide oral para tratamento de sibilância

(22.7%; IC 95% 11.8–33.6%; $p=0.42$). Não houve diferença significativa no número de exacerbações por ano neste estudo entre os grupos (média para placebo 0,4 versus 0,5 para fluticasona). Foi observada uma melhora significativa no escore de sintomas ($p=0,02$) e no número de visitas à emergência ($p=0,05$) no grupo fluticasona somente no terceiro mês do estudo. Os autores concluíram que o uso precoce de fluticasona inalatória para sibilantes na idade pré-escolar não tem efeito na história natural da asma ou sibilância tardia e não preveniu o declínio da função pulmonar ou reduziu a reatividade da via aérea.

Carlsen e cols¹² realizaram um estudo em 30 centros de 9 países. Eram realizadas visitas nas semanas 0, 4, 8 e 12 e acompanhamento de 2 semanas após término do tratamento. Os critérios de inclusão e exclusão garantiram que somente crianças com sintomas relacionados à asma persistentes e crônicos fossem randomizadas, minimizando a chance de serem induzidos por vírus e poderem melhorar espontaneamente. Os pacientes tratados com fluticasona tiveram significativamente maior porcentagem de período livre de sintomas comparado com grupo placebo (OR 0.53, IC 95% 0,29 – 0,95, $p= 0,035$). O efeito do tratamento parece ser maior em pacientes com história de asma na família (OR 0.33; IC 95% 0,15 – 0,74), comparado com os sem asma (OR 0.85; IC 95% 0,34 – 2,07). As medidas secundárias demonstraram maior porcentagem de período livre de sibilos (OR 0.28, IC 95% 0,15 – 0,53, $p<0,001$) ou tosse (OR 0.54, IC 95% 0,30 – 0,96, $p= 0,038$). Este estudo mostrou que 100 microg de fluticasona diminuiu significativamente os sintomas de asma em crianças menores de 4 anos, correspondendo a 1 dia adicional livre de sintomas, 1 dia adicional livre de tosse e 2 dias adicionais livres de sibilos por semana.

Hofhuis e cols¹³ subdividiram os 2 grupos estudados (fluticasona e placebo) em crianças com atopia e/ou eczema e sem atopia, medida através de amostra sanguínea (valor total de IgE e IgE específica). A função pulmonar foi avaliada pela resistência das vias aéreas (Rint), capacidade residual funcional (CRF) e fluxo expiratório forçado ($V_{max_{crf}}$). Resultados da função pulmonar não mostraram uma alteração significativa entre os 2 grupos (tratamento e placebo). A resistência apresentou uma diminuição significativa após 13 semanas no grupo placebo ($p=0,05$), nos dois grupos houve uma redução na resistência, mas pode ser relacionado ao aumento da idade com correlação significativa ($r = -0,34$, $p=0,007$). O escore de sintomas foi anotado em diário pelos pais e avaliou dispnéia, tosse e sibilância numa escala de 0 a 3 e também o número de doses de salbutamol, referentes a 2

semanas anteriores à avaliação. Foi observado do início para o fim do estudo um aumento significativo na porcentagem de dias livres de sintomas nos 2 grupos. Após 6 semanas de tratamento a porcentagem média de dias livres de sintomas foi significativamente maior no grupo fluticasona comparado com controle ($p=0,02$), mas no final do estudo foi similar nos 2 grupos ($p=0,30$). O número de doses de salbutamol não diferiu entre os 2 grupos. Crianças com sibilância recorrente ou crônica não mostraram melhora na função pulmonar após 3 meses de tratamento com fluticasona 200 microg/dia. Entretanto, após 6 semanas de uso houve melhora significativa nos dias livres de sintomas e na média do escore de tosse durante o dia para o grupo fluticasona. Tem sido postulado que crianças atópicas provavelmente responderiam mais ao tratamento com CI comparado com não atópicos, porém, neste estudo o efeito do tratamento não foi modificado pela presença ou ausência de atopia ou eczema.

Bentur e cols⁹ avaliaram o papel da dexametasona inalatória como terapia adjunta de epinefrina para o tratamento de bronquiolite aguda causada por vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças hospitalizadas. Os critérios de exclusão foram: tratamento prévio com corticóides orais (CO), administração de beta 2-agonista ou CI antes da admissão. A medicação para o grupo tratamento foi a dexametasona associada a epinefrina e no controle solução salina com epinefrina através de nebulização por máscara facial a cada 6 h até melhora do quadro. A nebulização foi utilizada até a alta e depois foram realizadas avaliações com 1 semana, 1 e 3 meses após alta. Foi utilizado como medida um escore clínico que incluía frequência respiratória, sibilância, retrações torácicas, estado geral e saturação de oxigênio, segundo os autores, este escore já foi usado em outros estudos. Não houve diferença significativa com relação ao escore clínico e saturação de oxigênio. A permanência no hospital foi significativamente menor no grupo dexametasona ($p=0,038$). O acompanhamento dos grupos até 3 meses mostrou taxas similares de sibilância e hospitalização.

Ducharme e cols¹⁴ analisaram o uso intermitente de altas doses de fluticasona inalatória em crianças pré-escolares com sibilância episódica. A medicação era iniciada no princípio dos sintomas de infecção de vias aéreas superiores (IVAS). Foram excluídas as crianças com intubação prévia por doença respiratória, condições respiratórias neonatais, outras doenças crônicas, suspeita de rinite alérgica, teste de pele positivo para aeroalergenos e níveis de

IgE elevados. Os autores ponderam que apesar do tratamento ter sido associado com menos episódios de sibilância tratados com corticóides sistêmicos comparado com placebo (8% versus 18%, OR 0,49; IC 95% 0,30 – 0,83), o pouco ganho de peso e altura e os efeitos adversos potenciais desconhecidos são o motivo para a preocupação e indicam que essa estratégia de tratamento não deve ser ainda recomendada para o uso na prática clínica

Uma revisão sistemática do Cochrane¹⁵ avaliou o uso de CI durante episódio agudo de bronquiolite na prevenção de sibilância pós-bronquiolite. Foram incluídos estudos randomizados e controlados, comparando CI versus placebo, em crianças menores de 2 anos, com bronquiolite aguda, independente do agente causador. A comparação de dados foi limitada devido a diversidade clínica dos estudos. As variáveis que puderam ser comparadas foram o número de episódios de sibilância, readmissões em hospital e uso de corticóide ou broncodilatadores. Não foi demonstrado efeito do uso de CI na prevenção de sibilos, nas readmissões hospitalares e no uso de corticóide ou broncodilatador. Nenhum dos estudos individualmente demonstrou um efeito benéfico em nenhuma das variáveis, exceto por um (o uso de broncodilatador ou esteróides após 3 meses de acompanhamento p 0,07, wong 2000). Esta revisão não demonstrou um efeito do CI dado durante a fase aguda da bronquiolite na prevenção de sibilância pós bronquiolite. De acordo com o autor o pequeno número de participantes e a inabilidade de comparar todas as variáveis não permite fazer fortes recomendações.

Ressalta-se que todos os estudos analisados utilizaram doses médias ou baixas⁶, exceto Ducharme¹⁴ que usou dose alta. A budesonida é a única medicação aprovada pelo FDA para uso em crianças menores de 1 ano de idade⁴. E a fluticasona para crianças acima de 1 ano de idade¹⁷.

Corticoterapia oral

Os corticóides por via oral estão indicados no tratamento das exacerbações graves da asma. Devem ser administrados no domicílio a pacientes em tratamento com CI durante a exacerbação, no momento da alta dos serviços de emergência, e após exacerbação grave, em cursos de três a dez dias, na dose média de 1 a 2 mg/kg/dia, com o máximo de 60 mg. Seus efeitos implicam na redução da inflamação, aceleração da recuperação e diminuição

do risco de crise fatal. Os pacientes atendidos na emergência devem receber corticosteróides sistêmicos precocemente, já na primeira hora de atendimento⁶. O British Guideline recomenda iniciar um curto curso de prednisolona de 1 a 3 dias (1 a 2 mg/kg/dia para crianças menores de 1 ano) para o tratamento de episódios leves a moderados que requerem 3 a 4 horas de tratamento com broncodilatador após 12 horas de exacerbação aguda⁴.

Tem sido sugerido que para o tratamento de sibilância por condições virais transitórias uma estratégia adicional ao uso de broncodilatadores seria a introdução de um curto curso de corticóides sistêmicos ao primeiro sinal de sibilância viral com o objetivo de atenuar a inflamação pulmonar, e prevenir a progressão para sibilância grave¹⁸.

O papel dos corticóides sistêmicos no tratamento de crianças pré-escolares com sibilância aguda permanece um tema controverso. A maior parte das evidências sugerem que o corticóide, embora efetivo para crianças mais velhas com asma, não oferece benefícios para crianças jovens, principalmente com sibilância associada à infecções virais ou bronquiolite¹⁹.

A tabela 2 descreve os estudos utilizados para avaliação da eficácia dos corticóides orais para o tratamento da sibilância nos primeiros anos de vida.

Csonka e cols¹⁹ conduziram um estudo onde foram selecionadas 230 crianças que compareceram ao serviço de emergência com episódio agudo de taquipnéia, sibilância ou uso de músculos acessórios, na presença de uma aparente infecção respiratória viral (rinorréia ou temperatura > 37,5). Os critérios de exclusão eram diagnóstico prévio de asma ou 2 ou mais episódios prévios de sibilância, outras patologias pulmonares e uso prévio de antiinflamatórios nos 14 dias que antecederam a visita. O objetivo foi avaliar o efeito do tratamento na exacerbação dos sintomas, tempo de internação ou duração dos sintomas. As crianças que após 2 doses de salbutamol inalatório e após 4 horas de observação evoluíram com sibilância ou desconforto respiratório foram hospitalizadas. Além da medida principal foram analisadas: taxa de hospitalização, média de permanência no hospital, média de duração dos sintomas, visitas após hospitalização. A análise dos dados indicou que o tratamento com placebo foi um fator de risco independente tanto para

necessidade de medicação adicional para asma (OR=3,43, IC 95% 1,34 – 8,78 p=0,01), como para hospitalização prolongada (OR=2,41, IC 95% 1,11 – 5,24 p=0,02) e duração de sintomas (OR=3,30, IC 95% 1,71 – 6,36 p<0,001).

Oommen et al¹⁸ usaram um curto curso de prednisolona oral para o tratamento de episódios virais de sibilância em crianças com idade de 1 a 5 anos. As crianças foram estratificadas pela quantidade de eosinofilia, medida por amostra sanguínea, em alta (n=59, ECP sérica \geq 20 μ g/L ou EPX \geq 40 μ g/L) e baixa (n=61, ECP sérica < 20 μ g/L e EPX < 40 μ g/L) com objetivo de identificar risco de asma atópica. Dentro destes 2 grupos as crianças foram subdivididas para receber corticóide (n=51) ou placebo (n=69). Sibilância viral pré-escolar foi definida como episódio agudo de sibilância que começou com 2 dias após início de sintomas respiratórios de vias aéreas superiores. Foram excluídas crianças com doenças pulmonares crônicas, anormalidades e doenças de vias aéreas superiores e uso prévio de corticóide por 14 dias. O tratamento era iniciado pelos pais no episódio subsequente. As medidas secundárias foram média de doses de salbutamol, admissão hospitalar e necessidade de substituição da medicação do estudo por prednisolona oral. Os resultados demonstraram que em crianças com um episódio prévio de sibilância viral clinicamente significativa, um curso de 5 dias de prednisolona oral iniciado pelos pais não teve efeito no escore de sintomas para o dia (diferença das médias -0,01 IC 95% -0,22 a 0,2) e para noite (diferença das médias 0,1 IC 95% -0,12 a 0,32), na necessidade de salbutamol inalatório (diferença das médias 0,93 IC 95% 0,65 a 1,32) e na admissão hospitalar houve uma tendência em maior hospitalização no grupo prednisolona que controles (12% versus 3%, p=0,06). Além disso, não foi observado um efeito diferente na estratificação por nível de eosinofilia, que segundo o autor pode ser devido a subdivisão que tornou os grupos menores, não evidenciando o efeito.

Jartti et al²⁰ estudaram o efeito da prednisolona para o tratamento de sibilância desencadeada por vírus, principalmente enterovírus e rinovírus. Foram selecionadas crianças com 2 ou mais episódios de sibilos, neste estudo o foco era em sibilantes recorrentes, e excluídas as que usaram previamente CO por 4 semanas e com outras doenças crônicas.

Tabela 2- - Estudos sobre eficácia de CO para tratamento de sibilância

Autor / Ano Objetivo	Tipo de Estudo	Participantes	Medidas Principal	Medicação Início Tempo de Tto	Resultados
Csonka P 2003 Eficácia da prednisolona oral em doença respiratória causada por vírus.	Randomizado, Duplo-cego, Grupo controle	230 crianças 113 Prednisolona 117 Placebo Idade: 6 a 35 meses Sintomas Respiratórios Rinorréia ou Temperatura > 37,5	Sintomas respiratórios graves com necessidade de medicação adicional.	Prednisolona oral: 2mg/kg/dia 3 dias	POSITIVO Prednisolona oral efetivamente reduziu a necessidade de medicação adicional
Abraham Oommen 2003 Eficácia da prednisolona oral para sibilância viral em pré-escolares	Randomizado, Duplo-cego, Grupo controle	120 crianças Idade: 1 a 5 anos Estratificadas por nível de eosinofilia sérica	Escore de sintomas	Prednisolona oral: 20 mg 5 dias	SEM EFEITO Sem efeito no escore de sintomas, na necessidade de salbutamol inalatório ou na necessidade de admissão hospitalar
Jartti T, 2007 Eficácia da prednisolona oral para sibilância viral (enterovírus, rinovírus)	Randomizado, duplo-cego, Grupo controle	59 crianças 23 Prednisolona 36 Placebo hospitalizadas Idade: 5 meses a 6 anos, média de 2.6 anos	Medida principal: Tempo até a alta Escore de sintomas	Prednisolona oral: 2mg/kg/dia 3 dias	PARCIAL Não houve resposta nas medidas para o grupo Para subgrupos Prednisolona ↓ tempo até a alta no grupo enterovírus, rinovírus. ↓ tosse e dispnéia no grupo rinovírus
Panickar 2009 Eficácia prednisolona oral para sibilância viral	Randomizado, duplo-cego, Grupo controle	687 crianças 343 Prednisolona 344 Placebo Idade: 10 a 60 meses	Medida principal: duração da hospitalização	Prednisolona oral 10 mg < 24 m. 20 mg > 24 m. 5 dias	SEM EFEITO Não houve diferença na duração da hospitalização e nas medidas secundárias

Durante a internação as crianças também utilizaram salbutamol e antibióticos ou epinefrina se necessário. O escore de sintomas foi avaliado no hospital pelos autores e em casa pelos pais. Além da medida principal foram analisados: saturação de oxigênio, óxido nítrico exalado, tosse e sibilância duas semanas após alta, eosinofilia sanguínea, resistência vias aéreas (impulse oscillometry) e readmissões por sibilância por 2 meses. Os resultados mostraram que foi detectado enterovírus em 36%, rinovírus em 34% e vírus sincicial respiratório em 17% das crianças estudadas e que 44% eram asmáticas. Os participantes do grupo prednisolona eram mais jovens que o placebo ($p=0,02$). Na análise univariada a diferença entre a duração da internação no grupo prednisolona e placebo não foi significativa ($p=0,71$), porém uma diferença significativa foi observada no subgrupo enterovírus ($p=0,002$) e rinovírus ($p=0,05$). A análise multivariada demonstrou diminuição significativa nos sintomas tosse e dispnéia somente para o grupo rinovírus ($p=0,03$). Para esses autores a prednisolona reduziu a gravidade e duração da doença.

Panickar e cols¹⁶ avaliaram o papel do corticóide oral para o tratamento de sibilância aguda induzida por vírus. A presença de infecção viral de vias aéreas superiores foi determinada clinicamente pelo médico do hospital. A criança era elegível após uso de albuterol e logo após ser envolvido no estudo, era calculado o escore de avaliação das medidas respiratórias em pré-escolares basal que foi usado como medida secundária, além desse escore também foram analisados doses de albuterol durante hospitalização, após alta, escore de sintomas pelos pais, doses de albuterol e readmissões pelo período de 1 mês. Este grupo foi subdividido entre as crianças que apresentavam risco de desenvolver asma (mais de 4 episódios de sibilância e índice de Castro-Rodrigues). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à duração da internação (diferenças das médias 0,90, IC 95% 0,77 – 1,05, $p=0,18$). As medidas secundárias também não apresentaram diferença significativa. No subgrupo com risco de desenvolver asma 58 utilizaram placebo e 66 prednisolona, também não foram observadas diferenças significativas nas medidas analisadas. Deste modo, não se encontraram evidências de que um curso curto de corticóide oral significativamente reduz a duração da hospitalização ou os marcadores de gravidade dos sintomas avaliados pelos médicos ou pais. Os autores chamam a atenção que seus resultados sugerem que prednisolona oral não deve ser utilizada rotineiramente em

crianças pré-escolares que compareçam ao hospital com sibilância aguda leve para moderada causada por vírus

Efeitos colaterais e adversos

Os efeitos colaterais sistêmicos dos CI dependem da potência do corticosteróide, tipo de dispositivo inalatório, da idade do paciente, do tempo de tratamento e da dose utilizada¹. Habitualmente são observados com utilização de doses altas, por tempo prolongado e são eles: perda de massa óssea, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e déficit de crescimento, sem alteração da maturação da cartilagem de crescimento⁶. A ocorrência de supressão do crescimento é um fato ainda controverso, pois tanto a asma não controlada⁹ quanto o uso dos corticóides inalados podem afetar o crescimento^{9,21}. Estudos têm observado uma alteração no crescimento com tratamentos a curto prazo (2 semanas), outros que utilizaram períodos mais longos (24 semanas) também demonstraram uma significativa redução na velocidade do crescimento comparado com placebo. Mas a maioria dos estudos demonstram que ao final do tratamento essa diferença não é significativa^{8,11,22}. Candidíase oral, disfonia e tosse crônica por irritação das vias aéreas superiores podem ser observadas com qualquer dose e são reduzidas se a recomendação de higiene oral após o uso for seguida⁶.

Bisgaard e cols¹⁰ avaliaram a estatura e densidade óssea aos 3 anos de idade, no final do estudo. Ambas variáveis não foram afetadas pelo tratamento. Os achados de Guilbert e cols¹¹ demonstraram que a média de crescimento das crianças que receberam fluticasona foi menor que do grupo controle (19,2 cm versus 19,9 cm; $p=0,008$), essa diferença surgiu nos primeiros doze meses de tratamento e depois não se manteve, pelo contrário foi reduzindo progressivamente, embora ainda se mantivesse estatisticamente significativa ao final do estudo. Murray e cols⁸ observaram uma redução transitória na velocidade do crescimento nas crianças que receberam o tratamento e este efeito foi mais evidente no período de 6 a 12 meses e gradualmente melhorou com o tempo. Outra observação importante desse estudo foi o efeito dose-resposta, pois as crianças que não controlaram os sintomas e receberam fluticasona “open-label” (total de 400 µg/dia) apresentaram

significativamente menor velocidade de crescimento comparado com placebo ou com aquelas que receberam um total de 200 µg/dia.

Carlsen e cols¹² dosaram cortisol e creatinina urinários que se apresentaram levemente diminuídos (20%) nos pacientes que usaram fluticasona inalatória após 12 semanas de tratamento (Fluticasona/Placebo ratio: 0,79; IC 95% 0,63 – 0,99; p=0,039), porém neste estudo os efeitos adversos não foram atribuídos a supressão do cortisol e a incidência de efeitos adversos foi similar nos 2 grupos. Berger e cols²³ também não observaram efeito supressivo da função adrenal em crianças de 6 a 12 meses. Além disso, relataram que a utilização de corticóide inalatório (budesonida) na dose de 0,5 ou 1,0 mg por dia, por um período de 12 semanas foi relativamente segura e bem tolerada.

Hofhuis e cols¹³ mostraram um significante aumento na altura no grupo fluticasona 200 µg/dia e placebo após 3 meses de tratamento, não havendo diferença entre eles. Os eventos adversos não diferiram entre os 2 grupos. 3 crianças experimentaram efeitos adversos sérios, atraso psicomotor (fluticasona), convulsão febril (1 fluticasona e 1 placebo), porém nenhum deles foi correlacionado com a medicação do estudo.

Blom e cols¹⁵ em uma revisão sistemática observaram que dos 5 estudos selecionados, 3 avaliaram efeitos adversos de corticóide inalatório e nenhum foi reportado.

Os principais efeitos adversos dos corticóides orais surgem após o uso prolongado e/ou doses elevadas, destacando-se: alterações no metabolismo da glicose, retenção de líquidos, osteoporose, ganho de peso, fâcies arredondada, hipertensão arterial e necrose asséptica da cabeça do fêmur⁶. No estudo de Csonka e cols¹⁹ 15 crianças descontinuaram o tratamento devido a percepção de efeitos colaterais (4 no placebo e 11 no tratamento). As reações reportadas foram leves e resolveram sem intervenção especial. Elas incluíram vômitos (4 versus 9), diarreia (6 versus 6), rash (0 versus 2) e agitação (2 versus 3) no grupo placebo e prednisolona, respectivamente. Jartti e cols²⁰ relataram que o tratamento com prednisolona oral por 3 dias foi bem tolerado e nenhum efeito adverso clinicamente significativo ocorreu durante o estudo.

Sintomas

Os achados de Bisgaard e cols¹⁰ não demonstraram efeitos benéficos do tratamento intermitente nos primeiros 3 anos de vida. Efeitos positivos por um período do tratamento foram encontrados por Hofhuis e cols¹³ após 6 semanas (metade do estudo). Todavia, no final de 3 meses de tratamento não houve diferença entre os grupos. Murray e cols⁸ observaram uma melhora nos sintomas somente no terceiro mês do estudo. Esses resultados contrariam os de Guilbert e cols¹¹ e Carlsen e cols¹² que demonstraram uma redução significativa dos sintomas durante o período de tratamento. Nestes 2 estudos, os critérios de inclusão e exclusão garantiram que somente crianças com risco para desenvolvimento de asma fossem randomizadas, minimizando a chance desses sintomas serem induzidos por vírus. Isso pode ter colaborado para os achados positivos nesses dois estudos. Carlsen¹² observou que o efeito do tratamento pareceu maior em pacientes com história de asma na família. É importante ressaltar que no estudo de Bisgaard¹⁰ apesar das crianças apresentarem risco para asma foi observado presença de vírus em 63% dos episódios o que pode ter colaborado para o resultado negativo, porém o autor relata que a resposta ao tratamento foi independente da presença ou ausência de virose respiratória ou dermatite atópica. Além disso, o caráter intermitente, o curto período da medicação e o início do tratamento após 3 dias de sintomas, podem não ter sido suficientes para controlar os sintomas.

Função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada nos estudos de Bisgaard e cols¹⁰, Hofhuis e cols¹³, Guilbert e cols¹¹, Murray e cols⁸ nenhum deles conseguiu identificar alterações significativas entre o tratamento com placebo ou corticóide na função pulmonar através das medidas analisadas

História natural da asma

Com relação a modificação da história natural da asma não está claro quando o tratamento precoce com antiinflamatórios é capaz de alterar o quadro. Se a sibilância recorrente for devido a infecção viral é improvável que persista pela infância e carrega o provável risco de

excesso de tratamento. Em contrapartida, início precoce da asma é freqüentemente indistinguível de sibilância transitória e em casos graves carrega o risco de efeito deletério na função pulmonar das crianças e na qualidade de vida²⁴. Todavia, os estudos que avaliaram o uso de corticóide inalatório para prevenção secundária de asma, Guilbert e cols¹¹, Bisgaard e cols¹⁰, Murray e cols⁸, não demonstraram efeitos benéficos. Nestes 3 estudos as crianças selecionadas apresentavam alto risco para desenvolver asma e usaram tratamento por tempo prolongado. Segundo Murray⁸ os resultados a longo prazo desses 3 estudos com relação a prevenção da asma foram idênticos, apesar da diferença entre a população estudada e as estratégias de tratamento e isso permite razoavelmente fazer definições conclusivas.

Conclusão

A metodologia utilizada nos estudos foi muito diversificada e com isso comparar os resultados se torna difícil. Existem diferenças nos critérios de seleção das crianças, nas estratégias de tratamento, na coleta dos dados e nos desfechos considerados.

Embora estudos em crianças mais velhas (escolares) tenham demonstrado a eficácia dos corticóides inalatórios até mesmo em asma leve persistente, a evidência de sua eficácia em lactentes e crianças mais novas (pré-escolares) é conflitante. Apesar de alguns estudos demonstrarem um melhor controle dos sintomas com o uso de corticoterapia inalatória por períodos maiores, esse efeito parece não se manter após a suspensão do medicamento. Além disso, não foi observado um efeito positivo na progressão da doença ou melhora na função pulmonar, mesmo em crianças com alto risco para desenvolvimento de asma no futuro.

Os achados para o uso de corticóides orais para tratamento de sibilância desencadeada por vírus também demonstraram resultados controversos, alguns estudos observaram menor necessidade de medicação adicional e duração de sintomas, menos dias de hospitalização com o uso de CO e outros não observaram tais efeitos.

Os estudos analisados não observaram efeitos colaterais clinicamente importantes ou eventos adversos maiores no grupo tratamento do que nos controles. Assim, é necessária

uma avaliação criteriosa para a recomendação de corticoterapia em lactentes e pré-escolares no tratamento de sibilância.

Os resultados indicam que para pesquisas futuras é necessário uma clara definição e padronização das medidas e variáveis analisadas, estudos controlados e randomizados multicêntricos para comparação de resultados e melhor elucidação da questão.

Referências

1. Fontes MJF, Fonseca MTM, Camargos PAM, Affonso AGA, Calazans GMC. Asma em menores de cinco anos: dificuldades no diagnóstico e prescrição da corticoterapia inalatória. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(3): 244-53.
2. Teper AM, Kofman CD. Treatment with inhaled corticosteroids improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6:152-4.
3. Bush A. Practice Imperfect - Treatment for Wheezing in Preschoolers. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):409-10.
4. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin N Am*. 2003; 50:631-54.
5. Martinez FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995; 332(3):133-38.
6. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(Supl 7):S 447-74.
7. Global Initiative for Asthma (GINA) Updated 2007. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 01/07/08.
8. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Costovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in Wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised. Controlled study. *Lancet*. 2006; 368:754-62.
9. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: A double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatrica*. 2005; 94:866-71.
10. Bisgaard H, Sci DM, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 1998-2005.
11. Guilbert et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 1985-97.
12. Carlsen KCL, Stick S, Kamin W, Cirule L, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respiratory Medicine*. 2005; 99: 1393-1402.
13. Hofhuis W et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:328-33.
14. Ducharme FM. Preemptive Use of High-Dose Fluticasone for Virus-Induced Wheezing in Young Children. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):339-53.
15. Blom D, Ermes M, Bont L, Aalderen WMC, Woensel JBM. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Review*. In: *The Cochrane Library*, issue 3, 2007. Oxford
16. Panickar J et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):329-38.
17. Epub. Def 2007 08 - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. ISBN: 8575730541
18. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children age 1-5 years: randomised trial. *Lancet*. 2003; 362:1433-38.

19. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Verikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2003; 143:725-30.
20. Jartti T et al. Efficacy of prednisolone in children hospitalized for recurrent wheezing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18:326-34.
21. De Moura JAR, Camargos PAM, De Blic J. Tratamento profilático da asma. *J Pediat.* 2002; 78 (Supl.2): S141-50.
22. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics.* 2004; 113:e87-94.
23. Berger et al. Safety of budesonide inhalation suspension in infants aged six to twelve months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze. *J Pediatric.* 2005; 146:91-5.
24. Blic J, Scheinmann P. Early use of inhaled corticosteroids in infancy. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2000; 1 (4):368-71.

Artigo 2 - O uso de corticóides para tratamento de sibilância no primeiro ano de vida: um estudo epidemiológico.

Resumo

Objetivo: avaliar as taxas de uso de corticóides em lactentes sibilantes referente ao primeiro ano de vida e correlacionar com os fatores predisponentes associados a esse uso nessa população.

Método: trata-se de um estudo de corte transversal, realizado entre outubro e dezembro de 2006, através da aplicação de um questionário aos pais ou responsáveis de crianças entre 12 e 15 meses, referente ao primeiro ano de vida. Utilizou-se um questionário padronizado que foi previamente validado para a população brasileira. A análise estatística foi realizada através do software SPSS 13.0, uma análise descritiva foi usada para traçar o perfil da amostra. Para avaliar as associações significativas foi utilizada análise univariada através do teste qui-quadrado, os valores de p menores 0,05 foram considerados significativos com um intervalo de confiança de 95%. Também foi usado um modelo múltiplo através de regressão logística múltipla.

Resultados: foram avaliadas 1261 crianças, a média de idade do primeiro episódio de sibilo foi 5,11 meses \pm 2,89. Apresentaram sibilância no primeiro ano de vida 656 crianças (52%), destas 249 (48,7%) usaram corticóide oral e 296 (51,3%) usaram corticóide inalatório. Em sibilância recorrente o uso de corticóide oral foi 63,5% e inalatório de 64,3%.

Conclusão: uma taxa elevada de corticóides por via oral e inalatória tem sido usada em lactentes sibilantes no primeiro ano de vida, tendo em vista que 80% dessas crianças não se tornarão crianças asmáticas futuramente e que os resultados dos estudos que avaliaram a eficácia desses medicamentos nesse grupo ainda são controversos.

Palavras-chave: lactentes, sibilância, asma, corticóides

The corticosteroid use in wheezing treatment in the first year of life : a epidemiological study.

Abstract

Objective: evaluate the corticosteroids use rates over infant wheezers in the first year of life and compare with predisposing factors of this use in the population related issues.

Method: cross section study, conducted between October and December of 2006, comprising infants aged 12 to 15 months, whose parents or responsible guardians answered to a questionnaire about the first year of life. The instrument was previously validated for Brazilian people. The statistical analysis was made through SPSS 13.0 software, a descriptive analysis was used to trace the sample profile. To evaluate the significant associations, a univariate analysis was used through qui-square test. The p values smaller than 0,05 were considered significant with an interval of 95% confidence. A multiple model was also used through multiple logistical regressions.

Results: 1261 children were evaluated. The average first episode wheezing age was 5,11 months \pm 2,89. 656 children had wheezing episodes in the first year of life (52%), 249 of those (48,7%) have used oral corticosteroid and 296 (51,3%) have used inhaled corticosteroids. In recurrent wheezing the oral corticosteroid was 63,5% and inhaled corticosteroid 64,3%.

Conclusion: A high corticosteroids rate by oral or inhaled way has been used in infant wheezers in the first year of life, considering that 80% of those children will not become asthmatic children in latter life and that the studies results that evaluated the efficacy of these drugs in that group are still controversial.

Keys words: lactents, asthma, wheezing, corticosteroids, corticoids.

Introdução

Sibilância é associada à obstrução de vias aéreas intratorácicas e pode ser determinada por mecanismos fisiopatológicos diversos¹, tais como edema da mucosa, presença de secreção, compressão ou broncoespasmo. Principalmente nos lactentes, o diagnóstico diferencial é amplo, mas a maioria dos lactentes sibilantes apresenta um quadro transitório associado a viroses respiratórias^{2,3,4,5}.

Sibilos são uma manifestação comum do trato respiratório inferior de lactentes⁷. Recente estudo realizado na cidade de Belo Horizonte demonstrou uma prevalência de sibilância no primeiro ano de vida de 52%, sendo referida uma ampla variação na literatura mundial entre 2,8% a 80,3%^{8,9}. Aproximadamente 30% das crianças de 0 a 3 anos apresentarão sibilância recorrente, que é definida por mais de 3 episódios de sibilância durante o primeiro ano de vida¹⁰. Porém, de acordo com alguns autores cerca de 60-80% dos lactentes sibilantes não continuarão a apresentar crises de obstrução brônquica na infância e adolescência^{5,11,12}.

A efetividade do uso de corticóides, sistêmico e tópico, na asma é ponto consensual na literatura. Sua utilização proporciona uma rápida redução dos sintomas, promove melhora significativa da inflamação e da função pulmonar em dias ou semanas e a modificação da hiperresponsividade ao longo de vários meses^{11,13,14}. A corticoterapia para tratamento e controle de sintomas asmáticos tem se revelado como a medicação que proporciona melhor controle da asma^{11,14,15}. Esta terapêutica é ponto de destaque entre os consensos que visam o manejo da doença e está associada ao declínio da mortalidade e das hospitalizações por asma^{11,14,16}. Entretanto, seu papel em condições transitórias como a sibilância associada a vírus é controverso.

Não existe até o momento um recurso diagnóstico suficientemente acurado para diferenciar entre os lactentes sibilantes, aqueles que são asmáticos dos sibilantes transitórios^{3,14}, sendo o quadro clínico muito semelhante. Buscando-se reconhecer precocemente a asma no lactente, alguns estudos de coorte identificaram fatores de risco para asma, sendo a maioria relacionado à história pessoal e familiar de atopia^{6,17}.

Há dificuldades em identificar os pacientes que seriam beneficiados com o tratamento, mas a corticoterapia tem sido utilizada amplamente em lactentes sibilantes visando o controle dos sintomas e a melhora do quadro respiratório^{7,10}. A maioria dos estudos que investigaram a eficácia da corticoterapia oral e inalatória em lactentes e pré-escolares com sibilância recorrente falharam em demonstrar algum benefício da corticoterapia, especialmente no que se refere ao impacto na história natural^{5,10,18-22}.

São escassos os trabalhos que investigaram a frequência do uso de corticóide na população de lactentes sibilantes. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivos principais analisar: 1) a prevalência do uso de corticóides por via oral e inalatória para o tratamento de sibilância em lactentes no primeiro ano de vida e 2) os fatores associados a este uso.

Pacientes e Métodos

Este estudo foi realizado como parte do projeto *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes*²³ (EISL). Trata-se de um estudo multicêntrico, internacional, transversal, desenhado para avaliar a prevalência, gravidade e fatores associados a sibilância em lactentes, da América Latina e da Península Ibérica, durante o primeiro ano de vida. Assim como o Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)²⁴, utiliza definições de caso e metodologia padronizada, que maximizam o valor de comparações entre os centros de diferentes países e facilitam a colaboração internacional em pesquisas epidemiológicas. Os centros incluídos no EISL foram aqueles que participaram das fases 1 e 3 do ISAAC.

População e Seleção da Amostra

No protocolo do EISL, foi definido como critério de participação a inclusão de no mínimo 1000 lactentes entre 12 e 15 meses. A faixa etária foi escolhida considerando que o objetivo do estudo focalizava acontecimentos referentes ao primeiro ano de vida, evitando-se dessa forma viés de memória. A amostra foi selecionada através das 131 unidades básicas de saúde (UBSs) divididas em nove regionais no município de Belo Horizonte. Foram contempladas 47 UBSs que haviam aplicado pelo menos 400 doses da vacina

tríplice viral no ano de 2005 e posteriormente 300, 200, 100 doses até completar a amostra. A partir da análise do espelho vacinal foi possível identificar e buscar estas crianças.

Foi determinado como critério de exclusão a existência de enfermidades crônicas em outros sistemas e com repercussão respiratória (neuropatias, miopatias, cardiopatias, patologias genéticas, dentre outras) que poderiam interferir na interpretação dos resultados.

Instrumento de pesquisa

O EISL teve como instrumento para obtenção de dados o preenchimento de um questionário (Anexo 1), contendo 45 perguntas sobre manifestações do sistema respiratório, aspectos relativos à sibilância, uso de medicações, diagnóstico médico, além de características familiares, ambientais e demográficas relativas aos 12 primeiros meses de vida do lactente²³.

Neste estudo sibilância recorrente foi definida como maior ou igual a três episódios de sibilância no primeiro ano de vida²³. A pergunta utilizada no questionário para averiguar sibilância foi: “quantos episódios de chiado no peito (bronquite ou sibilância) seu bebê teve no primeiro ano de vida?” Além disso, foram usados os termos “bronquite” e “chiado no peito” pelo fato da palavra sibilância ser pouco conhecida. O uso de corticóide foi caracterizado pelas perguntas: “seu bebê recebeu tratamento com corticóides (cortisonas) inalados (bombinhas)? Por exemplo Symbicort, Flixotide, Seretide, Clenil, Beclosol, Budesonida, Busonid, Pumicort, Beclometasona, Fluticasona etc)?” e “seu bebê recebeu tratamento com corticóides orais (Predsim, Prelone, Decadron)?”.

Dois estudos validaram o questionário EISL para a população brasileira^{25,26} e demonstraram alta sensibilidade (86% e 82,8%), alta especificidade (91,8% e 85%), alto valor preditivo positivo (76,8% e 81,5%) e alto valor preditivo negativo (95,4% e 86%) quando comparado com a presença de sibilância ao exame físico em lactentes levados a serviços de emergência.

Coleta de dados

O estudo foi realizado no período de outubro a dezembro de 2006. A equipe de coleta foi composta por pneumologistas pediátricos do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, acadêmicos do curso de medicina da Faculdade de Medicina da UFMG e agentes comunitários de saúde dos Centros de Saúde. Foi realizado um treinamento com os entrevistadores na FM/UFMG e nas UBSs. O questionário foi preenchido pelos acadêmicos e agentes comunitários de saúde, através de visita domiciliar, e respondido pelos pais ou responsáveis pelos lactentes. As instruções constavam de: explicação sobre o estudo e sua importância aos pais ou responsáveis, solicitação de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2). Com relação ao questionário não era permitido esclarecimentos sobre as questões avaliadas. Foram aceitos respondedores que não fossem os pais, desde que estes fossem responsáveis pela criança e maiores de 18 anos. O tempo gasto para aplicação do questionário foi de aproximadamente 15 minutos.

Análise Estatística

A prevalência do uso de corticóide oral (CO) foi estimada na amostra total e no grupo de sibilantes. A prevalência do uso de corticóide inalatório (CI) e os fatores associados ao uso de CO e CI foram analisados apenas dentro do grupo de sibilantes. Para o cálculo da adequação do tamanho amostral utilizou-se um estudo realizado previamente em Curitiba²⁷, que encontrou uma prevalência de 45,4% de sibilância nos lactentes e destes, 18,5% usaram corticóide inalatório e 24,3%, oral. Para se estimar a prevalência da corticoterapia com um nível de significância de 5%, uma margem de erro de 6 pontos percentuais e poder estatístico de 85%, seria necessário uma população de 621 crianças sibilantes.

Foram consideradas como medidas principais (desfecho)²⁸ o uso de corticóide oral e o uso de corticóide inalatório. As 26 variáveis intervenientes (variáveis preditoras)²⁸ consideradas na análise estão descritas na tabela 1. Para melhor compreensão dos resultados, foram divididas em 5 categorias: variáveis sociodemográficas, variáveis relacionadas à gravidade, variáveis relacionadas ao ambiente, variáveis associadas ao risco de atopia, variáveis relacionadas a infecções de vias aéreas.

Em um primeiro momento realizou-se a análise da consistência do banco de dados para prevenir erros futuros. A análise exploratória objetivou a caracterização da amostra do grupo de pacientes que sibilaram, sendo para isso utilizadas medidas descritivas (média e desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas e distribuições de frequências para as variáveis qualitativas.

A análise da associação entre as variáveis independentes e as variáveis respostas (uso de corticóide inalatório e oral) foi avaliada pelo cálculo do odds ratio, com um intervalo de confiança de 95% e pelos testes do qui-quadrado de Pearson, de tendência para associação linear e exato de Fischer. Algumas variáveis foram dicotomizadas: despertares noturnos, peso ao nascimento, primeiro episódio de chiado, idade que entrou na creche, quantos episódios de resfriados, idade que resfriou a primeira vez, número de irmãos, pessoas que vivem na casa e número de episódios de chiado.

Em uma segunda etapa os fatores associados às variáveis respostas foram avaliados pelo ajuste de modelos de regressão logística. A modelagem iniciou com todas variáveis que apresentaram p menor ou igual 0,10 na análise univariada. O modelo inicial conteve as variáveis demonstradas na tabela 5 para CO e na tabela 6 para CI. O nível de significância final foi de $p < 0,05$.

Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), pela Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (Anexos 3-7). Os pais ou responsáveis pelas crianças assinaram o termo de consentimento antes de responderem ao questionário.

Resultados

Sibilância no primeiro ano de vida esteve presente em 656 (52%) e dentre esses 357 (54,6%) apresentaram sibilância recorrente. No grupo estudado, 316 (48,2%) eram brancos e 312 (47,6%) eram negros, a média de idade do primeiro episódio de chiado foi 5,11 meses \pm 2,89. A tabela 1 demonstra as características das crianças sibilantes.

Tabela 1 Características dos lactentes sibilantes (n=656)

Características	n	(%)
I- Variáveis sociodemográficas		
Mãe com trabalho remunerado	275	(42)
Sexo Masculino	348	(53)
II- Variáveis relacionadas à gravidade		
Sibilância recorrente (≥ 3 episódios)	357	(54,6)
Despertar noturno (> 1 vez por mês)	443	(67,6)
Visita à emergência	462	(71)
Dificuldade intensa para respirar	326	(49,9)
Hospitalização por bronquite	181	(27,8)
Diagnóstico médico de asma	170	(26)
Episódio de pneumonia	118	(18)
Hospitalização por pneumonia	77	(11,8)
Primeiro episódio de chiado (até 6 meses)	473	(73,3)
III- Variáveis relacionadas ao ambiente		
Fumo dentro de casa	272	(41,5)
Responsável fumante	129	(19,7)
Fumo durante gravidez	107	(16,4)
Mofa	309	(47,3)
Tinha animal de estimação	311	(47,8)
Tem animal estimação	308	(47)
IV- Variáveis associadas a risco de atopia		
Familiares com dermatite alérgica	208	(32,2)
Familiares com asma	383	(59)
Familiares com rinite alérgica	457	(71)
Bebê com alergia de pele	451	(69)
V- Variáveis relacionadas a infecções de vias aéreas		
Número de + de resfriados ≥ 4	378	(60,1)
Primeiro episódio de resfriado (até 4 meses)	392	(61,7)
Número de irmãos ≥ 2	216	(33,5)
Número de pessoas que vivem na casa ≥ 5	287	(44,8)
Bebê foi a creche	99	(15,2)

Na amostra total, 304 (24,3%) crianças utilizaram corticóide oral. No grupo de sibilantes, a prevalência do uso de CO foi 48,7% (n=249) e CI em 51,3% (n=296). Nos sibilantes

recorrentes, a prevalência do uso de CO foi 63,5% e de CI, 64,3%. Esses resultados estão demonstrados detalhadamente nas tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2. Prevalência de uso de corticóide oral na amostra total

		Frequência	%	% Válida
Dados Válidos	Sim	304	24,1	24,3
	Não	729	57,8	58,2
	Não Sei	219	17,4	17,5
	Total	1252	99,3	100,0
Missing	System	9	,7	
Total		1261	100,0	

Tabela 3. Prevalência de uso de corticóide inalatório entre os lactentes sibilantes

		Frequência	%	% válida	IC 95%
Dados válidos	Sim	296	45,1	51,3	47,1- 55,4%
	Não	281	42,8	48,7	
	Total	577	88,0	100,0	
Missing	Não sei	77	11,7		
	System	2	,3		
	Total	79	12,0		
		296 / 656	45,1		41,3- 49,0%
Total		656	100,0		

Tabela 4. Prevalência de uso de corticóide oral entre os lactentes sibilantes

		Frequência	%	% válida	IC 95%
Dados válidos	Sim	249	38,0	48,7	44,3- 53,1
	Não	262	39,9	51,3	
	Total	511	77,9	100,0	
Missing	Não Sei	141	21,5		
	System	4	,6		
	Total	145	22,1		
		249 / 656	38,0		34,2- 41,8
Total		656	100,0		

O resultado da análise univariada quanto aos fatores associados ao uso de CO, cujo valor p foi $< 0,10$ são mostrados na tabela 5. As demais variáveis analisadas não foram estatisticamente significativas.

O resultado da análise univariada quanto aos fatores associados ao uso de CI, cujo valor p foi $< 0,10$, são mostrados na tabela 6. As demais variáveis analisadas não foram estatisticamente significativas.

As tabelas abaixo apresentam os resultados da análise de regressão logística. As variáveis que apresentaram um valor $p < 0,05$ nesta análise para uso de CO são demonstrados na tabela 7 e para uso de CI na tabela 8.

Tabela 5- Análise univariada para corticóide oral e variáveis significativas

	Corticóide Oral				OR/ IC	Valor p
	SIM	%	NÃO	%		
Sexo						
Masculino	143	57,4	123	46,9	1,52	0,02
Feminino	106	42,6	139	53,1	1,07 – 2,16	
Sibilância recorrente						
Menos de 3	91	36,5	150	57,7	0,42	P<0,001
Mais de 3	158	63,5	110	42,3	0,29 – 0,60	
Despertar noturno						
Nunca ou Menos de 1 vez/mês	62	24,9	112	42,7	0,44	P<0,001
Mais vezes	187	75,1	150	57,3	0,30 – 0,64	
Visita à emergência						
SIM	202	81,1	159	61,2	2,73	P<0,001
NÃO	47	18,9	101	38,8	1,82 – 4,08	
Dificuldade intensa para respirar						
SIM	150	60,2	100	38,3	2,43	P<0,001
NÃO	99	39,8	161	61,7	1,70 – 3,48	
Hospitalização por bronquite						
SIM	98	39,5	37	14,1	3,97	P<0,001
NÃO	150	60,5	225	85,9	2,58 – 6,11	
Diagnóstico médico de asma						
SIM	92	37,1	42	16	3,08	P<0,001
NÃO	156	62,9	220	84	2,03 – 4,69	
Episódio de pneumonia						
SIM	58	23,4	28	10,7	2,55	P<0,001
NÃO	190	76,6	234	89,3	1,56 – 4,16	
Hospitalização por pneumonia						
SIM	43	17,3	11	4,2	4,76	P<0,001
NÃO	205	82,7	250	95,8	2,39 – 9,48	
Familiares com asma						
SIM	157	63,6	144	55,6	1,39	0,07
NÃO	90	36,4	115	44,4	0,97 – 1,99	
Tinha animal estimação						
SIM	133	53,8	117	44,8	1,43	0,04
NÃO	114	46,2	144	55,2	1,01 – 2,03	
Número de resfriados						
Até 4	75	31,4	125	49,4	0,46	P<0,001
Mais de 4	164	68,6	128	50,6	0,32 – 0,67	

Tabela 6- Análise univariada para corticóide inalatório e variáveis significativas

	Corticóide Inalatório				OR/ IC	valor p
	SIM		NÃO			
Sibilância recorrente						
Menos de 3	105	35,7	157	55,9	0,43	P<0,001
Mais de 3	189	64,3	124	44,1	0,31 – 0,61	
Despertar noturno						
Nunca ou Menos de 1 vez/mês	73	24,7	111	39,5	0,50	P<0,001
Mais vezes	223	75,3	170	60,5	0,35 – 0,71	
Visita à emergência						
SIM	235	79,9	170	60,7	2,57	P<0,001
NÃO	59	20,1	110	39,3	0,77 – 3,74	
Dificuldade intensa para respirar						
SIM	185	62,7	105	37,5	2,80	P<0,001
NÃO	110	37,3	175	62,5	1,99 – 3,93	
Hospitalização por bronquite						
SIM	124	42,3	31	11	5,91	P<0,001
NÃO	169	57,7	250	89	3,81 – 9,18	
Diagnóstico médico de asma						
SIM	102	34,6	49	17,4	2,50	P<0,001
NÃO	193	65,4	232	82,6	1,69 – 3,69	
Episódio de pneumonia						
SIM	73	24,7	29	10,3	2,84	P<0,001
NÃO	223	75,3	252	89,7	1,78 – 4,53	
Hospitalização por pneumonia						
SIM	47	15,9	17	6,1	2,92	P<0,001
NÃO	249	84,1	263	93,9	1,63 – 5,22	
Primeiro episódio de chiado						
Até 6 meses	228	77,6	196	70,5	1,44	0,05
Após 6 meses	66	22,4	82	29,5	0,99 – 2,10	
Familiares com asma						
SIM	186	63,1	151	54,3	1,43	0,03
NÃO	109	36,9	127	45,7	1,02 – 2,00	
Bebê com alergia de pele						
SIM	191	65	201	71,5	0,73	0,09
NÃO	103	35	80	28,5	0,51 – 1,05	
Peso ao nascimento						
Até 2,5 kg	51	17,3	34	12,4	1,47	0,10
Acima de 2,5 kg	244	82,7	240	87,6	0,92 – 2,35	
Número de resfriados						
Até 4	100	35,3	126	46,2	0,63	0,009
Mais de 4	183	64,7	147	53,8	0,45 – 0,89	
Número de irmãos						
1 ou menos	181	61,8	197	71,6	0,64	0,01
2 ou mais	112	38,2	78	28,4	0,45 – 0,91	

Tabela 7- Análise multivariada para variáveis associadas ao uso de CO

	Valor p	OR	I.C 95,0%
Hospitalização por bronquite	0,001	2,39	1,46 - 3,90
Diagnóstico médico de asma	0,000	2,71	1,71 - 4,29
Hospitalização por pneumonia	0,023	2,48	1,13 - 5,45
Fumo durante gravidez	0,026	0,53	0,31 - 0,93
Tinham animal de estimação	0,051	1,47	1,00 - 2,18
Número de resfriados (< 4)	0,001	0,52	0,35 - 0,77

Tabela 8- Análise multivariada para variáveis associadas ao uso de CI

	Valor p	OR	I.C 95,0%
Sibilância intensa	0,000	2,18	1,50 - 3,18
Hospitalização por bronquite	0,000	5,12	3,22 - 8,14
Fumo dentro de casa	0,012	0,61	0,42 - 0,90
Bebê com alergia de pele	0,030	0,64	0,43 - 0,96
Número de irmãos (\leq 1)	0,016	0,61	0,41 - 0,91

Discussão

A prevalência da utilização de corticóides tanto por via oral (48,7%, IC 95% 44,3 – 53,1) quanto inalatória (51,3%, IC 95% 47,1 – 55,4) foi elevada no grupo de sibilantes estudado. Principalmente se considerarmos que em torno de 60 a 70% dos lactentes sibilantes não são asmáticos e que entre os asmáticos a maioria apresenta asma intermitente. Nossos valores são superiores aos relatados no estudo de Curitiba que utilizou o mesmo questionário²⁷ (EISL), para uso de CO (48,7% versus 24,3%) e para uso de CI (51,3% versus 18,5%).

Castro-Rodrigues e cols⁷ aplicaram um questionário aos pediatras (especialistas ou não) na Espanha que continha um caso clínico com o primeiro episódio de sibilância leve para moderada em um menino de 5 meses com história de atopia e história familiar de alergia. Os pediatras optaram pelo uso CO em 31,3% e a CI 27,6%. Apesar da dificuldade de comparação dos resultados deste estudo com o nosso, dada a diversidade metodológica, é interessante observar que neste caso temos uma criança com alto risco para desenvolvimento de asma no futuro e mesmo assim o uso de corticóides foi menor do que o encontrado no nosso estudo.

Os achados dos estudos que investigaram a eficácia do uso de corticóide, para o tratamento da sibilância nos primeiros anos de vida, ainda são controversos. Berger e cols²⁹ não observaram diferença significativa na redução dos sintomas respiratórios com uso de CI. Hofhuis e cols¹⁰ conduziram um estudo com uso de corticóide inalatório por um período de 3 meses e não observaram melhora na função pulmonar e na redução de sintomas respiratórios comparado com o grupo placebo. Bisgaard e cols¹⁸, Guilbert e cols¹⁹ e Murray e cols²⁰ hipotetizaram que a introdução precoce de corticoterapia inalatória intermitente, contínua por 24 meses ou um período de 9 meses a 5 anos, respectivamente, poderia alterar a história natural da doença e evitar a progressão de sibilância recorrente para sibilância persistente. Mas, em nenhum dos 3 estudos seus achados comprovaram tal efeito nos primeiros 5 anos de vida. Para corticoterapia oral em sibilância por episódios virais, os estudos de Csonka e cols³⁰, e Jartti e cols³¹ demonstraram efeitos positivos na redução da gravidade da doença, tempo de internação, duração dos sintomas. Oommen e cols⁵ e Panickar e cols²² não observaram efeitos positivos.

No presente estudo, todas as variáveis associadas à gravidade foram estatisticamente significativas tanto para o uso de CO como CI na análise univariada. Mantiveram-se significativas na análise multivariada diagnóstico de asma para uso de CO, dificuldade intensa para respirar para uso de CI e hospitalização por bronquite para CO e CI. Isso seria esperado, pois quadros mais graves aumentam a procura por serviços de saúde criando maior oportunidade de prescrição do medicamento. É possível que os quadros mais graves tenham maior chance de ser asma, e assim existe indicação da prova terapêutica na ausência de outro diagnóstico^{3,11}. Outra observação interessante é que a população de sibilantes desse estudo apresentou uma gravidade maior do que a do estudo de Curitiba²⁷, no que se refere a despertar noturno (67,3 versus 58,9%), dificuldade intensa para respirar (49,9 versus 46,2%), visitas à emergência (71 versus 57,6%), hospitalização por bronquite (27,8 versus 12,7%). Além disso, em Belo Horizonte, o diagnóstico de asma foi mais freqüente (26 versus 10,9%). É possível que a maior gravidade tenha resultado em maior prevalência do uso de CO e CI. A orientação do GINA sugere que deve ser considerada além da história de sibilância recorrente, a gravidade do quadro refletida em despertares noturnos por tosse ou chiado, sibilância com dificuldade para respirar, comparecimento aos serviços de emergência e hospitalização, diagnóstico de asma e pneumonia, para o tratamento do lactente sibilante.

A sibilância recorrente teve associação estatisticamente significativa na análise univariada com maior risco de uso de CO e CI, mas que não se manteve na multivariada, contrariando o que era esperado. Episódios recorrentes de sibilância podem estar associados ao risco de desenvolvimento de asma¹¹. Ly e cols³² no acompanhamento de uma coorte até os 7 anos concluíram que a ausência de sibilância recorrente precoce (definida como \geq a 2 relatos de sibilância nos primeiros 3 anos de vida) indica um baixo risco para asma na idade escolar entre crianças com história de pais asmáticos ou alergia. Entretanto, crianças com história de pais com asma ou alergia que tem sibilância recorrente precoce, em geral, e sibilância precoce frequente (definida como \geq a 2 relatos de sibilância por ano nos 3 primeiros anos de vida), em particular, têm um risco significativamente aumentado para asma e merecem um acompanhamento clínico.

O fator associado ao ambiente que apresentou associação significativa ao uso de CO foi presença de animal doméstico. Um ambiente desfavorável pode resultar em maior frequência e intensidade dos sintomas, aumentando a chance de uso de CO. A presença de animais domésticos em casa como fator de risco para o desenvolvimento de asma permanece controversa⁸. O tabagismo passivo apresentou associação significativa na análise multivariada para uso de CI e o tabagismo durante a gravidez associou-se ao uso de CO, porém ambos como fator de proteção ($OR < 1,0$), o oposto do que seria esperado.

Nenhuma das variáveis relacionadas à atopia esteve associada à maior chance de uso de CO. Quanto ao CI, na análise univariada a história familiar de asma foi associada significativamente ao maior uso, entretanto na multivariada, história pessoal de alergia de pele foi fator de proteção. Segundo os critérios de Castro-Rodriguez³³, o risco de asma pode ser estimado pela presença de um dos 2 critérios maiores (um dos pais com asma, diagnóstico de dermatite atópica) ou dois dos 3 critérios menores (diagnóstico médico de rinite alérgica, sibilância não associada a resfriado e eosinofilia $\geq 4\%$). Esperávamos encontrar uma associação entre essas variáveis, por representarem um maior risco de desenvolvimento de asma, e maior chance de uso de CO e CI. No estudo de Carlsen e cols³⁴ foi observado que o efeito do tratamento com fluticasona parece ser maior em

pacientes com história de asma na família, comparado com os sem asma e desta forma, pode ser um preditor de resposta ao tratamento com CI.

As infecções das vias aéreas constituem o principal fator desencadeante de crises de sibilância em lactentes asmáticos ou não. A maior frequência de resfriados esteve associada significativamente ao uso de CO nas análises uni e multivariada. O menor número de irmãos foi fator de proteção para o uso de CI também nas duas análises e pode representar uma menor chance de contato com viroses respiratórias.

O que se observa, sumariamente, em relação aos fatores associados ao uso de CO e CI é que alguns são coerentes com o que se esperaria pelo estado atual do conhecimento científico e outros são contraditórios. Isso pode ocorrer pela limitação do estudo de corte transversal que não nos permite inferir se os fatores associados ao uso de corticóide foram realmente determinantes deste uso. Pois, as variáveis preditoras e de desfecho são definidas apenas com base nas hipóteses de causa-efeito do investigador e não no delineamento do estudo²⁸. Por exemplo, não é possível inferir se a história pregressa de hospitalização foi efetivamente considerada na avaliação do médico que prescreveu o medicamento. Assim, como seria muito pouco provável que a presença de tabagismo e dermatite atópica sejam dados que o pediatra considere para não prescrever corticóide. Estudos longitudinais seriam mais apropriados para dizer quais têm sido os critérios utilizados para indicar ou não a corticoterapia em lactentes sibilantes. Mais estudos são necessários com dados equiparáveis para se debater sobre as taxas de corticóides utilizadas e suas implicações em lactentes sibilantes.

Conclusão

Uma taxa elevada de corticóides por via oral e inalatória tem sido usada em lactentes sibilantes no primeiro ano de vida, tendo em vista que 80% dessas crianças não se tornarão crianças asmáticas futuramente. Além disso, na luz dos atuais conhecimentos e na falta de dados metodologicamente comparáveis torna difícil uma utilização clara e segura desses medicamentos.

Estudos que definam quais são os lactentes que efetivamente se beneficiarão da corticoterapia são necessários. A avaliação dos efeitos colaterais e programas de educação continuada com discussão dos possíveis riscos da prática de prescrição ampla de corticóide são uma implicação imediata deste trabalho.

Referências

1. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin N Am*. 2003; 50:631-54.
2. Bush A. Practice Imperfect - Treatment for Wheezing in Preschoolers. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):409-10.
3. Everard ML. Pre-school wheeze: How do we treat and how do we monitor treatment?. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006; 7S:S112-14.
4. Munos-lobos F. Wheeze: the first episode. *Allergol Immunopathol*. 2005; 33:293-95.
5. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children age 1-5 years: randomised trial. *Lancet*. 2003; 362:1433-38.
6. Martinez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *Pediatrics*. 2002; 109(2):362-67.
7. Castro-Rodriguez JA, Montaner AE, Garde JG, Bernabé JJM, Belinchón JP, Garcia-Marcos L. *Allergol Immunopathol*. 2005; 33:317-25.
8. Fernandes SSC. Prevalência de sibilância em lactentes nas unidades básicas de saúde do município de Belo Horizonte-MG [dissertação]. Belo Horizonte: Mestrado em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
9. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol* 2005;33:257-63.
10. Hofhuis W et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:328-33.
11. Global Initiative for Asthma (GINA) Updated 2007. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 01/07/08.
12. Martinez FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-38.
13. Rizzo MCV, Solé D. Corticosteróides inalados no tratamento da alergia respiratória: segurança versus eficácia. *J Pediatr*. 2006; 82(5 Supl):S198-205.
14. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(Supl 7):S 447-74.
15. Suissa S, Ernest P. Inhaled corticosteroid: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:937-44.
16. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatric Pulmonology* 2002; 33: 208-20.
17. Fiochi A, Terracciano L, Martelli A, Guerriero F, Bernardo L. The natural history of childhood-onset asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27(3):178-85.
18. Bisgaard H, Sci DM, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 1998-2005.
19. Guilbert et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354(19): 1985-97.
20. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Costovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in Wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised. Controlled study. *Lancet*. 2006; 368:754-62.

21. Blom D, Ermes M, Bont L, Aalderen WMC, Woensel JBM. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Review*. In: The Cochrane Library, issue 3, 2007. Oxford
22. Panickar J et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med*. 2009; 360(4):329-38.
23. MALLOL, J.; GARCIA-MARQUEZ, L. Documento explicativo del EISL. On-line [periódico on-line] 2006. Disponível em URL: <http://www.respirar.org/eisl/index.htm>
24. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
25. Chong Neto HJ, Rosário N, Dela Bianca AC, Sole D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:86-7.
26. Dela Bianca ACC, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Wandalsen GF, Solé D. Estudo internacional de sibilâncias em lactentes (EISL): validação de questionário escrito para lactentes com até 36 meses de vida da cidade de São Paulo. *Rev bras alerg imunopatol* 2007; 30(6):232-9.
27. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalence of recurrent wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(4):357-62.
28. Newman TB. Delineando um estudo observacional: estudos transversais e de caso-controle. In Hulley SB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2ª ed. Tradução Michael Schmidt Duncan e Ana Rita Peres. Porto Alegre: Artmed; 2007. P.127-43.
29. Berger et al. Safety of budesonide inhalation suspension in infants aged six to twelve months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze. *J Pediatric*. 2005; 146:91-5.
30. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Verikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143:725-30.
31. Jartti T et al. Efficacy of prednisolone in children hospitalized for recurrent wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18:326-34.
32. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedón JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics*. 2006; 117(6):e1132-8.
33. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-6.
34. Carlsen KCL, Stick S, Kamin W, Cirule L, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respiratory Medicine*. 2005; 99: 1393-1402.

Considerações Finais

O presente estudo tem como mérito principal revelar em números uma realidade pressentida pelos profissionais que assistem lactentes e crianças: o uso excessivo de corticóides para o tratamento de sibilância na infância.

Excessivo porque não encontramos evidências científicas que suportem essa prática. No que se refere ao corticóide oral, apesar da segurança de curtos ciclos, a preocupação reside no efeito acumulativo de doses repetidas ao longo da vida em crianças pequenas, principalmente se considerarmos que o número de episódios de infecções virais nestas pode chegar a dez por ano.

Quanto aos corticóides inalatórios, a questão do gasto desnecessário com uma medicação em situações onde não se comprova um benefício real também deve ser considerada. Principalmente, no sistema público, este gasto pode repercutir em falta de recursos para outras medidas mais efetivas.

Apesar dos dados não poderem ser generalizados para a população de Belo Horizonte, podemos visualizar o que representa 25% da população de crianças até 1 ano com história de ter usado corticóide oral e inalatório: significam em torno de 8.000 crianças expostas a este risco. Sabemos que os efeitos colaterais das medicações ocorrem em função do tempo de uso e do número de pessoas que a utilizaram. A segurança relatada dos corticóides seria aplicável a este universo? É a pergunta que deixamos sem resposta.

A sibilância é um sintoma extremamente comum em crianças abaixo de 2 anos, em vários locais do mundo. Torna-se necessário saber como conduzir esse problema. E tão necessário quanto saber o que deve ser feito, é saber o que precisa deixar de ser feito, urgentemente.

ANEXOS

Anexo 1 - Questionário

Estudo Internacional sobre Prevalência de Sibilância Recorrente em Lactentes

Nº do Questionário: _____

Questionário sobre sintomas respiratórios durante o primeiro ano de vida

Prezada(o) Mamãe (Pai ou responsável): Por favor preencha (responda) o questionário abaixo sobre problemas respiratórios que o seu bebê teve no primeiro ano de vida (desde que nasceu até que tenha completado um ano de vida). Pedimos encarecidamente que NÃO deixe quadradinhos em branco.

Pessoa que irá preencher os dados: Mãe Pai Outro: _____

Nome da criança: _____

Idade: _____ meses Sexo: Fem. Masc.

Endereço: _____

Data de hoje: _____ Telefone para contato: _____

Data de nascimento: _____ / _____ / _____ (dia/mês/ano – Exemplo: 15/11/03)

Peso ao nascer: _____ Kg _____ gramas (Exemplo: 2 kg 400 gramas)

Quanto pesa agora: _____ Kg _____ gramas

Quanto mediu ao nascer: _____ cm Quanto mede agora: _____ cm

Em que país seu bebê nasceu? _____

Por favor coloque um X no quadradinho que corresponda à sua resposta correta.

1. Seu bebê teve chiado no peito, bronquite ou sibilâncias nos seus primeiros 12 meses de vida?

SIM NÃO*

*Se você respondeu NÃO por favor vá à pergunta de número 12

2. Quantos episódios de chiado no peito (bronquite ou sibilâncias) ele teve no primeiro ano de vida?

Nenhum Menos de 3 episódios 3 a 6 episódios Mais de 6 episódios

3. Com que idade seu bebê teve o primeiro episódio de chiado no peito (primeira bronquite)?

Aos _____ meses

Estudo Internacional sobre Prevalência de Sibilância Recorrente em Lactentes

4. Seu bebê recebeu tratamento com medicamentos inalados para aliviar o chiado no peito (broncodilatadores) por nebulizadores ou inaladores (bombinhas)? Por exemplo Salbutamol, Aerolin, Berotec, Brycanil?
- SIM NÃO NÃO SEI
5. Seu bebê recebeu tratamento com corticóides (cortisonas) inalados (bombinhas)? Por exemplo Symbicort, Flixotide, Seretide, Clenil, Beclosol, Budesonida, Busonid, Pulmicort, Beclometasona, Fluticasona etc)?
- SIM NÃO NÃO SEI
6. Seu bebê recebeu tratamento com Antileucotrienos (Singulair)?
- SIM NÃO NÃO SEI
7. Nestes últimos 12 meses, quantas vezes você acordou durante a noite devido à tosse, ou chiado no peito do seu bebê?
- Nunca Raras vezes (menos de 1 vez ao mês)
- Algumas vezes (algumas semanas em alguns meses)
- Frequentemente (2 ou mais noites por semana, quase todos os meses)
8. Nestes últimos 12 meses o chiado no peito (sibilâncias) do seu bebê foi tão forte a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência (Hospital, Clínica ou Posto de Saúde)?
- SIM NÃO
9. Nestes últimos 12 meses o chiado no peito (sibilância) do seu bebê foi tão intenso a ponto de você vê-lo com muita dificuldade para respirar (com falta de ar)?
- SIM NÃO
10. Seu bebê já foi hospitalizado (internado em hospital) por bronquite?
- SIM NÃO
11. Algum médico lhe disse alguma vez que seu bebê tem asma?
- SIM NÃO
12. Seu bebê já teve pneumonia?
- SIM NÃO
13. Seu bebê já foi hospitalizado por pneumonia?
- SIM NÃO

**Estudo Internacional sobre Prevalência
de Sibilância Recorrente em Lactentes**

14. Alguma pessoa fuma dentro da sua casa (pai, mãe, avós, tios)?

SIM NÃO

15. Você fuma?

SIM NÃO

16. A mãe do bebê fumou durante a gravidez?

SIM NÃO

17. Seu bebê tem familiares com asma?

SIM NÃO

18. Seu bebê tem familiares com alergia no nariz ou rinite alérgica?

SIM Mãe Pai Irmãos NÃO

19. Seu bebê tem familiares com alergia de pele (dermatite alérgica)?

SIM Mãe Pai Irmãos NÃO

20. Seu bebê nasceu por cesariana (parto cesárea)?

SIM NÃO

21. Seu bebê foi à creche este ano?

SIM NÃO

22. Com que idade seu bebê entrou na creche? _____ Meses

23. Com que frequência você dá ao seu bebê algum dos seguintes produtos (não feitos em casa): iogurte, pudim, salgadinhos (chips), chocolate, refrigerantes, suco de frutas de caixinha ou de garrafa, geléia artificial?

Nunca Uma vez por semana Uma vez ao mês Todos os dias da semana

24. Que tipo de aquecedor ou calefação você utiliza na sua casa?

Não uso Estufa a gás Estufa elétrica Lenha

Carvão Parafina Outra

**Estudo Internacional sobre Prevalência
de Sibilância Recorrente em Lactentes**

25. Que tipo de combustível você usa para cozinhar na sua casa?

- Gás encanado Gás de bujão Eletricidade Carvão
 Madeira Outro

26. Você tem ar condicionado em sua casa?

- SIM NÃO

27. Você tinha algum animal de estimação (cachorro, gato, passarinho, coelho) em sua casa quando seu filho nasceu?

- SIM Cachorro Gato Outros NÃO

28. Você tem algum bicho de estimação na sua casa atualmente? (cachorro, gato, passarinho, coelho)?

- SIM Cachorro Gato Outros NÃO

29. Você tem carpete na sua casa?

- SIM NÃO

30. Você tem banheiro com pia, chuveiro e vaso sanitário dentro de casa?

- SIM NÃO

31. A cozinha da sua casa (ou o lugar onde a comida é preparada) é dentro da casa?

- SIM NÃO

32. Você tem telefone (fixo ou celular)?

- SIM NÃO

33. Marque qual o seu grau de escolaridade

- Educação básica, primária ou nenhuma (8 anos ou menos).
 Educação média ou secundária incompleta (9 a 11 anos).
 Educação média ou secundária completa e nível superior (12 ou mais anos)

34. Por quantos meses você deu somente leite do peito para o seu bebê (sem dar sucos, papinha ou outro tipo de leite)?

_____ Meses

Estudo Internacional sobre Prevalência de Sibilância Recorrente em Lactentes

35. Quantos resfriados (episódios de espirros, tosse e secreção nasal com ou sem febre) seu bebê teve no primeiro ano de vida (escreva o número na linha abaixo):

_____ Episódios

36. Com que idade seu bebê se resfriou pela primeira vez? (escreva a idade em meses na linha abaixo):

_____ Meses

37. Seu bebê tem ou teve alguma alergia de pele durante o primeiro ano de vida (manchas vermelhas na pele com coceira, alergia à fralda, alergia à picada de mosquito, comida, metais, etc)?

SIM NÃO

38. Você considera que o lugar onde você vive é um lugar com poluição atmosférica (fumaça de fábricas, alto tráfego de veículos, etc)?

SIM Muito Moderado Pouco NÃO

39. Existe mofo (bolor) ou manchas de umidade em sua casa?

SIM NÃO

40. Seu bebê tem as vacinas em dia (as que correspondem ao primeiro ano)?

SIM NÃO

41. Quantos irmãos ou irmãs o seu bebê tem? _____

42. Quantas pessoas (adultos e crianças) vivem atualmente na sua casa? _____

43. Você (a mãe) tem atualmente um trabalho remunerado?

SIM NÃO

44. Qual é a raça do seu bebê?

Branca Negra (mulato, pardo) Asiática (japonês, chinês..) Outra

45. Seu bebê recebeu tratamento com corticóides orais (Predsim, Prelone, Decadron)?

SIM NÃO NÃO SEI

Muito obrigado por sua valiosa colaboração. As informações que nos forneceu serão de muita utilidade para conhecer melhor as doenças respiratórias das crianças durante o primeiro ano de vida. Se você ficou com alguma dúvida a respeito deste questionário você pode esclarecê-las diretamente conosco no _____

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Estudo Internacional sobre Prevalência de Sibilância Recorrente em Lactentes

CONSENTIMENTO INFORMADO

- **TÍTULO DO ESTUDO:**
Estudo Internacional de Sibilâncias Recorrentes em Lactentes da América Latina, Espanha e Portugal.
- **INVESTIGADOR PRINCIPAL:** _____
- **CO-INVESTIGADORES:** _____
- **CENTRO:** _____

INTRODUÇÃO

Cara(o) Mamãe, Papai ou Responsável:

Estamos convidando-a(o) e o seu bebê a participarem deste estudo sobre sibilâncias (chiado no peito, bronquite) e sintomas respiratórios durante o primeiro ano de vida do seu bebê, em que participarão centros de várias partes da América Latina, Espanha e Portugal.

Sua participação consiste no preenchimento de um questionário simples com perguntas relacionadas ao seu bebê.

O objetivo deste estudo é obter informação científica valiosa, ainda não disponível, relacionada a doenças respiratórias no primeiro ano de vida. As informações aqui fornecidas serão avaliadas de modo confidencial.

Este é um estudo epidemiológico onde não serão realizados outros exames ou procedimentos (coleta de sangue, radiografias, etc). Você deverá apenas responder o questionário que lhe será fornecido pelo entrevistador (médico, enfermeira).

Os problemas respiratórios nos primeiros anos de vida são muito frequentes e representam uma das principais causas de consulta médica e de hospitalizações nos lactentes (crianças menores de 2 anos de idade) em várias partes do mundo. Uma das causas mais frequentes é a obstrução brônquica recorrente em que há redução do calibre dos brônquios e dificulta a respiração. Esta doença é característica porque produz tosse e chiado no peito que reaparece com resfriados.

Sua participação neste estudo é absolutamente voluntária.

Caso aceite o convite para participar deste estudo por favor complete os dados seguintes:

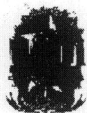
Eu, _____,
 declaro que fui informada(o) em detalhes sobre o conteúdo e os passos deste estudo, que não fui pressionada(o) e nem obrigada(o) a aceitá-lo, e entendi claramente o que está escrito nas páginas e portanto autorizo que meu(minha) filha(o): _____
 _____ participe deste estudo.

Data: ____ / ____ / ____ Assinatura: _____

Nome do entrevistador: _____

Data: ____ / ____ / ____ Assinatura: _____

Anexo 3 - Parecer do CONEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Conselho Nacional de Saúde

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 889/2007

Registro CONEP: 14307 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – 0340.1.203.000-07

Processo nº 25000.166099/2007-17

Projeto de Pesquisa: *"Prevalência e fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes do município de Belo Horizonte"*.

Pesquisador Responsável: Dra. Maria Jussara Fernandes Fontes

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

CEP de origem: Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Área Temática Especial: Cooperação Estrangeira

Patrocinador: Não informado

Sumário geral do protocolo

Trata-se de projeto multicêntrico com cooperação estrangeira, tendo como Centro Coordenador o Departamento de Medicina Respiratória Infantil da Universidade do Chile. Em Belo Horizonte, a Pesquisadora Principal é a Prof. Dra. Maria Jussara Fernandes Pontes como Orientadora da Mestranda Silvia de Souza Campos Fernandes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

A asma é a doença crônica mais comum na primeira infância e uma das principais causas de hospitalização de crianças em todo mundo. O objetivo central do estudo é determinar a prevalência, gravidade e fatores de risco da sibilância recorrente em lactentes durante seu primeiro ano de vida, atendidos em centros de saúde do município de Belo Horizonte, através da análise de parte do banco de dados do "Estudo Internacional sobre Prevalência de Sibilância Recorrente em Lactentes".

Os centros colaboradores deste estudo participaram das Fases I e III do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) realizado na América Latina, Espanha e Portugal, sendo que o centro brasileiro participante foi o coordenado pela pesquisadora principal do presente estudo.

O estudo internacional teve como instrumento para a obtenção dos dados o preenchimento de um questionário previamente validado e traduzido, que investigou manifestações do sistema respiratório, além de características familiares e ambientais relativas aos 12 primeiros meses de vida dos lactentes. O questionário foi aplicado em todos os centros participantes da pesquisa internacional multicêntrica. O referido questionário foi preenchido após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (CEP-SMSA-PBH).

A população a ser estudada será a de lactentes de 12 a 15 meses de idade. Os dados serão obtidos por análise das informações registradas quando do comparecimento dos sujeitos de pesquisa aos Centros de Saúde para realização da vacina triviral. Não serão realizados quaisquer procedimentos invasivos ou colheita de material biológico e a participação no estudo consiste apenas em que os pais respondam a questionário simples com perguntas relacionadas com o bebê.

A análise dos dados será realizada por meio do Programa Epi-Info no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, pela mestranda

embora extenso, contém perguntas de fácil compreensão.

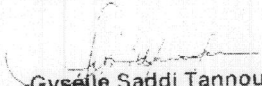
O Protocolo apresenta Carta de Aprovação do Estudo pelas autoridades do País de Origem, Serviço de Saúde do Governo do Chile.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da instituição supracitada

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta - se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 10 de dezembro de 2007.


Gyselle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

Anexo 4 - Parecer da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG

Câmara do Departamento de Pediatria

Parecer nº 35/06

Projeto: Prevalência da sibilância recorrente em lactentes em Belo Horizonte
Pesquisadora: Profª. Maria Jussara Fernandes Fontes

Mérito

O projeto foi colocado em diligência. As informações complementares solicitadas foram acrescentadas. O TCLE preenche os requisitos da resolução 196/96.

Conclusão

Somos pela aprovação do projeto.

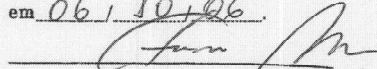
Belo Horizonte, 06 de outubro de 2006



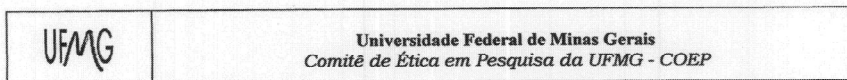
Luiz Roberto de Oliveira

Aprovado o parecer do relator

em 06/10/06.



Prof.ª Eleonice de Carvalho Coelho Mota
Chefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina / UFMG

Anexo 5 - Parecer do COEP/UFMG**Parecer nº. ETIC 340/07**

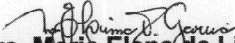
Interessado(a): Profa. Maria Jussara Fernandes Fontes
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de agosto de 2007, o projeto de pesquisa intitulado **"Prevalência e fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes do município de Belo Horizonte"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O projeto será encaminhado, com o devido parecer, à CONEP, para avaliação final. O pesquisador deverá aguardar esta aprovação final para iniciar a pesquisa.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Maria Eléna de Lima Perez Garcia
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 6 - Parecer do CEP da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE
BELO HORIZONTE (CEP-SMSA/PBH)

Avaliação de projeto de pesquisa – Protocolo 026/2006

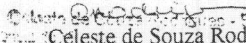
Projeto: “PREVALÊNCIA DA SIBILÂNCIA RECORRENTE EM BELO
HORIZONTE”

Nome da Pesquisador: DRA. MARIA JUSSARA FERNANDES FONTES -
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA

Parecer:

O projeto acima referido cumpriu os requisitos da resolução 196/96 da CONEP, tendo sido aprovado na reunião do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao CEP um ano após início do projeto ou ao final desde, se em prazo inferior a um ano.


Celeste de Souza Rodrigues
Coordenadora do CEP-SMSA/PBH

Belo Horizonte, 19 de Setembro de 2006.

**Anexo 7 - Parecer do Comitê de Avaliação Ético Científico do Serviço de Saúde
Metropolitano do Governo do Chile**


GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

SERVICIO DE SALUD METROPOLITANO SUR
Comité de Evaluación Ético Científico
MAT.LFM/DRA.EZM/QF.VRS/cec.

MEMORANDUM Nº: 347

ANT.: Carta Solicitud del 28 Octubre del 2005.
Acta del CEC del 15 Noviembre del 2005.

MAT.: Remite Acta de Aprobación del estudio
que indica.

Santiago, 13 NOV. 2005

DR. JAVIER MALLOL VILLABLANCA
INVESTIGADOR PRINCIPAL PROYECTO EISL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA RESPIRATORIA INFANTIL
HOSPITAL CRS EL PINO
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE
PRESENTE

Adjunto, enviamos a Ud., el Consentimiento informado firmado y timbrado y la respectiva Acta de Evaluación Nº 3805 del 15 de noviembre del 2005, que certifica la aprobación del Proyecto "Estudio internacional de sibilancias recurrentes en lactantes de América Latina, España y Portugal, versión del 4 de septiembre del 2005.

Solicitamos a Ud., mantener informado a este Comité del estado de avance y de los resultados finales de la investigación.

Le saludan atentamente,


Sr. C. Verónica Rivera Sciaraffia
Secretaría
Comité de Evaluación Ético Científico
Servicio de Salud Metropolitano Sur


Sr. Lautaro Fernández Milla
Presidente
Comité de Evaluación Ético Científico
Servicio de Salud Metropolitano Sur

C/c.

- Dr. Javier Mallol V., Investigador Principal (3310254 – 387 4694 – Email: jmallol@usach.cl).
- Secretaría C.E.C. - S.S.M.S.