

Oral and inhaled corticoid treatment for wheezing in the first year of life

Corticoide oral e inalatório para tratamento de sibilância no primeiro ano de vida

Cristina Gonçalves Alvim¹, Simone Nunes², Sílvia Fernandes³,
Paulo Camargos⁴, Maria Jussara Fontes⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar a frequência e os fatores associados ao uso de corticoides para o tratamento de sibilância em lactentes no 1º ano de vida.

Método: Estudo transversal, realizado com o questionário validado do Estudo Internacional de Sibilâncias em Lactentes, com 1.261 lactentes entre 12 e 15 meses em Belo Horizonte (MG). Foi realizado o cálculo das proporções e intervalo de confiança de 95% e teste de qui-quadrado para estudo da associação entre as variáveis.

Resultados: Seiscentos e cinquenta e seis (52%) manifestaram sibilância no 1º ano de vida, sendo 53% do sexo masculino e 48,2% brancos. A média de idade do primeiro episódio foi 5,11±2,89 meses. Verificou-se elevada morbidade, com frequentes idas à emergência (71%) e hospitalizações (27,8%). Foram frequentes a história familiar de asma e atopia (32,2 a 71%), exposição a tabagismo passivo (41,5%) e mofo (47,3%). As prevalências da utilização de corticoides, tanto por via oral (48,7%) quanto inalatória (51,3%), foram elevadas e maiores no grupo com três ou mais episódios. Crianças com maior morbidade tiveram maior chance de receber uma prescrição de corticoide ($p < 0,05$).

Conclusão: A elevada frequência de utilização de corticoides aponta para a necessidade de estabelecerem-se critérios específicos para o tratamento da sibilância nos primeiros anos de vida, para evitar a extrapolação do tratamento da asma para outras condições transitórias e autolimitadas, em que o uso do corticoide pode representar mais um risco do que um benefício.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):314-318: Lactente, asma, tratamento, morbidade.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of corticoid utilization for the treatment of wheezing in infants less than 12 months old and to analyze factors associated with this practice.

Methods: This was a cross-sectional study that administered the validated questionnaire from the International Study on the Prevalence of Wheezing in Infants to 1,261 infants aged 12 to 15 months in Belo Horizonte, Brazil. Proportions and 95% confidence intervals were calculated and the chi-square test was used to detect associations between variables.

Results: Six hundred and fifty-six (52%) infants, 53% male and 48.2% white, exhibited wheezing during the first year of life. Mean age at first episode was 5.11±2.89 months. There was a high rate of morbidity, with many emergency visits (71%) and hospitalizations (27.8%). Also common were a family history of asthma and atopic disease (32.2 to 71%) and exposure to passive smoking (41.5%) and to mould (47.3%). The prevalence rates for corticoid use, whether via oral route (48.7%) or inhaled (51.3%), were elevated and were higher in the group that suffered three or more episodes. Children suffering greater morbidity were more likely to be prescribed a corticoid ($p < 0.05$).

Conclusion: The high frequency of corticoid use highlights the need to establish specific criteria for the treatment of wheezing in the first years of life in order to avoid extrapolation of asthma treatments to other conditions that are transitory and self-limiting and in which using corticoids could involve more risk than benefit.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):314-318: Infant, asthma, treatment, morbidity.

1. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Pneumologista Pediátrica, Hospital das Clínicas (HC), UFMG, Belo Horizonte, MG.
2. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Fisioterapeuta, Instituto da Previdência de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
3. Mestre, Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Pediatra. Pneumologista Pediátrica, HC, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Professor titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Pneumologista Pediátrico, HC, UFMG, Belo Horizonte, MG.
5. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Pneumologista Pediátrica, HC, UFMG, Belo Horizonte, MG.

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

Como citar este artigo: Alvim CG, Nunes S, Fernandes S, Camargos P, Fontes MJ. Oral and inhaled corticoid treatment for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):314-8.

Artigo submetido em 28.01.11, aceito em 30.03.11.

doi:10.2223/JPED.2101

Introdução

A utilização da corticoterapia inalatória (CI) em longo prazo para tratamento da asma está bem estabelecida e é associada à rápida redução dos sintomas, à melhora significativa da inflamação e da função pulmonar em dias ou semanas e à modificação da hiper-responsividade ao longo de vários meses¹. Porém, muitas vezes não é possível identificar precocemente quem são os asmáticos, especialmente quando os episódios de sibilância são desencadeados por infecções virais, constituindo uma condição transitória que necessita somente de medicação sintomática¹. Em torno de 1/3 das crianças apresentam episódios recorrentes de sibilância antes dos 3 anos de idade, mas a maioria (60 a 80%) não continuará a apresentar sintomas de asma futuramente¹⁻⁴.

Diversas classificações e diferentes fenótipos têm sido propostos na tentativa de melhor compreender a diversidade de apresentação da sibilância em lactentes^{1,3,5}. Classicamente, estudos de coorte têm evidenciado a existência de fenótipos, diferenciados pela evolução dos sintomas nos primeiros anos de vida (sibilância transitória, persistente, tardia). A Sociedade Britânica de Pneumologia, por sua vez, elaborou classificação baseada nos fatores desencadeantes, diferenciando a sibilância viral episódica da sibilância desencadeada por múltiplos fatores (alérgenos, variações climáticas, exercício físico)^{1,3,5}.

Se a sibilância recorrente for devido à infecção viral, é improvável que persista através da infância, e o uso de CI nessa situação carrega o provável risco de excesso de tratamento. Em contrapartida, o início precoce da asma é frequentemente indistinguível de sibilância transitória e, em casos graves, resulta em efeito deletério na função pulmonar das crianças e na qualidade de vida⁶.

Sibilância recorrente nos primeiros anos de vida é, portanto, uma entidade difícil de ser conduzida, devido à limitação na avaliação de medidas objetivas e ao pequeno número de estudos sobre eficácia e segurança dos agentes anti-inflamatórios². Estimar a frequência do uso de corticoide em lactentes é importante para se conhecer a prática clínica diante das lacunas do conhecimento científico, porém são escassos os trabalhos que investigaram esse tema. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo analisar a prevalência do uso de corticoides por via oral e inalatória para o tratamento de sibilância em lactentes no primeiro ano de vida.

Métodos

Este estudo foi realizado como parte do projeto Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL), estudo multicêntrico, internacional, transversal, desenhado para avaliar a prevalência, gravidade e fatores associados à sibilância em lactentes da América Latina e da Península Ibérica durante o primeiro ano de vida⁷.

O protocolo do EISL definiu como critério de participação a inclusão de no mínimo 1.000 lactentes entre 12 e 15 meses. A amostra foi composta por crianças da área de abrangência de 47 unidades básicas de saúde (UBSs), sorteadas aleatoriamente no município de Belo Horizonte (MG). A partir da

análise do registro do espelho vacinal na UBS, foi possível identificar e buscar essas crianças.

O questionário do EISL, previamente validado para a população brasileira, é constituído por 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 lactente⁸. Sibilância recorrente foi definida como maior ou igual a três episódios de sibilância no primeiro ano de vida. 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 de a palavra sibilância ser pouco conhecida. O uso de corticoide foi caracterizado pelas perguntas: "Seu bebê recebeu tratamento com corticoides (cortisonas) inalados (bombinhas)? Por exemplo, Symbicort, Flixotide, Seretide, Clenil, Beclosol, Budesonida, Busonid, Pumicort, Beclometasona, Fluticasona, etc.?" e "Seu bebê recebeu tratamento com corticoides orais (Predsim, Prelone, Decadron)?"⁷.

A análise estatística objetivou a caracterização da amostra do grupo de pacientes que sibilaram nos primeiros 12 meses de vida, sendo, para isso, utilizadas medidas descritivas (média e desvio padrão, mediana, mínima e máxima) para as variáveis quantitativas e distribuições de frequências para as variáveis qualitativas. O uso de corticoide oral (CO) foi estimado na amostra total e no grupo de lactentes sibilantes. A prevalência do uso de CI foi estudada apenas dentro do grupo de sibilantes. Realizou-se a análise univariada pelo teste qui-quadrado para avaliar associações significativas entre variáveis qualitativas duas a duas. Consideraram-se significativas aquelas associações em que $p < 0,05$. As análises foram realizadas com o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 13.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (parecer nº ETIC 340/07) e pela Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte (parecer nº 026/2006).

Resultados

Foram avaliadas 1.261 crianças, sendo que 656 (52%) manifestaram sibilância no 1º ano de vida e, entre essas, 357 (54,6%) apresentaram sibilância recorrente. No grupo de sibilantes, 348 (53%) eram do sexo masculino, 316 (48,2%) eram brancos. A média de idade do primeiro episódio de chiado foi de $5,11 \pm 2,89$ meses.

A Tabela 1 apresenta as características das crianças que manifestaram pelo menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida, relacionadas à gravidade da sibilância, ambiente e fatores de risco para atopia e para infecções de vias aéreas. Ressalta-se a elevada morbidade caracterizada, por exemplo, pela frequente ida à emergência (71%) e hospitalização por bronquite (27,8%). A maioria dos casos tem início precoce, no primeiro semestre de vida (73,3%), e história familiar de asma ou outras doenças atópicas (32,2 a 71%). Parcela significativa dos sibilantes está exposta a

agravantes ambientais, como tabagismo passivo (41,5%) e mofo (47,3%).

A frequência de utilização da corticoterapia oral na amostra global foi de 24,3% (304/1261), sendo que 9,1% dos lactentes que nunca haviam sibilado relatavam ter usado CO alguma vez na vida. A Tabela 2 apresenta a frequência do uso de CO e CI no grupo de sibilantes.

As Tabelas 3 e 4 apresentam a análise da associação entre as variáveis estudadas e o uso de CO e CI, respectivamente.

Tabela 1 - Características dos lactentes sibilantes (n = 656)

Características	n (%)
Variáveis relacionadas à gravidade	
Sibilância recorrente (\geq três episódios)	357 (54,6)
Despertar noturno (> uma 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)
Primeiro episódio de chiado (até 6 meses)	473 (73,3)
Variáveis relacionadas ao ambiente	
Fumo dentro de casa	272 (41,5)
Responsável fumante	129 (19,7)
Fumo durante gravidez	107 (16,4)
Mofo	309 (47,3)
Tem animal estimação	308 (47)
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)
Variáveis relacionadas a infecções de vias aéreas	
Primeiro episódio de resfriado (até 4 meses)	392 (61,7)
Número de irmãos \geq dois	216 (33,5)
Número de pessoas que vivem na casa \geq cinco	287 (44,8)
Bebê foi à creche	99 (15,2)

Tabela 2 - Frequência do uso de corticoides oral e inalatório nos lactentes sibilantes durante o 1º ano de vida

Uso de corticoides	n	%	% válida	IC95%
Corticoide oral				
Sim	249	38,0	48,7	44,3-53,1
Não	262	39,9	51,3	
Não sei	145	22,5		
Corticoide inalatório				
Sim	296	45,1	51,3	47,1-55,4
Não	281	42,8	48,7	
Não sei	79	12,0		

IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Discussão

A prevalência da utilização de corticoides tanto por via oral (48,7%) quanto inalatória (51,3%) foi elevada no grupo de sibilantes estudado. Principalmente se considerarmos que em torno de 60 a 70% dos lactentes sibilantes não persistirão com sintomas de asma¹⁻⁵.

As taxas encontradas nessa população são superiores às encontradas no estudo realizado em Curitiba (PR) que utilizou o mesmo questionário (EISL)⁹. A prevalência da utilização de CO em Curitiba foi de 24,3%, e de CI de 18,5%. É importante salientar que a população de sibilantes em Belo Horizonte apresentou uma gravidade maior no que se refere a visitas à emergência (71 *versus* 57,6%) e hospitalização por bronquite (27,8 *versus* 12,7%). Além disso, em Belo Horizonte, o diagnóstico de asma foi mais frequente (26 *versus* 10,9%), a prevalência de sibilantes foi maior (52 *versus* 45,4%) e também a proporção de sibilância recorrente (28,4 *versus* 22,6%). Assim, é possível que essas diferenças tenham resultado em maior prevalência do uso de CO e CI. Outra hipótese para explicar essa diferença seria a existência, em Belo Horizonte, de um programa de saúde pública, há mais de 15 anos, que disponibiliza beclometasona inalatória para o tratamento de asma, facilitando tanto a prescrição quanto o acesso da população.

Castro-Rodrigues et al.¹⁰ 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 de CO em 31,3% e de CI em 27,6%. Apesar da dificuldade de comparação dos resultados desse estudo com o nosso, dada a diversidade metodológica, é interessante observar que, nesse caso, temos uma criança com alto risco para desenvolvimento de asma no futuro, e mesmo assim o uso de corticoides foi menor do que o encontrado no nosso estudo.

A prevalência da utilização de corticoides, como seria esperado, foi maior no grupo de sibilantes recorrentes quando comparados àqueles com menos de três episódios, tanto por via oral (63,5 *versus* 36,5%) quanto por inalatória (51,3 *versus* 35,7%). Episódios recorrentes de sibilância podem estar associados a maior risco de desenvolvimento de asma¹⁻⁵. Ly et al.¹¹, no acompanhamento de uma coorte até os 7 anos, concluíram que crianças com história de pais com asma ou alergia que têm sibilância recorrente precoce, definida como \geq dois relatos de sibilância por ano nos primeiros 3 anos de vida, têm um risco significativamente aumentado para asma e merecem um acompanhamento clínico.

Na análise dos fatores associados ao uso de corticoide para sibilância no primeiro ano de vida, observou-se que as crianças com maior morbidade tiveram maior chance de receber uma prescrição de CO e CI. Essa observação é coerente com as recomendações da maioria dos consensos sobre asma, que orientam que, diante das incertezas quanto ao diagnóstico e à eficácia do tratamento, os corticoides sejam reservados para os casos mais graves¹². A história familiar de asma, considerada um importante preditor do risco de asma, esteve associada apenas à prescrição de CI.

Em relação aos estudos sobre a utilização de CI para o tratamento da sibilância em lactentes, existem diferenças nos critérios de seleção das crianças, nas estratégias de tratamento, na coleta dos dados e nos desfechos considerados^{8,13-25}. Apesar disso, é possível concluir que a utilização de CI em lactentes pode, em algumas situações, possibilitar um melhor controle dos sintomas que, porém, não se sustenta após a suspensão do mesmo, ou seja, não interfere

na história natural da asma. Além disso, na maior parte dos estudos, não foi observado efeito positivo nas medidas de função pulmonar que são consideradas como mais específicas do diagnóstico de asma, mesmo em crianças com alto risco para desenvolvimento de asma no futuro. A prescrição de CI não é recomendada para lactentes com quadros de sibilância intermitente, de menor gravidade, que compreendem a maior parte dos casos. Nos casos de maior gravidade e com fatores

Tabela 3 - Fatores relacionados ao uso de corticoide oral nos lactentes sibilantes durante o 1º ano de vida

Fatores	Corticoide oral			
	Sim (%)	Não (%)	OR/IC95%	p
Sibilância recorrente				
Menos de três	91 (36,5)	150 (57,7)	0,42	< 0,001
Mais de três	158 (63,5)	110 (42,3)	0,29-0,60	
Visita à emergência				
Sim	202 (81,1)	159 (61,2)	2,73	< 0,001
Não	47 (18,9)	101 (38,8)	1,82-4,08	
Hospitalização por bronquite				
Sim	98 (39,5)	37 (14,1)	3,97	< 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	< 0,001
Não	156 (62,9)	220 (84)	2,03-4,69	
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	

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

Tabela 4 - Fatores relacionados ao uso de corticoide inalatório nos lactentes sibilantes durante o 1º ano de vida

Fatores	Corticoide inalatório			
	Sim (%)	Não (%)	OR/IC95%	p
Sibilância recorrente				
Menos de três	105 (35,7)	157 (55,9)	0,43	< 0,001
Mais de três	189 (64,3)	124 (44,1)	0,31-0,61	
Visita à emergência				
Sim	235 (79,9)	170 (60,7)	2,57	< 0,001
Não	59 (20,1)	110 (39,3)	0,77-3,74	
Hospitalização por bronquite				
Sim	124 (42,3)	31 (11)	5,91	< 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	< 0,001
Não	193 (65,4)	232 (82,6)	1,69-3,69	
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	

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

de risco para o desenvolvimento de asma, existem algumas evidências para indicar o uso prolongado de CI¹².

A principal limitação do presente estudo compreende o fato de as frequências de uso de CO e CI serem estimadas pelo relato dos pais ou responsáveis pela criança e não através de registros médicos, o que seria mais confiável. Entretanto, existem muito poucos estudos que estimaram a prevalência do uso de CO e CI em lactentes com história de sibilância. Estudos prospectivos são necessários para avaliar os critérios que têm sido utilizados para orientar a decisão da prescrição ou não de corticoides para os lactentes que apresentam sibilância.

Este estudo aponta para a necessidade de se estabelecer critérios e *guidelines* específicos para o tratamento da sibilância nos primeiros anos de vida. Na ausência destes, o que se observa é a extrapolação do tratamento da asma para outras condições, transitórias e autolimitadas, em que o uso do corticoide pode representar mais um risco do que um benefício. É importante reforçar que o cuidado e a preocupação com o uso frequente de corticoides em crianças se justificam pela possibilidade de repercussão negativa sobre o crescimento.

O presente estudo tem como mérito principal revelar em números uma realidade pressentida pelos profissionais que assistem lactentes e crianças: o uso excessivo de corticoides para o tratamento de sibilância na infância. No que se refere ao CO, 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 10 por ano. Quanto aos CI, a questão do gasto desnecessário com uma medicação em situações onde não se comprova um benefício real também deve ser considerada.

A sibilância recorrente é um problema comum em crianças abaixo de 3 anos em vários locais do mundo. A avaliação dos efeitos colaterais e programas de educação continuada com discussão dos possíveis riscos da prática de prescrição ampla e indiscriminada de corticoides são uma implicação imediata deste trabalho.

Referências

- Bush A. *Practice imperfect - treatment for wheezing in preschoolers*. *N Engl J Med*. 2009;360:409-10.
- Everard ML. *Pre-school wheeze: how do we treat and how do we monitor treatment?* *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1: S112-4.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
- Muñoz-López F. *Wheeze: the first episode*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:293-5.
- Martinez FD. *Development of wheezing disorders and asthma in preschool children*. *Pediatrics*. 2002;109:362-7.
- 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 controlled trial*. *Lancet*. 2003;362:1433-8.
- 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 (Madr)*. 2005;33:257-63.
- Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, Vuorinen T, Hartiala J, Hiekkanen H, et al. *Efficacy of prednisolone in children hospitalized for recurrent wheezing*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:326-34.
- Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. *Prevalence of recurrent wheezing in infants*. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:357-62.
- Castro-Rodríguez JA, Escribano Montaner A, Garde Garde J, Morell Bernabé JJ, Pellegrini Belinchón J, Garcia-Marcos L; Spanish Pediatric Asthma Study Group. *How pediatricians in Spain manage the first acute wheezing episode in an atopic infant. Results from the TRAP study*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:317-25.
- Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedón JC. *Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy*. *Pediatrics*. 2006;117:e1132-8.
- Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention: updated 2010*. <http://www.ginasthma.org>. Acesso: 01/10/10.
- Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Affourit MJ, Smit FJ, et al; *Anti-Inflammatory Treatment in Infants with Recurrent Wheeze (AIR) Study Group*. *Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:328-33.
- Rizzo MC, Solé D. *Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy*. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82: S198-205.
- Suissa S, Ernst P. *Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality*. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:937-44.
- Allen DB. *Safety of inhaled corticosteroids in children*. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:208-20.
- 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.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. *N Engl J Med*. 2006;354:1985-97.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Costovic A; IFWIN study team. *Secondary prevention of asthma by the use of inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study*. *Lancet*. 2006;368:754-62.
- Blom D, Ermes M, Bont L, Aalderen WM, Woensel JB. *Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing*. *Cochrane Review*. In: *The Cochrane Library*, issue 3. Oxford: Update Software; 2007.
- Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. *Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing*. *N Engl J Med*. 2009;360:329-38.
- Berger WE, Qaundah PY, Blake K, Rodriguez-Santana J, Irani AM, Xu J, et al. *Safety of budesonide inhalation suspension in infants aged six to twelve months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze*. *J Pediatr*. 2005;146:91-5.
- Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Vesikari 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.
- Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. *Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children*. *N Engl J Med*. 2009;360:339-53.
- Pelkonen AS, Malmström K, Malmberg LP, Sarna S, Turpeinen M, Kajosaari M, et al. *Budesonide improves decreased airway conductance in infants with respiratory symptoms*. *Arch Dis Child*. 2009;94:536-41.

Correspondência:

Cristina Gonçalves Alvim
 Av. Francisco Deslandes, 151/901 – Bairro Cruzeiro
 CEP 30310-530 – Belo Horizonte, MG
 Tel: (31) 9205.9119
 E-mail: cristinagalvim@gmail.com