

Wheezing in infancy: epidemiology, investigation, and treatment

Sibilância no lactente: epidemiologia, investigação e tratamento

Herberto José Chong Neto¹, Nelson Augusto Rosário²

Resumo

Objetivo: Realizar revisão de aspectos epidemiológicos, de investigação e tratamento da sibilância em lactentes.

Fontes dos dados: Foram avaliados os estudos disponíveis na base de dados MEDLINE utilizando os descritores "sibilos", "lactentes", "diagnóstico", "tratamento" e "crianças", e estudos encontrados com a ferramenta Google utilizando o tema "Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes".

Síntese dos dados: Foi observada globalmente grande variabilidade na prevalência de sibilância em lactentes. Os fatores associados à sibilância na infância diferem entre os centros. O tratamento de lactentes sibilantes ainda é controverso e depende de diagnóstico preciso. A história clínica e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico.

Conclusões: A padronização de método pode demonstrar dados relevantes sobre a epidemiologia e o tratamento da sibilância em nosso país para comparação entre os centros envolvidos.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(3):171-178: Criança, lactente, sibilos.

Abstract

Objective: To perform a review of the epidemiological aspects of investigating and treating wheezing in infants.

Sources: A search was run on MEDLINE using the keywords "wheezing," "infants," "diagnosis," "treatment," and "children," and Google was also used to search for "Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes."

Summary of the findings: The prevalence of wheezing in infants varies greatly around the world. The factors associated with wheezing in infants are different at different research centers. Treatment of wheezing infants is still controversial and is dependent on a precise diagnosis. Clinical history and physical examination are fundamental to diagnosis.

Conclusions: A standardized method could reveal data of relevance to the epidemiology and treatment of wheezing in Brazil and allow comparisons between different participating centers.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(3):171-178: Child, infant, wheezing.

Introdução

Estudo epidemiológico internacional com mais de 300.000 crianças mostrou que há variação na prevalência de asma entre crianças e adolescentes em todo o mundo¹. No Brasil, a prevalência de asma ativa oscilou entre 19 e 24,3%, sendo um dos países com maior número de crianças acometidas pela doença². Em Curitiba (PR), entre os anos 1995 e 2001, não houve aumento no número de crianças asmáticas, mas a prevalência de asma se manteve elevada (18,4 e 18,7%, respectivamente)³.

A asma é uma doença inflamatória que produz aumento da resposta das vias aéreas a determinados estímulos e obstrução brônquica reversível com ou sem tratamento, caracterizando-se por sintomas como sibilância recorrente,

dispneia e tosse. Em menores de 5 anos pode ser confundida com outras doenças. Essa dificuldade no diagnóstico, associada à falta de instrumentos padronizados para verificar sua prevalência em lactentes e pré-escolares, resulta na falta de dados sobre a doença em crianças de baixa idade⁴.

Muitas crianças apresentam sintomas de obstrução brônquica antes dos 5 anos, especialmente sibilância e tosse. Estudos de coorte demonstram grandes variações e que entre 10 e 80,3% dos lactentes apresentaram pelo menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida, enquanto 8 a 43,1% tiveram três ou mais episódios, com prevalência menor em países desenvolvidos⁵⁻⁹.

1. Pós-doutorando, Saúde da Criança e do Adolescente, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.
2. Professor titular, Pediatria, UFPR, Curitiba, PR. Chefe, Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, UFPR, Curitiba, PR.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Chong Neto HJ, Rosário NA. Wheezing in infancy: epidemiology, investigation, and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(3):171-178.

Artigo submetido em 13.07.09, aceito em 26.08.09.

doi:10.2223/JPED.1977

Crianças menores de 2 anos que apresentam quadro de sibilância contínua há pelo menos 1 mês ou, no mínimo, três episódios de sibilos em um período de 2 meses, são denominados lactentes sibilantes. A asma é uma entre as várias causas de sibilância nessa faixa etária¹⁰. Metade das crianças que sibilam no início da vida deixam de fazê-lo aos 6 anos de idade; são os chamados sibilantes transitórios, nos quais existe relação com a redução do calibre das vias aeríferas, infecções virais de vias aéreas superiores, tabagismo materno e fatores genéticos. Há, no entanto, um grupo distinto que persiste com os sintomas após os 3 anos de idade, em que a sensibilização alérgica foi fator de risco preponderante. A exposição aos irmãos mais velhos, aos animais domésticos e a endotoxinas e frequência à creche foram fatores de proteção para asma¹¹.

O tratamento da sibilância recorrente em lactentes é controvertido. Após afastar outras causas de sibilância que simulam asma, deve-se instituir tratamento de controle. Corticosteroides inalatórios (CI) são as medicações de primeira linha para o controle da asma em todas as faixas etárias, desde que o diagnóstico seja correto. A falha na resposta após 6 semanas de uso do CI requer pronta avaliação clínica, em vez de aumento de doses. Se o tratamento com CI é iniciado e não há qualquer efeito benéfico, diretrizes clínicas recomendam que ele seja interrompido⁴.

Apesar do conhecimento adquirido sobre sibilância no lactente, não há nenhum instrumento padronizado para verificar sua prevalência, características clínicas, fatores de risco e como estão sendo tratados os lactentes que sibilam em nossa população.

Epidemiologia e fatores associados à sibilância em pré-escolares

Estudos epidemiológicos são essenciais para o conhecimento da história natural e de fatores associados a determinada doença na população, bem como para comparação entre diferentes populações.

A epidemiologia da asma é conhecida no mundo em crianças de idade escolar e adolescentes e na fase adulta. No entanto, a prevalência, as características clínicas e os fatores associados ao sintoma mais comum – a sibilância e a sibilância recorrente – não foram estabelecidos em crianças na idade pré-escolar porque não estava disponível um instrumento padronizado para investigação local ou internacional.

Hábitos e condições maternas durante a gravidez estão relacionados ao início da sibilância em lactentes. Crianças nascidas de mães asmáticas apresentam maior risco de desenvolver asma¹². Mães que fumaram durante a gestação deram origem a crianças com maior risco de sibilância e asma, e, nestas, foram verificados níveis elevados de IgE e IL-13 com baixos níveis de IL-4 e IFN- γ no sangue do cordão umbilical e redução no calibre das vias aéreas e da função pulmonar¹³⁻¹⁵.

No período perinatal, a amamentação exclusiva durante os 4 primeiros meses de vida pode ser um fator protetor para sibilância; no entanto, outros estudos não confirmam essa hipótese^{16,17}.

Vírus respiratórios como vírus sincicial respiratório, rinovírus, metapneumovírus, parainfluenza tipo 3 e influenza estão associados com maior risco de sibilância em pré-escolares^{18,19}. Em populações de baixa renda, pneumonias foram associadas com sibilância recorrente⁵.

O risco de desenvolver sibilância no início da vida está aumentado no gênero masculino, nas crianças que frequentam creches, que são expostas a fumaça de cigarro, que têm contato com altos níveis de endotoxina e de alérgenos no ar ambiente, como aqueles originados de ácaros, baratas e de epitélios de animais^{8,20-25}.

Lactentes vacinados em conformidade com o programa de imunização local não apresentaram maior chance de desenvolver sibilância do que aqueles que não foram vacinados de acordo com o calendário recomendado²⁶.

Os fatores associados à sibilância recorrente são resultantes da interação gene-ambiente. Esta avaliação requer amostras representativas em estudos populacionais, de metodologia padronizada e de custo elevado. Estudos longitudinais demonstraram a prevalência de sibilância recorrente em lactentes de Pelotas (RS) (58%) e em São Paulo (SP) (52%), mas até então não havia método padronizado para pesquisa^{27,28}. As coortes são mais robustas, acompanhando os indivíduos por um determinado período de suas vidas, porém mais difíceis de realizar pela perda de seguimento dos pacientes.

A iniciativa Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes (EISL) surgiu da necessidade do conhecimento sobre a epidemiologia da sibilância em lactentes. O projeto no Brasil desenvolve-se nas cidades de Belém (PA), Belo Horizonte (MG), Curitiba (PR), Fortaleza (CE), Porto Alegre (RS), Recife (PE) e São Paulo (SP)^{29,30}.

O instrumento padronizado já foi validado para as línguas portuguesa e espanhola, com possibilidade de ser aplicado aos pais de crianças de até 36 meses de vida e capaz de identificar com boa precisão os lactentes que sofrem de sibilância no primeiro ano de idade, seja ela recorrente ou não, identificando suas características clínicas, fatores de risco e tratamento³¹⁻³⁴.

Assim como no International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), a prevalência de sibilância em lactentes mostrou grande variabilidade nos poucos estudos de coorte realizados^{1,5-9}. Estudos de coorte são de difícil realização, pois requerem maior adesão dos pais e/ou responsáveis pelos lactentes, o que causa possibilidade de perda de seguimento ao longo do tempo. A aplicação do questionário EISL em Curitiba, São Paulo e Belo Horizonte alcançou 3.003, 1.014 e 1.261 indivíduos, respectivamente. Observou-se que aproximadamente metade dos lactentes apresentou pelo menos um episódio de sibilos (Curitiba: 45,4%, São Paulo: 46%, e Belo Horizonte: 52%), e cerca de 1/4 (Curitiba: 22,6%, São Paulo: 26,6%, e Belo Horizonte: 28,4%) dos indivíduos teve episódios recorrentes de sibilos (três ou mais), com média de início aos 5 meses de vida. Estes, com sibilância recorrente (\geq três episódios), apresentaram maior uso de broncodilatadores de curta duração e de corticosteroides inalatórios, maior frequência de sintomas e despertares noturnos, maiores

números de consultas não programadas em unidades de pronto atendimento, de internações por asma e de diagnóstico médico de asma do que aqueles que apresentaram menos de três episódios de sibilos³⁵⁻³⁷. Não podendo afirmar que sejam lactentes asmáticos, mas como esse número está próximo da prevalência de escolares e adolescentes com asma e também pela história natural da sibilância (fenótipos diferentes de sibilância iniciam na maioria dos casos antes dos 3 anos de idade), é provável que haja um contingente elevado de asmáticos entre os lactentes sibilantes (Tabela 1).

É evidente que a presença de sibilos em lactentes está relacionada a fatores de risco. Para asma, em escolares e adolescentes, esses fatores estão definidos. Pelas dificuldades diagnósticas da asma em pré-escolares, foi proposto um índice preditivo para a doença nessa faixa de idade. Mesmo com a elaboração desse índice, o diagnóstico de asma é provável em apenas 80% das crianças quando aplicado antes dos 5 anos de idade^{38,39}. Como o diagnóstico é difícil, mas a prevalência é elevada, é fundamental conhecer fatores de risco para sibilância em lactentes. Gênero masculino, história familiar de asma (mãe, pai e irmãos), outros animais domésticos (pássaros, coelhos, etc.) presentes durante a gravidez, frequência à creche, seis ou mais episódios de resfriado, história pessoal de dermatite e mofo no domicílio foram fatores de risco para pelo menos um episódio de sibilância

no primeiro ano de vida, enquanto imunização atualizada foi fator de proteção⁴⁰. Há divergências quanto a se o nível socioeconômico e cultural dos pais é um fator associado à sibilância em lactentes⁴¹. Verificando os fatores associados à sibilância recorrente em Curitiba, observou-se que história de asma nos pais, tabagismo materno na gestação, cão no domicílio, frequência à creche e broncopneumonia foram fatores de risco, e que o início dos resfriados após 4 meses de vida e elevado nível educacional da mãe foram fatores de proteção⁴². Em São Paulo, os fatores de risco para sibilância recorrente foram pneumonia, consumo de alimentos processados, gato no domicílio e infecções respiratórias superiores frequentes e precoces³⁶. Em Belo Horizonte, os lactentes do gênero masculino tiveram maior risco de sibilância, e aqueles que tiveram três ou mais episódios apresentaram maior chance de consultar e internar por asma³⁷. Alguns fatores são conhecidos também por causar asma em escolares e adolescentes, mas pelo estudo ter delineamento diferente não podemos afirmar que sejam fatores de risco para asma. Há fatores de risco que são intrínsecos aos lactentes e outros que são extrínsecos e podem sofrer alterações. É no grupo de crianças no qual conhecemos os fatores de risco que devemos atuar de forma que a elevada taxa de sibilantes possa ser reduzida. O conhecimento desses dados possibilita ao clínico ou especialista procurar o diagnóstico mais provável e o melhor tratamento disponível (Figuras 1 e 2).

Tabela 1 - Comparação entre os sibilantes com três ou mais episódios e aqueles com menos de três episódios de sibilância e características das sibilâncias (adaptado de Chong Neto et al.³⁵)

Características das sibilâncias	≥ 3 crises (n = 678)	< 3 crises (n = 682)	p
	n (%)*	n (%)*	
Sintomas noturnos [†]			
Nunca	54 (4)	131 (9,7)	
Raramente	128 (9,4)	244 (18)	
Algumas vezes	241 (17,8)	209 (15,4)	
Frequentemente	254 (18,8)	93 (6,9)	< 0,0001
Visita emergência [‡]			
Sim	470 (34,7)	310 (22,9)	
Não	208 (15,3)	368 (27,1)	< 0,0001
Uso de β2 agonistas [§]			
Sim	608 (45,8)	539 (40,6)	
Não	58 (4,4)	123 (9,2)	< 0,0001
Sintomas graves**			
Sim	402 (29,6)	226 (16,7)	
Não	274 (20,2)	454 (33,5)	< 0,0001
Hospitalização por asma ^{††}			
Sim	116 (8,6)	56 (4,1)	
Não	560 (41,4)	622 (45,9)	< 0,0001
Diagnóstico médico de asma ^{††}			
Sim	110 (8,1)	38 (2,8)	
Não	567 (41,8)	642 (47,3)	< 0,0001

* 4 respostas em branco.

† 6 respostas em branco.

‡ 6 respostas em branco.

§ 6 respostas em branco.

** 6 respostas em branco.

†† 8 respostas em branco.

‡‡ 5 respostas em branco.

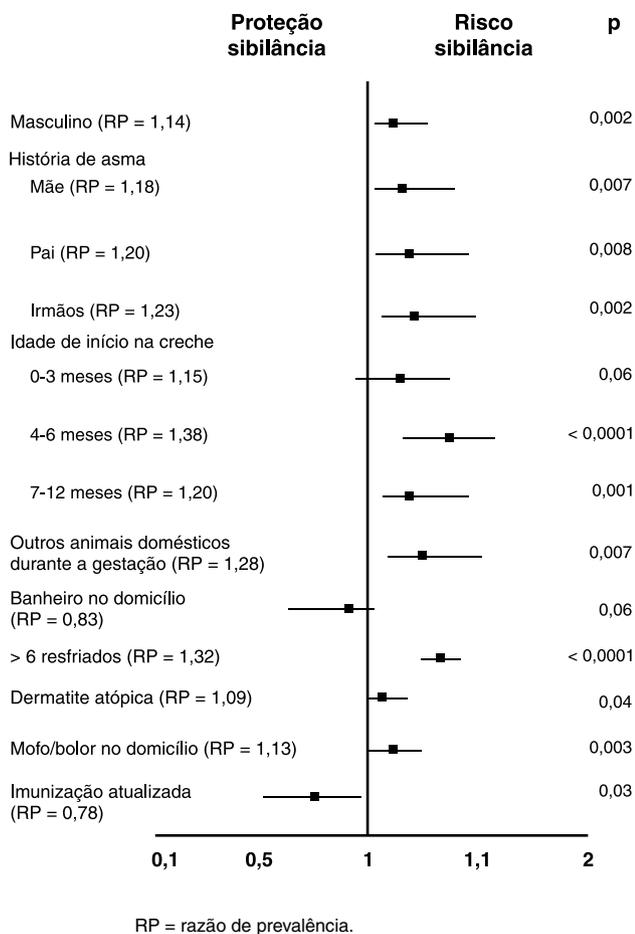


Figura 1 - Fatores de risco para pelo menos um episódio de sibilo nos primeiros 12 meses de vida (adaptado de Chong Neto et al.⁴⁰)

Os fenótipos de sibilância

Estudos epidemiológicos sugerem a existência de fenótipos distintos de sibilância/asma com condições heterogêneas, mas que seguem uma via comum caracterizada por obstrução brônquica.

Martinez et al. identificaram em estudo longitudinal diferentes fenótipos em crianças seguidas desde o nascimento até os 6 anos de idade. Existem crianças que apresentam episódios de sibilos até os 3 anos de vida, nos quais a característica principal é a ausência de história pessoal e familiar de atopia. Nasceram com função pulmonar reduzida quando comparadas com as crianças que nunca sibilaram, não apresentam maior hiper-reatividade brônquica (HRB) medida por provocação com metacolina, nem grandes variações na medida de pico de fluxo aos 11 anos. Redução na resistência da via aérea, mais que uma labilidade da mesma, explica a predisposição dessas crianças para sibilância quando têm sintomas de infecções respiratórias agudas. Prematuridade também é outro fator de risco para sibilância transitória, pois prematuros possuem via aérea de menor calibre e, em contato com irmãos ou outras

crianças de creche, têm maior suscetibilidade às infecções respiratórias. Tabagismo passivo, principalmente quando na vida intrauterina, reduz a função pulmonar e está associado à sibilância transitória^{11,19}.

Outro fenótipo se apresenta com sibilância recorrente, início tardio dos sintomas, mas com tendência ao desaparecimento na pré-adolescência. Essas crianças não apresentam história pessoal e familiar de atopia/alergia e são chamadas de sibilantes não atópicos persistentes. Infecções respiratórias são os principais desencadeantes dos sintomas obstrutivos, principalmente por rinovírus e vírus sincicial respiratório. Apesar de experimentar pequena perda da função pulmonar, não apresentam hiper-responsividade das vias aéreas à metacolina nem variações das medidas de pico de fluxo expiratório. O provável mecanismo fisiopatológico deste fenótipo seria o desencadeado da sibilância por alteração funcional na regulação do tônus das vias aéreas^{11,19}.

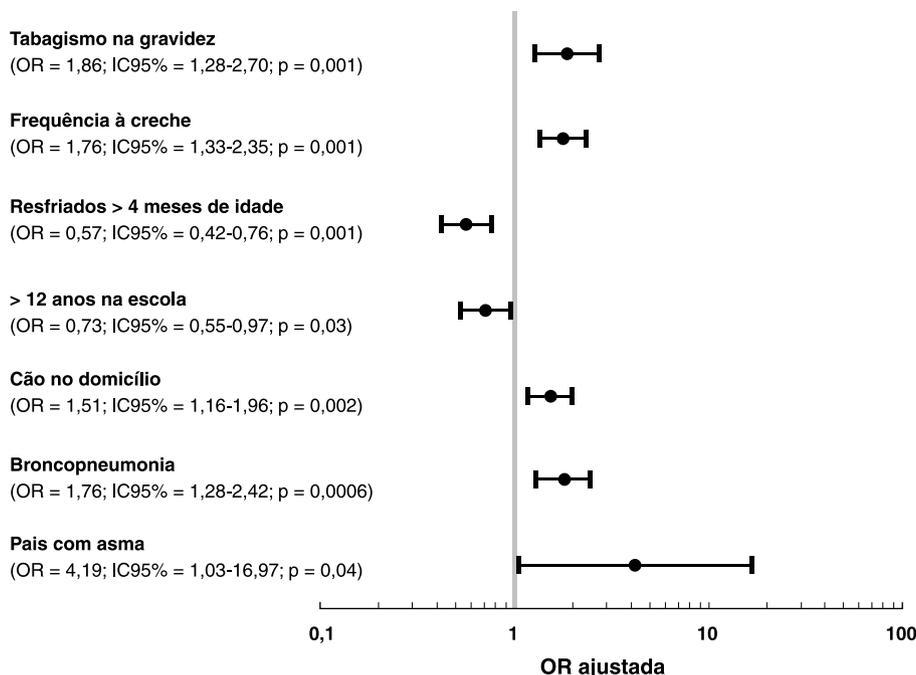
O terceiro fenótipo é composto por crianças com sintomas obstrutivos de início antes dos 3 anos de vida e que persistem com sibilância até a idade escolar. Elas têm história familiar e pessoal de atopia, porém com função pulmonar normal, semelhante à daquelas que nunca sibilaram, mas que terão declínio da função pulmonar com o passar dos anos. São conhecidas como sibilantes persistentes e atópicas^{11,19}.

Castro-Rodríguez & Garcia-Marcos sugeriram outro fenótipo de sibilância: na coorte de Tucson, as meninas (não os meninos) que se tornaram obesas ou com sobrepeso entre os 6 e 11 anos tiveram sete vezes mais chance de desenvolver asma. Apesar de eutróficas, independentemente da atividade física e da condição alérgica apresentaram maior resposta ao broncodilatador (medida pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo). A prevalência foi maior ainda naquelas cuja menarca iniciou antes dos 11 anos de idade, sendo, por isso, chamadas de sibilantes obesas/sobrepeso com menarca precoce. Isso foi posteriormente confirmado em crianças francesas, mexicanas e espanholas. A obesidade altera a produção de hormônios relacionados à puberdade nas meninas e aqueles aumentariam a produção de hormônios femininos que podem alterar o desenvolvimento pulmonar e a regulação do tônus da via aérea⁴³⁻⁴⁷.

Avaliação do pré-escolar com sibilância

O objetivo da história clínica e do exame físico é confirmar a sibilância em crianças com baixa idade, identificar a sua gravidade, as características dos sintomas e possíveis fatores desencadeantes, e verificar as características sugestivas de outros diagnósticos ou condições associadas.

A história é o principal instrumento diagnóstico na avaliação de pré-escolares sibilantes que não estão sibilando no momento da consulta. Identificar sibilância com acurácia a partir da história pode ser difícil entre os pais e profissionais da saúde⁴⁸. Em avaliação de 209 lactentes de idades entre 12 e 15 meses com sintomas respiratórios em serviços de emergência, perguntou-se aos pais: seu bebê está chiando agora? A presença de sibilos ao exame físico foi confirmada pela ausculta torácica por avaliador "cego" ao protocolo (médico especialista), e observou-se que houve boa concor-



IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = razão de chances (*odds ratio*).

Figura 2 - Fatores de proteção e risco para sibilância recorrente nos primeiros 12 meses de vida (adaptado de Chong Neto et al.⁴²)

dância (Kappa = 0,74) entre o exame físico e a resposta dos pais, concluindo-se que os pais são capazes de identificar sibilância em seus filhos³¹.

Ao exame físico, o trabalho ventilatório estima, de maneira indireta, a presença de obstrução brônquica (retrações torácicas, batimento de aletas nasais e uso de musculatura acessória) e, na ausculta do tórax, o grau da sibilância. O objetivo principal do exame físico do tórax é a identificação de características atípicas ou incomuns que sugiram outras condições que se sobreponham⁴⁹.

A investigação com recursos invasivos depende da morbidade e da dúvida sobre o diagnóstico, justificando-se principalmente naqueles casos com sintomas persistentes e graves. O uso de culturas virais ou a técnica de reação de cadeia de polimerase são reservados para pesquisas e na identificação dos vírus respiratórios, porém não há evidências de benefícios no manejo clínico de curto e longo prazo⁵⁰. A verificação de sensibilização a alérgenos é recomendada em crianças com sibilância recorrente de qualquer grupo etário, podendo ser realizada por punção com extratos padronizados, ou por dosagem de imunoglobulina E específica, com técnicas modernas, sensíveis e pouco invasivas, como a de microarranjo, que utiliza apenas 10 µL de soro⁵¹. Exames radiográficos do tórax contribuem pouco para esclarecer o diagnóstico da sibilância recorrente em pré-escolares. A melhora na qualidade das técnicas dos exames de imagem pode oferecer detalhes sobre a estrutura, espessamento da parede e calibre da via aérea, restrita aos casos incomuns

ou graves de sibilância⁵². Apesar de a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ser comum em crianças nessa faixa de idade com sibilância recorrente, não há evidência de melhor tratamento de lactentes com DRGE com sibilos⁵³. Prova de função pulmonar em lactentes com sintomas inespecíficos auxilia a distinguir sibilos episódicos daqueles provocados por múltiplos desencadeantes, enquanto a resposta broncodilatadora positiva em pré-escolares ajuda a separar os sibilantes por outras condições clínicas^{54,55}. As medidas de fração de óxido nítrico exalado (FeNO) em lactentes, principalmente atópicos, foram elevadas e reduziram após o tratamento farmacológico para asma. Valores padronizados estão disponíveis apenas para crianças com 4 anos ou mais de vida devido à necessidade de colaboração^{56,57}. O exame de escarro induzido ainda não foi estudado em todos os grupos de crianças pré-escolares. Lavado broncoalveolar e biópsia da parede da via aérea são pouco utilizados, pois são métodos invasivos e devem respeitar aspectos éticos de risco-benefício⁵⁸.

Tratamento da sibilância/asma em pré-escolares

Este é um tópico dos mais discutidos da sibilância no lactente. Muito se conhece sobre o tratamento da asma em crianças de idade escolar, adolescentes e adultos, e boa parte do que se oferece para o tratamento da sibilância recorrente/asma em pré-escolares é proveniente dos achados em idades mais avançadas, como no caso dos β_2 agonistas de

longa ação. O diagnóstico de asma nesta população é difícil e pode ser confundido com outras doenças. Para tanto, foi desenvolvido um índice preditivo de asma capaz de identificar os prováveis doentes com boa precisão. Um critério maior ou dois menores auxiliam no diagnóstico da asma. Os critérios maiores são: diagnóstico médico pessoal de dermatite atópica e diagnóstico médico de asma nos pais. Os critérios menores são sibilância na ausência de resfriados, diagnóstico médico pessoal de rinite e eosinofilia no sangue periférico $\geq 4\%$. A introdução da sensibilização alérgica aos aeroalérgenos, como ácaros domésticos, aumentou a acurácia do índice preditivo. Além disso, a introdução da sensibilização aos antígenos alimentares, como o leite e o ovo, junto à presença de um critério maior ou dois critérios menores reforça o diagnóstico pelo Índice Preditivo de Asma modificado (API_m)^{38,39}.

O tratamento baseia-se na redução da inflamação, manutenção da função pulmonar e qualidade de vida, prevenção de exacerbações e disponibilização de fármacos sem ou com mínimos eventos adversos. Diretrizes nacionais e internacionais recomendam corticosteroides por via inalatória como primeira escolha para o tratamento (nível de evidência A) e, como alternativa a aqueles, os antagonistas dos receptores de leucotrienos (nível de evidência A). Embora também com nível de evidência A para o tratamento da asma, não se recomenda o uso de β_2 agonistas de longa duração para essa faixa etária por falta de estudos que comprovem sua eficácia e segurança. Corticosteroides orais (nível de evidência D) e teofilina de liberação lenta são usados excepcionalmente como drogas de controle da asma grave em pacientes com menos de 5 anos de idade (nível de evidência D). A recomendação é realizar o tratamento por 8 a 12 semanas e, se a resposta for negativa, aumentar a dose da medicação, a associação das mesmas, ou, então, rever o diagnóstico^{4,59}.

Uma meta-análise selecionou 29 estudos randomizados, comparados com placebo, envolvendo 3.592 lactentes e escolares em uso corticosteroides inalados por pelo menos 4 semanas. Foram utilizadas como desfecho primário exacerbações de sibilância/asma e, como desfecho secundário retirada do estudo por exacerbação da sibilância/asma, mudanças no escore da asma, função pulmonar e uso de salbutamol como resgate em crises. Aqueles que utilizaram corticosteroides inalatórios tiveram significativamente menos exacerbações de sibilância/asma do que aqueles que utiliza-

ram placebo (18 versus 32,1%), sendo retirados do estudo pelas exacerbações com menor frequência, pelo maior escore clínico, melhor função pulmonar e menor uso de salbutamol. Com isso, recomenda-se o tratamento preventivo com corticosteroides inalatórios em lactentes e pré-escolares com sibilância recorrente e asma⁶⁰.

Por outro lado, estudos realizados em crianças nos primeiros 3 anos de vida com budesonida nebulizada ou montelucaste oral de maneira intermitente demonstraram que não houve melhora significativa nos desfechos primários, como dias livres de sintomas, persistência de sibilância e redução no uso de corticosteroide oral^{61,62}. Entretanto, Bacharier et al. observaram que naqueles com API_m positivo, o tratamento por 1 semana com budesonida nebulizada ou montelucaste oral proporcionou menor uso de corticosteroide oral, significativa redução de episódios graves de sibilos e melhora do escore respiratório, quando comparados com as crianças que tiveram API_m negativo⁶².

Segundo as diretrizes, corticosteroide inalatório contínuo ou intermitente para pré-escolares com sibilância recorrente ou asma não altera a gravidade e a progressão da doença, mas pode ser usado para o controle dos sintomas da doença e melhora na qualidade de vida das crianças^{4,59}.

Por escassez de estudos sobre tratamento da sibilância recorrente/asma, não há consenso quanto a como tratar esse grupo de crianças. Em Curitiba, medicações para o tratamento preventivo da asma estão disponíveis para os pediatras das Unidades de Saúde. Isso contribuiu para a redução de internações e melhor controle da doença em um serviço público de referência⁶³. Em lactentes, esses dados são reduzidos ou ausentes, devido à dificuldade diagnóstica e ausência de estudos padronizados. O EISL mostrou em Curitiba número alto de crianças tratadas como asma (uso de corticosteroides e broncodilatadores inalatórios) desproporcional à real necessidade de uso dessas medicações⁶⁴. Sabendo-se que 70% dos asmáticos são acometidos pela forma leve da doença e que, nesse grupo, o emprego de medicações preventivas é ainda mais controverso, mesmo com elevado índice de lactentes sibilantes recorrentes, há elevada proporção dessas crianças tratadas como asmáticas. Isso decorre da acessibilidade às medicações, ou ao fato de que provavelmente diretrizes internacionais para o tratamento da asma não estejam sendo respeitadas (Tabela 2).

Tabela 2 - Tratamento dos lactentes de acordo com a frequência de episódios de sibilância em Curitiba (PR) (adaptado de Rosário & Chong Neto⁶⁴)

Medicação	≥ 3 episódios (n = 678)		< 3 episódios (n = 682)		p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
β_2 agonistas de curta ação inalatórios*	608 (89,6)	539 (79)	90 (13,2)	26 (3,8)	< 0,0001
Corticosteroides inalatórios†	160 (23,6)	47 (6,9)	126 (18,6)	109 (16)	0,003
Modificadores de leucotrieno‡	47 (6,9)	126 (18,6)	109 (16)		0,42
Corticosteroides orais§	126 (18,6)	109 (16)			0,2

* 6 respostas em branco.

† 12 respostas em branco.

‡ 10 respostas em branco.

§ 20 respostas em branco.

Em conclusão, a prevalência de sibilância recorrente é elevada em lactentes. Fatores associados à sibilância recorrente podem ser úteis para o diagnóstico de asma em crianças de baixa idade. Esses fatores variam em diferentes centros mesmo com a aplicação de instrumento padronizado, demonstrando que a realidade brasileira é diferente da encontrada em outros países. Apesar das recomendações e diretrizes amplamente divulgadas, o tratamento da sibilância em lactentes deve ser criterioso para que muitos não recebam desnecessariamente corticosteroides inalatórios ou sistêmicos.

Referências

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341-6.
- Riedi CA, Rosário NA, Ribas LF, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:183-8.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.
- Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:257-63.
- Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth-cohort study. *Arch Dis Child*. 1991;66:1050-3.
- Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:403-10.
- Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:227-36.
- Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:70-6.
- Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1338-43.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates*. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
- Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol*. 2003;158:195-202.
- DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*. 2004;113:1007-15.
- Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy*. 2003;58:1053-8.
- Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:917-24.
- Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90:59-63.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360:901-07.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322:390-5.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
- van Merode T, Maas T, Twellaar M, Kester A, van Schayck CP. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:196-200.
- Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343:538-43.
- Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. *Group Health Medical Associates*. *Pediatrics*. 1993;91:885-92.
- Park JH, Gold DR, Spiegelman DL, Burge HA, Milton DK. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:322-8.
- Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:188-93.
- Remes ST, Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:509-15.
- Kummeling I, Thijs C, Stelma F, Huber M, van den Brandt PA, Dagnelie PC. Diphtheria, pertussis, poliomyelitis, tetanus, and haemophilus influenzae type b vaccinations and risk of eczema and recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119:367-73.
- Rullo VE, Solé D, Arruda LK, Valente V, Nakamura C, Nóbrega FJ, et al. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:484-5.
- Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Wheezing phenotypes from birth to adolescence: a cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004. *J Bras Pneumol*. 2008;34:347-55.
- Respirar. [website]. Siero-Asturias: el portal sobre el asma en niños y adolescentes; c1999-2007. http://respirar.org/eisl/eisl_paises.htm. Acesso: 08/07/2009.
- Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Solé D, et al. Prevalência de sibilância em lactentes: proposta de protocolo internacional de estudo. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2007;30:94-100.
- Chong Neto HJ, Rosário N, Dela Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:86-7.
- Mallol J, García-Marcos L, Aguirre V, Martínez-Torres A, Pérez-Fernández V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144:44-50.
- Chong Neto HJ, Rosário NA. Expanding the application of a standardized questionnaire on recurrent wheezing in infancy. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:170-4.

34. Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. *International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:35-42.
35. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. *Prevalence of recurrent wheezing in infants*. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:357-362.
36. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Solé D. *Prevalence and risk factors of wheezing in infants from São Paulo-Brazil*. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:S220.
37. Fernandes SS. *Prevalência de sibilância em lactentes nas unidades básicas do município de Belo Horizonte-MG [dissertação]*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
38. Castro-Rodríguez 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.
39. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. *Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282-7.
40. Chong Neto HJ, Rosário NA, Grupo EISL Curitiba. *Risk factors for wheezing in the first year of life*. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:495-502.
41. Chong Neto HJ, Rosário NA, Chong-Silva DC. *High mother's educational level: an associated factor for wheezing infants?* *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:505-6.
42. Chong Neto HJ, Rosário N, Solé D, Mallol J. *Associated factors for recurrent wheezing in infancy*. *Allergy*. 2010;65:406-7.
43. Castro-Rodríguez JA, Garcia-Marcos L. *Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:280-90.
44. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. *Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1344-9.
45. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. *Epidemiological study on the genetics and environment of asthma. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:334-9.
46. Herrera-Trujillo M, Barraza-Villarreal A, Lazcano-Ponce E, Hernández B, Sanín LH, Romieu I. *Current wheezing, puberty, and obesity among mexican adolescent females and young women*. *J Asthma*. 2005;42:705-9.
47. Garcia-Marcos L, Arnedo Pena A, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. *How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old*. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1174-8.
48. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML. *When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants*. *Eur Respir J*. 2000;16:593-7.
49. Martinez FD, Godfrey S. *Wheezing disorders in the preschool child: epidemiology, diagnosis and treatment*. London: Martin Dunitz; 2003.
50. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. *Respiratory viruses in childhood asthma*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:91-5.
51. Chong Neto HJ, Rosário NA. *Studying specific IgE: in vivo or in vitro*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37:31-5.
52. Hederos CA, Janson S, Andersson H, Hedlin G. *Chest X-ray investigation in newly discovered asthma*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:163-5.
53. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. *Gastroesophageal reflux in infants with wheezing*. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:181-6.
54. Nielsen KG, Bisgaard H. *Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:554-9.
55. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. *Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children*. *Thorax*. 2005;60:13-6.
56. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van Der Wiel EC, Hofhuis W, Moll HA, Merkus PJ, et al. *Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life*. *Pediatr Res*. 2006;60:461-5.
57. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. *Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years*. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1130-6.
58. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. *Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:858-64.
59. *IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma*. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-74.
60. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis*. *Pediatrics*. 2009;123:e519-25.
61. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. *Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing*. *N Engl J Med*. 2006;354:1998-2005.
62. Bacharier LP, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al. *Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing*. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1127-1135.e8.
63. Santos HL, Rosário NA, Riedi CA, Moller LG, Duarte Filho NP, Morihisa R, et al. *Mudanças nas prescrições médicas após implantação de programa de saúde para tratamento da asma*. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2008;31:31-4.
64. Rosário NA, Chong Neto HJ. *Are we over treating recurrent wheezing in infancy?* *Allergol et Immunopathol*. 2009;37:276-8.

Correspondência:

Herberto José Chong Neto
 Rua General Carneiro, 181
 CEP 80060-900 - Curitiba, PR
 Tel.: (41) 3360.7938
 Fax: (41) 3363.0436
 E-mail: h.chong@uol.com.br