



# Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar

*Guidelines of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics for wheezing and asthma in preschool children*

Herberto J. Chong Neto<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>1</sup>, Paulo Camargos<sup>1</sup>, Nelson A. Rosário<sup>2</sup>, Emanuel C. Sarinho<sup>1</sup>, Débora Carla Chong-Silva<sup>1</sup>, Bernardo Kiertzman<sup>1</sup>, Antônio C. Pastorino<sup>2</sup>, Flávio Sano<sup>2</sup>, Marilyn Urrutia-Pereira<sup>2</sup>, Gustavo F. Wandalsen<sup>2</sup>, Ana Caroline Dela Bianca de Melo<sup>2</sup>, Bruno A. Paes Barreto<sup>2</sup>, Fábio C Kuschnir<sup>1</sup>, Joel Cunha<sup>1</sup>, Luciana R. Silva<sup>1</sup>, Mariane Cordeiro A. Franco<sup>1</sup>, Maria Luisa O. Alonso<sup>2</sup>, Murilo Britto<sup>1</sup>, Neusa F. Wandalsen<sup>2</sup>, Norma M. P. Rubini<sup>2</sup>, Sidnei Ferreira<sup>1</sup>

## RESUMO

A asma é uma das doenças crônicas de maior frequência na infância. Parcela significativa de crianças com asma desenvolve sintomas nos primeiros anos de vida, mas nem sempre a sua confirmação diagnóstica é fácil. Outras causas de sibilância que podem gerar confusão diagnóstica, além da complexidade para a obtenção de medidas objetivas, tais como a realização de provas de função pulmonar nessa faixa etária, são justificativas para esse fato. Especialistas na abordagem desses pacientes, da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, após revisão extensa da literatura pertinente elaboraram esse documento, onde são comentados os possíveis agentes etiológicos, prevalência, diagnóstico diferencial, assim como tratamento e prevenção da sibilância e asma em pré-escolares.

**Descritores:** Asma, pré-escolares, alergia, vírus, tratamento.

## ABSTRACT

Asthma is one of the most frequent chronic diseases in childhood. A significant portion of children with asthma develop symptoms in the first years of life, but diagnostic confirmation is not always easy. The difficulty is justified by other causes of wheezing that can generate diagnostic confusion, and by the complexity involved in obtaining objective measures – such as pulmonary function tests – in this age group. Specialists with expertise in the approach of these patients, from both the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics, after extensive review of the pertinent literature, developed this document to discuss possible etiological agents, prevalence, differential diagnosis, as well as treatment and prevention of wheezing and asthma in preschool children.

**Keywords:** Asthma, preschool children, allergy, virus, treatment.

## Introdução

Parcela significativa de crianças com asma desenvolve sintomas nos primeiros anos de vida, mas nem sempre a sua confirmação diagnóstica é fácil. Outras causas de sibilância que podem gerar confusão diagnóstica, além da complexidade para a obtenção de

medidas objetivas, tais como a realização de provas de função pulmonar nessa faixa etária são justificativas para esse fato<sup>1,2</sup>. É importante comentar que o sistema respiratório tem o seu crescimento e desenvolvimento completados ao redor dos oito anos de

1. Sociedade Brasileira de Pediatria - SBP.  
2. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI.

Submetido em: 23/02/2018, aceito em 28/02/2018.  
Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(2):163-208.

vida, o que justifica muitas das diferenças observadas entre crianças e adultos<sup>3,4</sup>. Apesar disso, poucos são os documentos destinados ao diagnóstico de asma nessa população.

Assim, grupo de especialistas (pediatras alergistas, alergistas e pneumologistas pediátricos) envolvidos no atendimento desses pacientes reuniu-se e elaborou o presente documento financiado com recursos próprios das duas associações cuja finalidade, à luz dos conhecimentos mais atuais, é fornecer ferramentas que permitam ao clínico estabelecer o diagnóstico de asma de modo mais preciso, além de permitir acesso a tratamento mais especializado a pacientes menores de cinco anos.

### Definição

A asma é a doença crônica mais comum na infância e pode causar morbidade significativa (perdas de dia de aula, atendimentos em serviços de pronto-atendimento, hospitalização, entre outras). É doença heterogênea geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida pela história de sintomas respiratórios tais como sibilância, respiração rápida e curta, aperto no peito e tosse que variam com o tempo e a intensidade, associados à variação do fluxo expiratório<sup>5</sup>. Em geral, a asma inicia-se nos primeiros anos de vida, e pode ser confundida com outras doenças que também cursam com os sintomas acima descritos, o que retarda a instituição de tratamento adequado. Segundo alguns autores, a referência à expressão “sibilância recorrente”, ou seja, mais de três episódios de sibilância por ano, tem sido por eles defendida como sinônimo de asma<sup>5,6</sup>. Nessa fase da vida é importante identificar os principais agentes desencadeantes de episódios de sibilância<sup>5-7</sup>.

### Microbioma respiratório

Atualmente, há evidências sugestivas de que a mucosa respiratória saudável é habitada por microbiota específica com maior densidade nas vias aéreas superiores. O desenvolvimento deste microbioma das vias aéreas ocorre exponencialmente muito cedo na vida e, mais tarde, de alguma forma pode ser influenciado pelo meio ambiente, estado de saúde e idade. O parto vaginal, o aleitamento materno, as exposições ambientais durante as primeiras horas de vida e o ambiente em que vive a criança em torno dos primeiros 100 dias parecem definir a formação da microbiota respiratória com potencial de garantir

condições de saúde respiratória ao longo da vida. Neste aspecto, o tipo de partículas de poeira inaladas que transportam uma mistura complexa de micróbios e de fatores microbianos, poderiam interferir neste microbioma e assim ter alguma influência nas respostas imunológicas inatas e adaptativas<sup>8</sup>.

Em indivíduos normais, as vias aéreas superiores que representam grande superfície de contato com o meio externo, mostram especificidade de nichos bacterianos, de acordo com a região anatômica, onde no nariz, por exemplo, há predomínio de actinobactérias associadas à pele, enquanto na orofaringe encontra-se em maior proporção membros dos filos *Firmicutes* e *Proteobacteria*<sup>9</sup>.

Quando o Projeto Microbioma Humano foi criado, o sistema respiratório não foi incluído, pois se acreditava que o tecido pulmonar fosse estéril, porém a partir das novas técnicas de detecção e replicação de microrganismos, sobretudo o sequenciamento via 16S rRNA, tem sido possível estabelecer um padrão microbiano associado aos pulmões, embora com densidade populacional muito baixa, o que faz com que alguns pesquisadores ainda questionem a possibilidade de contaminação na coleta ou do próprio “kit” de extração do RNA<sup>10</sup>. Contudo, no epitélio respiratório, em nível pulmonar, em indivíduos normais, é possível detectar-se quantidades proporcionais de espécies dos cinco maiores filos, quer sejam *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* e *Bacteroidetes*<sup>9,11</sup>.

Dessa forma, assim como o microbioma intestinal tem sido responsabilizado como elemento fundamental no mecanismo patofisiológico de diversas doenças, intestinais e/ou sistêmicas, o microbioma respiratório (vias aéreas superiores e pulmão) provavelmente guarde estreita relação com o desenvolvimento de doenças respiratórias, como por exemplo, a asma, quer na sua forma de início precoce, na sibilância do lactente, ou na sua forma estabilizada mais clássica, nos adolescentes e adultos<sup>9</sup>.

Com relação ao microbioma das vias aéreas superiores, estudo de seguimento de crianças após o nascimento mostrou que a maioria delas foi inicialmente colonizada por *Staphylococcus* ou *Corynebacterium*, antes da colonização mais estável com *Alloiococcus* ou *Moraxella*. Incursões transitórias de *Streptococcus*, *Moraxella* ou *Haemophilus*, características do microbioma da nasofaringe parecem ser determinantes na propagação de infecção para as vias aéreas inferiores, na gravidade dos sintomas relativos ao processo inflamatório e no risco futuro de desenvolvimento da asma. A colonização as-

sintomática precoce (em menores de um ano) com *Streptococcus* foi um forte preditor para sensibilização alérgica, aos dois anos, e sibilância de repetição/asma entre os cinco e dez anos de idade. Além disto, o uso precoce de antibióticos na infância interrompeu os padrões normais da colonização do trato respiratório<sup>10</sup>. Já, nos indivíduos com asma parece haver um desequilíbrio em alguns destes filões da microbiota pulmonar, como por exemplo, um aumento na quantidade e variedade de espécies pertencentes ao filo *Proteobacteria*, como as famílias: *Comamonadaceae*, *Nitrosomonadaceae*, *Oxalobacteraceae*, *Pastereurellaceae* e *Pseudomonadaceae*. Por outro lado, observa-se diminuição nas espécies dos filões *Bacteroidetes* e *Firmicutes*<sup>9,11</sup>.

Pacientes com asma não controlada e/ou corticorresistente são predominantemente colonizados por microrganismos patogênicos como a *Moraxella catarrhalis* e membros do gênero *Haemophilus* ou *Streptococcus*. Além disto, o microbioma pulmonar de pacientes com asma, diferentemente do de controles saudáveis, apresenta tipos de fungos diferenciados, como: *Psathyrella candolleana*, *Termitomyces clypeatus*, *Grifola sordulenta* e *Malassezia pachydermatis*, sendo este último associado ao desenvolvimento de dermatite atópica neste perfil de pacientes. Em modelo murino, a instalação de disbiose fúngica, por meio da utilização de antifúngicos induziu maior grau de inflamação brônquica, ratificando tal relação<sup>11,12</sup>.

Embora os estudos apresentados demonstrem uma relação do microbioma respiratório com a sibilância do lactente e/ou asma, isto não significa necessariamente, até o momento, situação de causalidade. Fato este que mantém o questionamento central ainda sem resposta: seriam as alterações do microbioma respiratório a causa do processo inflamatório crônico característico da sibilância/asma? Ou seriam consequência, a partir de um processo inflamatório previamente instalado, que promoveria uma seleção de microrganismos mais adaptados a este substrato patológico?

### Sibilância e agentes infecciosos

O papel de agentes infecciosos distintos na gênese da asma é variado. Além das manifestações agudas com exacerbações da doença já estabelecida, sugere-se uma associação entre a infecção, especialmente por vírus e o início de sintomas recorrentes de sibilância e asma em crianças, adolescentes e adultos jovens<sup>13,14</sup>.

A exacerbação da asma associada a infecções virais é mais frequente durante a idade pré-escolar e escolar, e, embora a prevalência de asma seja mais comum em meninos nesta idade, não há evidências de que a incidência ou prevalência de asma relacionada à infecção varie de acordo com o gênero<sup>13</sup>.

Muitos autores têm estudado a relação entre a infecção viral, notadamente pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) e o posterior desenvolvimento de asma. Avalia-se o fato de certos indivíduos apresentarem uma predisposição genética para a sibilância induzida por vírus e o desenvolvimento da asma<sup>15</sup>.

As infecções bacterianas e a colonização do trato respiratório também foram associadas à exacerbação e à sibilância recorrente, um efeito que pode ser independente ou relacionado a um cofator, como os vírus. Infecções bacterianas atípicas, como as causadas por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* e as por fungos, especialmente a aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), também desempenham um papel potencial na indução e exacerbação da doença<sup>15</sup>.

Comprovou-se interações bidirecionais entre vírus e bactérias nas vias aéreas e que parecem influenciar a gravidade da doença e a probabilidade de crise<sup>16</sup>.

### Vírus

Estudos epidemiológicos, com crianças com diagnóstico de pneumonia aguda adquirida na comunidade, mostraram o VSR como o agente etiológico mais comum em vários continentes<sup>17,18</sup> e responsável por epidemias da doença em todo o mundo<sup>19</sup>. Acima de 90% das crianças com até dois anos de idade apresentam anticorpos para o VSR, denotando algum contato com este vírus até esta idade<sup>20</sup>.

Outros vírus, como o rinovírus humano (RVH), influenza, o grupo parainfluenza e o adenovírus, também estão entre os agentes causadores de infecções do trato respiratório inferior em crianças menores de cinco anos de idade<sup>21-23</sup>. O coronavírus, bocavírus e metapneumovírus também foram isolados em secreções de crianças com infecções agudas do trato respiratório inferior, boa parte dos pacientes apresentavam sibilos como sintoma<sup>24-26</sup>, porém o papel destes vírus na sibilância recorrente ainda é discutido.

Os enterovírus têm sido responsabilizados por ocasionar quadros de sibilância em crianças<sup>18</sup>.

Tanto o VSR como o RVH são capazes de produzir doenças agudas graves do trato respiratório

inferior (bronquiolite) que requerem hospitalização, e evidências apontam estes vírus como envolvidos em risco subsequente de sibilância e desenvolvimento de asma<sup>27</sup>.

### **Rinovírus Humano (RVH)**

O RVH é o vírus respiratório mais prevalente nas infecções respiratórias e é classificado em três espécies (A, B e C), sendo cada uma delas composta por diferentes subtipos: A (80 sorotipos), B (32 sorotipos), e C (até 55 sorotipos)<sup>28</sup>.

Existem diferenças significativas entre as espécies RVH. Os RVH-A e C, mais parecidos filogeneticamente, são propensos a causar doenças respiratórias moderadas a graves<sup>29</sup>. O RVH-C está associado a exacerbações de sibilância clinicamente significativas<sup>30</sup>, e tende a maior viremia, conferindo-lhe um potencial mais virulento<sup>30</sup>.

Tanto em adultos como em crianças, o RVH é o vírus mais frequentemente identificado associado à crise de asma<sup>31,32</sup>. Os mecanismos celulares presentes na asma e que justificam essa ocorrência incluem maior expressão de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) em células epiteliais respiratórias, interrupção da função de barreira epitelial, apoptose prejudicada, aumento da lise celular, resposta Th1 deficiente (por exemplo, interferon [IFN]- $\gamma$ ) e o maior recrutamento de neutrófilos<sup>33</sup>. Diante disso, e com o epitélio danificado, o indivíduo com asma fica predisposto a infecções virais, que levariam à inflamação e consequente obstrução das vias aéreas.

A infecção por RVH também induz a formação de mediadores pró-inflamatórios, incluindo interleucina (IL) -6, IL-8, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL- $\beta$ , regulador da ativação T normal expresso e segregado (RANTES) e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)<sup>34</sup>. As espécies A e B utilizam principalmente a ICAM-1 e o receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) como receptores para entrada na célula e replicação, enquanto que RVH-C utiliza um receptor único, ainda não identificado<sup>35</sup>.

Além do aumento dos neutrófilos, a crise da asma induzida por RVH também pode estar associada ao aumento dos eosinófilos nas vias respiratórias<sup>36</sup>. Estes eosinófilos ligam-se ao RVH e participam de respostas imunológicas específicas, apresentando antígenos e ativando células T<sup>37</sup>. As células T ativadas juntamente com a proteína catiônica eosinofílica (ECP) aumentam a expressão de ICAM-1 em células

epiteliais<sup>38</sup>. Como já conhecido, 90% dos RVH-A e RVH-B utilizam o ICAM-1 como receptor, levando então a um ciclo de perpetuação da infecção viral e inflamação<sup>38</sup>.

### **Vírus Sincicial Respiratório**

O VSR apresenta dois grupos antigênicos: A e B, sendo o VSR-A predominante no outono e início do inverno, e o VSR-B no inverno e no início da primavera<sup>39</sup>. Comumente o VSR-A está associado a doença mais grave que o VSR-B<sup>40</sup>. Dentre as proteínas virais traduzidas por este vírus, três delas: as proteínas F, G e SH, são as mais importantes, por ligarem o vírus à célula hospedeira<sup>41</sup>.

O VSR é o principal agente relacionado à bronquiolite viral aguda e também pode contribuir para exacerbações de asma em crianças e adultos<sup>35</sup>, por induzir inflamação e promover a hiper-reatividade das vias aéreas<sup>42</sup>.

Tem-se procurado identificar a resposta imunológica responsável por esta situação, já no momento da infecção aguda<sup>43-47</sup>. Analisando a resposta humoral e celular de crianças infectadas pelo VSR, demonstrou-se que antes do terceiro mês de vida a taxa de soroconversão é baixa, e a detecção de níveis altos de IgG específica, especialmente IgG1, ocorre às custas de anticorpos maternos, que apresentam pouca atividade neutralizadora<sup>48</sup>. Crianças maiores de três meses de idade, onde já ocorre resposta humoral efetiva por linfócito B (CD20), apresentam boa soroconversão<sup>48</sup>.

Em humanos e em modelos animais, os linfócitos pulmonares, quando infectados pelo VSR, estimulam ambas as respostas Th1 e Th2. As principais proteínas do hospedeiro envolvidas são ICAM-1, IFN- $\gamma$ , ERK 1,2, STAT – 1/3 e PKC- $\alpha$ <sup>49</sup>. O IFN- $\gamma$  parece estar relacionado à replicação do VSR, e as demais proteínas à sua expressão gênica precoce e à inflamação<sup>49</sup>. Mais recentemente, outras ILs também foram identificadas na infecção pelo VSR, como IL-12, IL-18, e quimocinas como o IL-8, IL-10, RANTES, proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-1 $\alpha$ , proteína quimiotática de monócitos (MCP)-1 e eotaxina<sup>50,51</sup>. Após a apresentação do antígeno viral, o recrutamento de células inflamatórias adicionais, como células T CD8+, células B e granulócitos (neutrófilos e eosinófilos, pode ocorrer<sup>51</sup>.

Na vigência da infecção pelo VSR comprovou-se, em determinadas situações, a ocorrência da estimulação de linfócitos Th2<sup>52</sup>. Os níveis de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$

foram significativamente menores na exacerbação de asma induzida por VSR quando comparados aos de indivíduos com asma infectados com o vírus influenza<sup>53</sup>. De fato, a resposta Th1 mais fraca durante a infecção viral nesses indivíduos pode levar à redução da depuração viral e prolongar a doença, ou torná-la mais grave<sup>53</sup>. O VSR é potente indutor de quimocinas<sup>51</sup>, RANTES e eotaxina. A eotaxina parece ser um componente chave da resposta Th2<sup>54</sup>. Níveis de eotaxina correlacionam-se estreitamente com a degranulação dos eosinófilos (neurotoxina derivada de eosinófilos [EDN] e ECP) na asma<sup>54</sup>.

Quanto à gravidade da doença aguda pelo VSR, a presença de níveis elevados de IgE específica contra o vírus, bem como níveis de IL-2 e IL-10, estão relacionados à gravidade do episódio agudo, duração da insuficiência respiratória e consequentemente maior morbidade do quadro respiratório após a alta<sup>55,56</sup>.

Fatores do hospedeiro podem ser críticos na determinação da gravidade da doença induzida por VSR, mesmo quando estão relacionados à idade, infecção recente, poluição e exposição a alérgenos<sup>57</sup>. Estudos genéticos de hospedeiros observaram vários polimorfismos, incluindo aqueles no receptor de quimocinas KCR550 (que se liga a MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  e RANTES), CXCL8, IL-4 e variantes promotoras de IL-9, IL-10 e TNF- $\alpha$  que se relacionaram à doença grave pelo VSR, confirmando assim a contribuição das interações gênico-ambiente com a suscetibilidade a doenças induzidas pelo VSR<sup>57</sup>.

### **VSR e desenvolvimento de asma: o ovo ou a galinha?**

Estudos de crianças com bronquiolite confirmada pelo VSR acompanhadas por três anos verificaram que 60% apresentaram sibilância recorrente no período de acompanhamento contra 32% dos indivíduos controle. Entre os casos VSR positivos, 32% apresentavam relação com atopia<sup>44</sup>.

Estudo de seguimento ambulatorial de crianças com infecções virais de diferentes etiologias até os 13 anos, concluiu que as com infecção confirmada pelo VSR apresentaram três a quatro vezes mais chances de sibilância recorrente até os seis anos de idade quando comparadas aos controles<sup>45</sup>, entretanto, aos 13 anos de idade esta diferença não foi significativa. Os demais agentes etiológicos identificados neste estudo: influenza, adenovírus, rinovírus, clamídia e até algumas bactérias, mostraram a mesma tendên-

cia de manutenção de sintomas recorrentes após a infecção aguda, porém em menor consistência quando comparado ao VSR<sup>45</sup>.

Referente ao VSR sugere-se duas hipóteses que justifiquem a associação da infecção com sibilância recorrente e asma. Na primeira, a infecção aguda por VSR (bronquiolite aguda) seria o desencadeador da sibilância recorrente em pacientes com predisposição à atopia, e, na segunda, essa infecção, em fase precoce da vida, seria a causadora da asma.

Na primeira hipótese, o VSR seria um mero indicador de uma condição pré-existente<sup>58</sup>. Seriam fatores predisponentes para o desenvolvimento de sibilância recorrente a partir da infecção aguda pelo VSR: hipersensibilidade a alérgenos comuns, hiper-responsividade da via aérea e alterações anatômicas ou fisiológicas<sup>58</sup>. A produção de IgE específica ao VSR, e o consequente envolvimento de mastócitos e basófilos na infecção aguda, parece ser condição inerente da criança infectada, além de ser fator sinalizador de atopia e sibilância recorrente<sup>59,60</sup>.

A detecção de histamina em secreção nasofaríngea, de leucotrieno (LT) C4 urinário, de eosinofilia periférica e de proteína catiônica eosinofílica (ECP) têm sido consideradas bons marcadores de sibilância recorrente neste grupo de indivíduos<sup>46,61,62</sup>. A predisposição de produzir uma reação de hipersensibilidade tipo I quando em contato com o VSR tem sido o fator determinante dos sintomas recorrentes.

A administração de omalizumabe reduziu as exacerbações de asma sazonal causadas principalmente por infecções virais das vias aéreas superiores<sup>14</sup>. Essas observações indicam que as interações entre a sensibilização alérgica (antígeno - formação específica de anticorpos IgE) e doenças respiratórias virais desempenham um papel importante no controle da asma<sup>14</sup>.

Estudos genéticos já apontaram para o fato da variabilidade genética, em vários *loci* diferentes (CDHR3 e região 17q21 no genoma), contribuir para a frequência e gravidade da resposta do hospedeiro à infecção viral<sup>63,64</sup>.

A presença de hiper-responsividade brônquica a estímulos inespecíficos parece ser uma condição pré-existente que precisa ser valorizada. Sugere-se que crianças com hiper-responsividade quando em contato com VSR desencadeariam sintomas respiratórios mais facilmente quando comparadas a crianças sem esta condição<sup>65</sup>. A dificuldade em confirmar hiper-responsividade por meio de exames de provo-

cação (metacolina, histamina), especialmente antes do episódio agudo, tem deixado esta hipótese ainda distante de confirmação<sup>65,66</sup>.

Alterações anátomo-fisiológicas, como redução do calibre da via aérea e conseqüente redução da função pulmonar, seriam fatores predisponentes de sibilância por vírus. Demonstrou-se que crianças com parâmetros reduzidos de função pulmonar ao nascimento apresentam mais sibilância ao contato com vírus e quadros de recorrência destes sintomas até aproximadamente os três anos de idade, seriam os sibilantes transitórios<sup>65</sup>.

A segunda hipótese sustenta a ideia de que o VSR seria causador de quadros de sibilância recorrente em crianças sem predisposição para asma. Nestes casos, o dano da mucosa respiratória gerado pelo intenso processo inflamatório durante a infecção aguda, facilitaria a sensibilização a alérgenos ou provocaria a exposição de receptores irritativos, resultando na sibilância recorrente<sup>66</sup>. Linfócitos humanos após infecção por VSR demonstraram grande sensibilização ao ácaro *Dermatophagoides farinae*, caseína e ovoalbumina<sup>67</sup>.

É importante lembrar que fatores como poluição, tabagismo passivo e sensibilização a outros alérgenos fazem parte da vida destas crianças e podem interferir em diferentes proporções com quadros de sibilância recorrente durante a infância e a vida adulta<sup>17</sup> (Figura 1).

### Enterovírus (EV) EV-D68

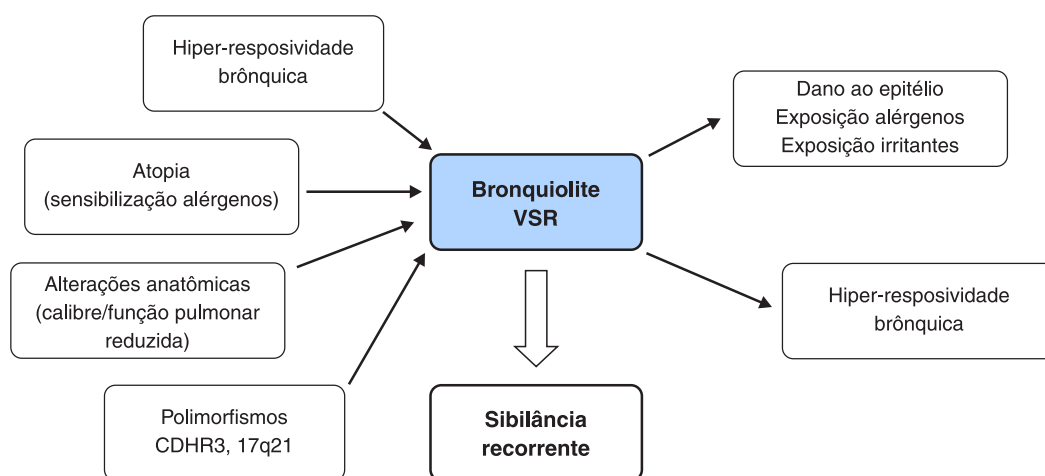
Os EV, incluindo os poliovírus, circulam principalmente no verão, havendo queda dessa circulação em climas temperados<sup>69</sup>. Existem mais de 100 EV humanos e não humanos, sendo os mais novos classificados em quatro espécies, EV-A, EV-B, EV-C e EV-D. O EV-D inclui três subtipos conhecidos por causar doenças em seres humanos: EV-D68, EV-D70 e EV-D94<sup>70</sup>.

Embora o EV-D68 tenha sido isolado em 1962, surgiu na última década como um patógeno respiratório importante, com infecções comprovadas em vários continentes, causando doença respiratória grave, especialmente em crianças com asma<sup>71</sup>.

Desconhece-se a patogênese do EV-D68 na via aérea inferior, uma vez que os receptores celulares para este vírus são encontrados predominantemente no trato respiratório superior<sup>72</sup>. Sugere-se que cepas recentes de EV-D68 que estão associadas à infecção do trato respiratório inferior tenham sofrido mutações genéticas capazes de influenciar a antigenemia ou o trofismo pelas células das vias aéreas inferiores<sup>72</sup>.

### Outros vírus

O impacto do vírus Influenza sobre a asma tem sido debatido<sup>73</sup>. Observa-se morbidade significativa associada à infecção por Influenza em pacientes com condições crônicas subjacentes (como a asma), em



**Figura 1**

Representação das hipóteses de sibilância recorrente após infecção pelo VSR<sup>16,68</sup>

comparação a controles saudáveis<sup>74</sup>. Observou-se taxa média quatro vezes maior de hospitalizações associada à gripe, e duas vezes maior de visitas ambulatoriais, para o grupo de crianças com asma<sup>75</sup>. Mais estudos precisam ser realizados para confirmar uma forte associação de gripe e exacerbações de asma.

O metapneumovírus humano (MPV), um Paramyxovirus estreitamente relacionado ao RSV, tem sido associado, tanto ao início da asma quanto às exacerbações nas populações pediátricas e adultas<sup>76</sup>. Estudo com crianças internadas por bronquiolite viral, comparando as causadas por MPV e VSR nos dois primeiros anos de vida, documentou ser a infecção por MPV o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da asma nos anos pré-escolares (OR = 15,9)<sup>76</sup>. Outros estudos encontraram resultados semelhantes com maior significância em crianças até três anos de idade, indicando o MPV como importante no início da vida<sup>76</sup>.

Outros vírus, como o Bocavírus, detectados com certa frequência nas infecções de vias aéreas inferiores de crianças, necessitam ser melhor avaliados no que se refere às exacerbações de asma, bem como seu impacto na indução de sibilância recorrente<sup>25,26</sup>.

### Bactérias

Além dos vírus, investigações comprovam a relação entre o microbioma do hospedeiro e o início de exacerbações de asma. Estudo mostra associação entre a colonização da hipofaringe neonatal por *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* com o aumento do risco de desenvolver sibilância recorrente e asma na infância<sup>77,78</sup>. Não é claro, a partir desses achados, se a colonização precoce com esses organismos influencia o desenvolvimento da asma, ou se a presença desses organismos é um reflexo de um sistema imunológico modificado, que predispõe à alteração de respostas das vias aéreas do hospedeiro a agentes patogênicos respiratórios<sup>79</sup>.

### Bactérias atípicas

As infecções por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* desempenham papel potencial na indução e exacerbação da asma<sup>79</sup>. Os primeiros estudos envolvendo *C. pneumoniae* sugerem ligação entre a infecção e o início da asma<sup>80</sup>.

Indivíduos com asma estável com positividade à reação em cadeia da polimerase (PCR) para *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* melhoraram sua função pulmonar quando tratados com claritromicina<sup>81</sup>, embora a adição de claritromicina à fluticasona não tenha se associado à melhora semelhante da função pulmonar e do controle de asma, e houve algum resultado somente na hiper-responsividade brônquica<sup>39</sup>.

Estudo longitudinal com indivíduos diagnosticados com infecção aguda ou crônica por *C. pneumoniae* não mostrou maior chance de desenvolverem asma em comparação a outros sem infecção, no entanto, os que desenvolveram asma tiveram declínio mais progressivo da função pulmonar, em comparação aos sem infecção pelas bactérias citadas<sup>40</sup>.

Crianças com asma têm níveis de anticorpos para *M. pneumoniae* mais baixos quando comparados a controles saudáveis, sugerindo resposta humoral mais fraca. Entre os pacientes com asma, aqueles que apresentaram resultados positivos para *M. pneumoniae* tiveram escores significativamente menores nos questionários de controle de asma e de qualidade de vida<sup>82</sup>.

### Sibilância e alergias

Estudos populacionais prospectivos de longo prazo, sobretudo coortes de nascimento, têm fornecido cada vez mais novos conhecimentos sobre o desenvolvimento e a história natural da asma e sibilância na infância e adolescência.

A coorte de Tucson<sup>1</sup> mostrou que a história familiar de atopia, principalmente materna, é o fator de risco mais bem definido para o desenvolvimento de sibilância recorrente e o aparecimento de asma que persiste ao longo da infância, achado este corroborado por outros autores<sup>83</sup>.

Estudo conduzido em Curitiba, integrante do Estudo Internacional de Sibilâncias em Lactentes (EISL), mostrou que crianças cujos pais e irmãos tinham história de asma apresentaram maior chance de crises de sibilos no primeiro ano de vida do que aquelas sem história familiar, independentemente de outros fatores de risco<sup>84</sup>. Estes resultados ressaltam a importância dos fatores genéticos no desenvolvimento de sibilos em lactentes.

Um conjunto de evidências sugere que nos dois primeiros anos de vida é possível que seja comum a progressão de outras doenças alérgicas, como a

dermatite atópica e a alergia alimentar, evoluírem para sibilância, asma e sensibilização a alérgenos inalatórios na idade escolar<sup>85-87</sup>. Estudos mostraram que lactentes com dermatite atópica e sensibilização a ovo e outros alérgenos alimentares têm maior risco para o desenvolvimento posterior de asma, em especial naqueles com mutação dos genes da filagrina<sup>88,89</sup>.

A sensibilização a aeroalérgenos no início da vida também constitui importante fator de risco para o desenvolvimento de asma na infância<sup>90,91</sup>. Essa relação parece ser mais complexa do que simplesmente a presença ou ausência de atopia, com a época de início, o tipo e número de aeroalérgenos envolvidos desempenhando um papel importante nesta associação<sup>92,93</sup>.

Estudos diversos revelaram que crianças monossensibilizadas, especialmente aos ácaros da poeira domiciliar, têm melhor prognóstico para asma do que aquelas com atopia múltipla precoce (aeroalérgenos e/ou alimentos)<sup>94-96</sup>. Crianças com este perfil de sensibilização alérgica podem apresentar um fenótipo particular de asma de mau prognóstico, caracterizado por sibilância persistente, exacerbações graves com admissão hospitalar, e perda progressiva da função pulmonar ao longo da infância<sup>97-99</sup>.

Além disso, a sensibilização aos aeroalérgenos parece aumentar o risco de sibilância induzida por rinovírus, e a combinação de sensibilização precoce e infecção viral pode ter um efeito sinérgico no risco de asma futura<sup>100</sup>.

É importante ressaltar que respostas IgE específicas dirigidas a proteínas alimentares, particularmente ao ovo de galinha e ao leite de vaca, assim como para aeroalérgenos, podem já estar presentes durante os primeiros meses de vida. Deste modo, a realização de testes alérgicos (cutâneos ou séricos) deve ser considerada em lactentes e pré-escolares com sibilância, uma vez que estes podem ter alto valor preditivo para o desenvolvimento de asma na idade escolar e adolescência, e podem contribuir para o melhor controle precoce da doença<sup>101</sup>.

Estudos genéticos sobre asma representam um desafio em função da sua natureza multifatorial, diferentes exposições ambientais ao longo da vida e complexidade das interações genético-ambientais e gene-a-gene. Além disso, especialmente na infância, esta avaliação é dificultada pela presença de desfechos comuns a diferentes fenótipos clínicos da doença, como sibilância e tosse. Apesar dessas dificuldades, alguns genes candidatos foram estudados

quanto a sua possível associação com a regulação da inflamação alérgica. Este grupo inclui aqueles que regulam a diferenciação Th1 / Th2 e sua função efetora, como IL-13, IL-4RA, STAT6, TBX21 e GATA3, bem como os genes IRAKM e PHF11, que potencialmente regulam a sensibilização atópica e o grau de inflamação ao nível dos órgãos-alvo nas doenças alérgicas<sup>102</sup>.

### Epidemiologia da sibilância/asma

Estudos epidemiológicos têm empregado a persistência da sibilância ou a sua recorrência (três ou mais episódios, SR) no lactente como sinônimo de asma. A SR representa problema significativo de saúde pública, sobretudo em países em desenvolvimento. A aquisição de um instrumento padronizado, utilizado em lactentes, sobre sibilância e fatores associados (EISL)<sup>103</sup> permitiu pela primeira vez conhecer-se a real dimensão da sibilância em lactentes de países desenvolvidos e em desenvolvimento, e revelou serem significativamente maiores nestes últimos<sup>103,104</sup>.

O EISL foi idealizado como um estudo multicêntrico internacional, com participação de países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru, Uruguai e Venezuela), da Espanha e da Holanda, cujos dados foram obtidos por questionário escrito e padronizado, validado para o português, espanhol e inglês, respondido pelos pais ou cuidadores de lactentes com 12 a 15 meses de vida<sup>103</sup>.

Na Tabela 1 são apresentados os dados de prevalência obtidos pelo EISL em centros brasileiros, da América Latina, assim como a compilação de centros europeus. Nela observamos grande variação. No Brasil a prevalência de sibilância alguma vez, no primeiro ano de vida, oscilou entre 27,1% e 63,6%, a de sibilância recorrente entre 11,8% e 36,3%, a de diagnóstico médico de asma entre 2,6% e 24,0% (Tabela 1). As maiores taxas de prevalência foram observadas em Porto Alegre. Por comparação simples verificamos que os nossos dados foram superiores aos observados na Europa. Embora parcela significativa de lactentes tenha recebido o diagnóstico de asma por médico, a prescrição de medicamentos para o seu controle não foi paralela<sup>104</sup>. Entre os lactentes com sibilância recorrente foram observadas as maiores taxas de morbidade<sup>104,105</sup>.

O estudo das taxas de prevalência de sibilância em centros que participaram de duas fases do EISL, intercaladas por período de sete anos, possibilitou



avaliar a tendência temporal da prevalência da sibilância. No Brasil, os municípios de Curitiba<sup>108,109</sup> e São Paulo<sup>110,111</sup> participaram dessas duas avaliações (Tabela 2). Houve permanência de valores altos para a prevalência de sibilância no primeiro ano de vida, embora com tendência a queda nos demais. Menores índices de hospitalização por sibilância e procura por serviços de urgência ocorreram em Curitiba (Tabela 2).

Outro desafio com esses pacientes que iniciam quadro de sibilância no primeiro ano de vida é reconhecer quais persistirão com sibilância, e serão definidos como tendo asma. Parte dos lactentes avaliados pelo EISL, em São Paulo, Cuiabá e Maceió foi contatada, em média 18 meses após a primeira avaliação, para conhecer-se a evolução do seu quadro de sibilância. Dos pré-escolares contatados (n = 677), 75,8% permaneciam sem história de

**Tabela 1**

Prevalência de diferentes variáveis relacionadas à sibilância no primeiro ano de vida: *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactente - EISL*

Centro	N	Sibilância (%)	SR <sup>a</sup> (%)	Asma <sup>b</sup> (%)	PS <sup>c</sup> (%)	Hospital <sup>d</sup> (%)
<b>Argentina</b>						
Buenos Aires <sup>105</sup>	1.063	58,9	26,3	3,2	48,3	22,1
<b>Brasil</b>						
Belém <sup>104</sup>	3.029	46,1	21,9	10,1	29,2	8,1
Fortaleza <sup>104</sup>	2.732	45,2	22,1	5,2	27,9	8,4
Recife <sup>104</sup>	1.063	43,0	25,0	9,2	35,1	9,0
Maceió <sup>106</sup>	1.177	40,5	21,4	7,3	24,8	9,0
Belo Horizonte <sup>104</sup>	2.532	50,4	27,5	11,8	35,7	15,8
Cuiabá <sup>105</sup>	1.041	27,1	12,7	2,6	17,3	3,8
São Carlos <sup>105</sup>	336	40,8	21,1	3,3	29,9	9,5
São José Rio Preto <sup>105</sup>	2.920	38,5	11,8	2,5	23,2	6,2
São Paulo <sup>105</sup>	1.334	44,6	21,7	9,7	29,5	14,5
Curitiba <sup>105</sup>	980	39,5	19,7	5,6	19,4	3,9
Blumenau <sup>107</sup>	1.269	56,3	29,3	9,5	36,7	8,7
Porto Alegre <sup>104</sup>	1.016	63,6	36,3	22,4	45,0	17,6
Uruguiana <sup>105</sup>	1.059	28,4	14,0	4,2	20,1	6,9
<b>Chile</b>						
Santiago <sup>105</sup>	892	58,6	20,4	2,6	26,8	6,4
Valdivia <sup>104</sup>	3.075	54,4	21,0	2,7	31,3	12,1
<b>Colômbia</b>						
Barranquilla <sup>104</sup>	1.688	46,0	15,9	10,2	36,0	18,0
Bucaramanga <sup>105</sup>	1.060	22,4	7,5	3,2	14,2	7,1
<b>México</b>						
Mérida <sup>104</sup>	1.406	12,5	2,3	6,4	0,9	1,1
<b>Peru</b>						
Lima <sup>105</sup>	958	33,4	16,6	7,9	19,1	5,6
<b>Uruguai</b>						
Montevideu <sup>105</sup>	762	54,5	26,4	6,3	30,0	17,3
<b>Venezuela</b>						
Caracas <sup>104</sup>	3.009	41,2	17,5	23,5	26,8	12,3
<b>Europa<sup>104</sup></b>	<b>5.063</b>	<b>34,4</b>	<b>15,0</b>	<b>4,7</b>	<b>16,9</b>	<b>4,1</b>

<sup>a</sup> SR = sibilância recorrente (três ou mais episódios), <sup>b</sup> Asma = diagnóstico médico de asma, <sup>c</sup> PS = Idas ao pronto-socorro,

<sup>d</sup> Hospital = hospitalização por sibilância.

sibilância, 7,2% mantiveram sibilância recorrente (sibilância persistente), 9,2% inicialmente identificados como sem sibilância apresentaram piora (sibilância tardia), e 7,8% apresentaram melhora dos sintomas, sendo que 4,2% não apresentaram mais episódios de sibilância<sup>112</sup>.

### Morbidade da sibilância em lactentes

Além da frequência de sibilância no primeiro ano de vida entre os lactentes brasileiros, chama-nos à atenção a morbidade elevada que esse quadro determina. Isto pode ser verificado pela frequência de idas a serviço de urgência, que oscilou entre 17,3% e 45,0%, e a de hospitalização por sibilância entre 3,8% e 17,6% (Tabela 1), valores significativamente mais elevados do que os observados na Europa<sup>104,105</sup>. Entre os SR, a taxa de pneumonias referidas oscilou entre 7,4% e 38,5%<sup>105</sup>.

### Prevalência de asma em crianças

Como resultado da avaliação da prevalência de asma entre crianças brasileiras de 6 e 7 anos, empregando-se o protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), verificou-se valores variados tanto na primeira avaliação<sup>113</sup>, quanto numa segunda<sup>114</sup>, intercaladas em média por 7 anos (Tabela 3).

### Mortalidade por asma em crianças

A implantação de programas de combate à asma tem mudado os índices de morbidade e mortalidade até então conhecidos. O acesso à educação sobre asma, além da disponibilização de medicamentos a partir de 2002 para as formas mais graves, têm sido apontados como os principais responsáveis por esses fatos<sup>119</sup>. Os dados sobre mortalidade por asma em crianças brasileiras de até 19 anos de vida, durante os anos de 1980 a 2007, revelam queda significativa da taxa de mortalidade anual por asma, indo de 0,89/100.000 habitantes a 0,30/100.000 habitantes, sendo a queda mais expressiva entre os menores de cinco anos<sup>120</sup>.

### Fenótipos de sibilância

A presença de sibilância no pré-escolar representa uma condição altamente prevalente, atingindo valores no Brasil entre 27,7% e 63,6% para sibilância alguma vez, e entre 13,5% e 36,3% para sibilância recorrente no primeiro ano de vida<sup>105</sup>. Prever o percentual dessas crianças que serão asmáticas tem sido o dilema da literatura mundial e de pediatras e especialistas que cuidam desses pacientes, buscando formas práticas e não invasivas para sua definição.

O termo "fenótipo" refere-se às características físicas observáveis de um organismo, que incluem

**Tabela 2**

Varição da prevalência de variáveis associadas à sibilância no primeiro ano de vida obtidas em 2005 (S1) e 2012 (S2) em centros participantes do *Estudio Internacional de Sibilancia en Lactentes* (EISL)

Característica	Curitiba			São Paulo		
	S1 (108)	S2 (109)	p	S1 (110)	S2 (111)	p
Sibilos	45,1	39,5	0,002*	63,2	58,6	0,014*
SR	22,6	19,7	0,063	22,7	20,4	0,160
Crise grave	20,9	13,5	0,000*	23,0	22,5	0,790
PS	26,1	19,4	0,000*	29,7	26,8	0,103
Internação	5,7	3,9	0,035*	8,3	6,4	0,075
Pneumonia	6,0	3,9	0,015*	9,4	6,1	0,003*
Asma	4,9	5,6	0,433	2,9	2,6	0,719

Sibilos = sibilos alguma vez, SR = sibilância recorrente (3 ou mais episódios), PS = procura por serviço de emergência, Internação = hospitalização por crise de sibilância, Pneumonia = hospitalização por pneumonia, Asma = diagnóstico médico de asma.

\* Significante.

**Tabela 3**

Prevalência de asma e sintomas relacionados em escolares (6-7 anos de idade) de diferentes centros brasileiros determinada pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC)

Centro	Ano	N	Asma ativa <sup>a</sup>	Asma grave <sup>b</sup>	Asma médico <sup>c</sup>
<b>Norte</b>					
Manaus <sup>115</sup>	2002/3	3.011	24,4	6,6	20,8
Nordeste					
Natal <sup>115</sup>	2002/3	855	29,0	7,8	16,1
Maceió <sup>115</sup>	2002/3	1.990	24,3	7,4	9,6
Aracaju <sup>115</sup>	2002/3	2.443	16,5	4,5	11,3
Feira de Santana <sup>115</sup>	2002/3	440	20,7	5,2	6,4
Salvador <sup>115</sup>	2002/3	998	17,2	3,0	7,7
Vitória Conquista <sup>115</sup>	2002/3	399	24,3	8,5	11,5
<b>Centro-oeste</b>					
Alta Floresta <sup>116</sup>	2007	1.072	21,4	6,0	5,8
<b>Sudeste</b>					
Nova Iguaçu <sup>115</sup>	2002/3	3.249	26,3	7,0	10,4
São Paulo-Oeste <sup>115</sup>	2002/3	3.312	31,2	8,4	7,1
São Paulo-Sul <sup>115</sup>	2002/3	3.047	24,4	4,8	6,3
Santo André <sup>115</sup>	2002/3	2.167	23,9	2,9	4,9
São José Rio Preto <sup>117</sup>	2004	3.794	18,8	2,8	5,9
<b>Sul</b>					
Itajaí <sup>115</sup>	2002/3	1.511	20,6	6,8	10,3
Londrina <sup>118</sup>	2008	3.600	22,0	3,5	10,4
Total	2002/3	23.422	24,3	6,1	10,3
<b>Total geral</b>			<b>23,5</b>	<b>5,7</b>	<b>9,7</b>

<sup>a</sup> asma ativa = sibilos no último ano, <sup>b</sup> asma grave = sibilância tão intensa capaz de impedir de dizer duas palavras seguidas nos últimos 12 meses, <sup>c</sup> asma médico = asma diagnosticada por médico, N = número de participantes.

a aparência, o desenvolvimento, o comportamento do organismo com sinais e sintomas. O fenótipo de um organismo é determinado primariamente pelo seu genótipo, mas sofre influências ambientais sobre esses genes. A primeira classificação de asma em possíveis fenótipos ocorreu há mais de 60 anos, quando se apresentava a asma como extrínseca ou intrínseca<sup>121</sup>, sendo a asma extrínseca aquela de aparecimento na infância, com história familiar e pessoal de atopia e evidência de sensibilização a alérgenos. Já a asma intrínseca se desenvolvia no adulto sem evidência de atopia, e associada à doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA).

Com a descoberta de padrões inflamatórios Th1 e Th2, por muito tempo se acreditou que a asma seria uma única doença com predomínio do componente inflamatório do tipo Th2, onde a obstrução, hiper-responsividade e o remodelamento seriam suas marcas principais, mas muitos estudos demonstraram sua heterogeneidade, especialmente em adultos e adolescentes e em pacientes mais graves que não respondiam tão bem aos corticosteroides<sup>122,123</sup>.

Definir fenótipos baseados em características clínicas, gravidade de sintomas, idade de aparecimento, resposta ao tratamento e mesmo biomarcadores inflamatórios facilitaria a abordagem terapêutica cada

vez mais individualizada – o que vem sendo definido como uma terapêutica-alvo ou personalizada. Outra forma de se classificar a asma nas diferentes faixas etárias seria pela divisão em endotipos, definidos por distintos mecanismos funcionais e fisiopatológicos, e cada endotipo pode abranger diferentes fenótipos, e vice-versa<sup>124,125</sup>.

Os lactentes e pré-escolares apresentam características diferentes dos demais grupos de sibilantes por vários motivos, destacando-se: menor calibre das vias aéreas nos primeiros anos de vida, infecções frequentes por agentes virais numa fase de amadurecimento do sistema imunológico, exposição passiva à fumaça de cigarro e alérgenos, entre outros, com um número grande de outras causas que poderiam provocar sibilância<sup>5</sup>.

A descrição de fenótipos de asma em crianças foi iniciada por estudos de coorte que avaliaram grupos de crianças ao longo de vários anos e que, de maneira retrospectiva, classificaram esses pré-escolares após os seis anos como sibilantes transitórios, sibilantes de início tardio ou persistentes, e descreveram os fatores de risco mais importantes para cada grupo<sup>1</sup>.

Em 2008, um grupo de trabalho da Sociedade Europeia de Doenças Respiratórias tentou simplificar essa classificação em dois grandes grupos: pré-escolares sibilantes após episódios virais ou os com múltiplos desencadeantes. No primeiro grupo, os sintomas seriam desencadeados pelas infecções virais, permaneceriam assintomáticos ou oligossintomáticos entre as crises, e teriam maior chance de reduzirem seus sintomas ao longo dos anos. Já o grupo com múltiplos desencadeantes seria mais sintomático entre as crises, e estas não são relacionadas aos vírus, e podem incluir crianças com fenótipos preditivos de asma<sup>126</sup>. No mesmo ano de 2008, foi publicado o consenso PRACTALL sobre diagnóstico e tratamento de asma na criança maior de dois anos, e que subdividiu os fenótipos de asma pela idade de aparecimento dos sintomas e os agentes desencadeantes. Nessa publicação, o algoritmo para a classificação dos fenótipos se iniciava pela persistência ou não dos sintomas entre as crises. Em seguida levou-se em conta se os desencadeantes eram apenas os vírus ou exercícios, caracterizando as formas intermitentes. Entre os com sintomas persistentes, os alérgenos podem ser os principais desencadeantes, e há um outro subgrupo de pacientes com asma desencadeada por diferentes etiologias. Em todos os grupos poderiam existir crianças sensibilizadas e consideradas atópicas<sup>6</sup>.

A maior desvantagem dessa classificação é não poder prever antecipadamente qual seria o grupo em que os pacientes se classificariam ao início da evolução, além de apresentar baixo grau de evidência<sup>6,126</sup>.

Essas tentativas iniciais de classificação de grupos de pré-escolares sibilantes levaram ao desenvolvimento de vários índices preditivos de asma que vêm sendo utilizados e adaptados às características populacionais de cada país, e serão discutidos em capítulo a seguir nesta diretriz<sup>127,128</sup>.

Os fenótipos de asma baseados no tipo de células inflamatórias envolvidas associados à gravidade e à idade de aparecimento da asma têm classificado os pacientes pelo predomínio de células presentes no lavado broncoalveolar em: fenótipos eosinofílico, neutrofílico ou pauci-granulocítico, e com predomínio Th2 ou não Th2<sup>129</sup>. Estudo de revisão sobre os fenótipos de asma em todas as faixas etárias propõe a seguinte classificação: asma de aparecimento precoce, de maior gravidade e com maior duração de exposição alérgica como Th2 e com predomínio de inflamação alérgica para crianças. Os fenótipos de obesidade e DREA, de aparecimento tardio e relacionados ao fumo de cigarro para os adultos, e no grupo não Th2 onde poderiam predominar os neutrófilos ou o grupo pauci-granulocítico<sup>123</sup>.

Em relação aos estudos genéticos que poderiam auxiliar na classificação fenotípica, ainda não estão bem definidos os genes responsáveis pela susceptibilidade, gravidade e resposta terapêutica na asma<sup>130,131</sup>, com alguns estudos promissores buscando os genes relacionados com fatores epigenéticos<sup>132</sup>.

Revisão sobre a classificação dos sibilantes de 2008 pela Sociedade Europeia de Doenças Respiratórias, promovida em 2014, aponta para uma clara variação na duração dos sintomas e resposta terapêutica, em cada subgrupo de pré-escolares sibilantes, sejam eles anteriormente apontados como sibilantes virais, ou com múltiplos desencadeantes, e sugerem novos estudos que apontem melhores biomarcadores, além dos marcadores clínicos e genéticos<sup>133</sup>.

Estudos evolutivos de pré-escolares sibilantes classificados como sibilantes virais ou com múltiplos desencadeantes, apontavam para a boa evolução dos casos de início precoce e com desencadeantes virais e sem sinais de atopia, tornando-se assintomáticos ou com baixo risco para asma após os cinco anos, ao contrário do grupo com múltiplos desencadeantes e

atópicos<sup>134</sup>. Por outro lado, outros estudos longitudinais mostraram que até 80% dos pré-escolares sibilantes tiveram sua classificação modificada ao longo da evolução<sup>135-137</sup>, com as mais variadas mudanças entre os grupos não sibilantes, sibilantes virais e sibilantes a múltiplos desencadeantes<sup>138</sup>.

A classificação fenotípica mais utilizada e encontrada nos estudos evolutivos ainda permanece com os dois principais tipos: sibilantes apenas com desencadeantes virais, e os com múltiplos desencadeantes, não obstante as críticas e o baixo grau de evidências dessa categorização<sup>135-139</sup>.

Concluindo, a Iniciativa Global para Asma (GINA<sup>5</sup>) em sua revisão mais recente aponta as dificuldades do uso dessas classificações fenotípicas na clínica diária, pela grande variação dos sibilantes em fase pré-escolar ao longo do tempo, tanto em seus aspectos clínicos como na gravidade e resposta terapêutica. Sugere o uso de dados pessoais e familiares de atopia, acompanhamento de sintomas, avaliação inicial de atopia e triagem terapêutica como elementos para a boa evolução desses pacientes e um seguimento mais atento e regular para intervenções mais precoces, na expectativa de melhores definições de classificação ou de biomarcadores para esse grupo de sibilantes tão frequente e variável<sup>5</sup>.

## Diagnóstico da asma no lactente e no pré-escolar

### Clínico

O diagnóstico de sibilância recorrente e asma no lactente e no pré-escolar são essencialmente clínicos, e a presença de sibilância, tosse, desconforto respiratório e despertares noturnos de natureza contínua ou recorrente, são os achados principais.

Sibilância é o sintoma chave, e o pediatra deve estar atento que frequentemente os pais, e até mesmo os profissionais de saúde, confundem o sintoma com roncos e estridor<sup>140,141</sup>. Um inquérito envolvendo 196 menores de cinco anos atendidos em um centro de cuidados terciários de pediatria do Sistema Único de Saúde (SUS) em Pernambuco mostrou por questionário que cerca de 50% das crianças sibilaram alguma vez na vida. No entanto, a superestimação do sintoma foi de quase duas vezes maior quando se comparou com um vídeo-questionário<sup>142</sup>. Auxiliam no diagnóstico de asma a história de melhora dos sintomas com uso de broncodilatador administrado pela via inalatória, além de antecedentes pessoais de doença alérgica

e familiares de asma/alergia. Para que se determine resposta positiva a broncodilatador, é necessário levar em conta se a dosagem e a forma de administração dos fármacos são adequadas (aqui compreendido o tamanho adequado da máscara facial e sua correta adaptação ao rosto), o que muito frequentemente não ocorre<sup>143</sup>.

O diagnóstico de asma em pré-escolares e nos mais jovens é difícil, uma vez que sibilância e tosse são comuns em crianças sem asma e os exames complementares são pouco úteis<sup>5</sup>. Desta forma, muitas vezes é possível apenas o diagnóstico sindrômico de sibilância recorrente, e somente o seguimento até a idade escolar ou posterior permite uma definição etiológica mais precisa.

Assim sendo, o diagnóstico clínico fundamenta-se na anamnese detalhada e exame físico cuidadoso, formulação do diagnóstico diferencial e monitoramento rigoroso, ou seja, o diagnóstico deve ser feito em bases clínicas como nas crianças maiores, adolescentes e adultos (Tabela 4).

### Índices preditivos

O desenvolvimento de qualquer regra de predição clínica inclui inicialmente a sua criação, que deverá ser posteriormente validada, e finalmente ter sua utilidade analisada no comportamento do profissional médico e os seus respectivos desfechos clínicos em diferentes contextos e realidades de saúde. No entanto, a maioria dessas regras de predição não vai além da fase de criação, e este é o caso dos índices preditivos para asma. Muito difundida entre pediatras, o exemplo clássico de uma regra de predição bem-sucedida é o escore de Apgar, ampla e universalmente utilizada há décadas.

Apresentados e por vezes defendidos como métodos de predição de asma ao final do período pré-escolar, estes índices ficaram intimamente relacionados, não apenas com as formas de expressão desta enfermidade e à probabilidade de asma ativa, mas também, equivocadamente, passaram a ser adotados como critérios diagnósticos de asma na idade pré-escolar<sup>140</sup>.

Várias regras de predição foram desenvolvidas para auxiliar o clínico no diagnóstico de asma em pré-escolares, e a multiplicidade delas revela a dificuldade no desenvolvimento de uma regra de ampla aceitação, como é o caso do escore de Apgar. Entre elas se encontram, *Asthma Predictive Index* (API)<sup>144</sup>, *Cumulative risk score of the Isle of Wright*

**Tabela 4**Diagnóstico de asma no pré-escolar<sup>5</sup>

<b>Características sugestivas</b>
1 - Três ou mais episódios de sibilância ao ano na ausência de viroses respiratórias
2 - Pais e/ou irmãos receberam prescrição e usaram medicação inalatória (broncodilatadores, corticoides) em algum momento no passado
3 - Dispneia, sibilância, tosse noturna, desencadeadas por exercício físico ou gargalhadas, exposição a aeroalérgenos e na ausência de viroses respiratórias
4 - Resposta a broncodilatador inalatório durante as crises de sibilância acompanhada e comprovada por médico
5 - Controle dos sintomas após prova terapêutica com corticosteroide inalatório por dois a três meses, com subsequente piora após a suspensão
<b>Não sugestivas e necessidade de investigação complementar</b>
Regurgitação, vômitos, disfagia, “engasgo”, sintomas respiratórios presentes desde o período pós-natal, alterações na ausculta cardíaca e déficit pâncreo-estatural

*birth cohort* (Pontuação de risco cumulativa da coorte de nascimentos da Ilha de Wright)<sup>145</sup>, *Severity score for obstructive airway disease* (Pontuação de gravidade da doença obstrutiva das vias aéreas)<sup>146</sup>, que de fato é uma extensão do escore de gravidade anterior, os dois fenótipos propostos pela *European Respiratory Society (multitrigger wheeze e episodic viral wheeze)*<sup>126</sup>, *Practical Allergy (PRACTALL)*<sup>6,147</sup>, *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*<sup>148</sup> e *Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy* (Prevenção e Incidência Holandesa de Asma e Alergia ao Ácaro, conhecida pela sigla PIAMA)<sup>149</sup>.

A generalização das regras de predição para contextos distintos daquele em que ela foi desenvolvida poderia desdobrar-se no seu emprego amplo na prática clínica. No entanto, esse não é o caso, por vários motivos. A falta de um padrão ouro para diagnosticar a asma no período pré-escolar é uma importante lacuna das regras de predição. Ademais, a definição de asma difere entre os estudos que desenvolveram as regras de predição acima mencionadas. Além do fato de que ainda é desconhecida a definição de asma que realmente identifica a doença neste grupo etário, o que prejudica a comparação das regras de predição entre si, o objetivo da regra de predição deve ser claro: será utilizada como instrumento de triagem diagnóstica (para descartar a asma numa população de pré-escolares), ou como uma ferramenta de diagnóstico (para identificar crianças com maior risco de desenvolvimento de asma em uma população com alta prevalência desta doença)?

É possível identificar várias limitações na acurácia desses índices preditivos na sua habilidade para diagnosticar asma no pré-escolar, a saber:

- 1) têm baixa sensibilidade (menor que 50%, ou seja, aos seis anos serão verdadeiramente asmáticos menos da metade dos indivíduos diagnosticados com asma no período pré-escolar); valor preditivo positivo baixo (menor que 80%, ou seja, pré-escolares diagnosticados como asmáticos terão risco considerável de ser falsamente considerados como asmáticos aos seis anos) e, principalmente, razão de probabilidade ou de verossimilhança reduzida (*likelihood ratio*, em inglês), cujo valor, em geral, não ultrapassa 5,0, como é o caso do API<sup>2</sup> e do PIAMA<sup>149</sup>. O escore desenvolvido por Pescatore e colaboradores constitui a única exceção, pois que, dependendo do ponto de corte, este índice pode atingir valores superiores a 10,0<sup>150</sup>. E este é um critério fundamental, pois para ser clinicamente útil este valor deveria ser igual ou superior a 10,0. A constatação geral é que, para a imensa maioria das regras de predição disponíveis, é de apenas cinco vezes maior a probabilidade de uma dada regra ser confirmada aos seis anos, quando no período pré-escolar asmáticos são comparados com não-asmáticos;
- 2) como dito anteriormente, nenhum desses índices foi validado de forma independente em populações diferentes daquelas em que foram desenvolvidos, originalmente aplicados e avaliados, entre as quais se incluem pré-escolares brasileiros<sup>151</sup>;

- 3) embora frequentemente empregados para estratificar ou selecionar pacientes em ensaios clínicos, há controvérsias se as crianças com escores preditivos positivos e negativos para asma respondem de forma efetivamente diferente às abordagens terapêuticas e, finalmente;
- 4) há evidências que sugerem que o desaparecimento de sintomas de asma no período pré-escolar pode não se correlacionar com a ausência de sequelas futuras (remodelamento brônquico, por exemplo)<sup>143</sup>.

Em conclusão, as regras de predição atualmente disponíveis que visam identificar crianças pré-escolares com asma na idade escolar são de valor clínico modesto. Ademais, até que surjam novos estudos, a utilização de alguma das citadas regras de predição na prática clínica pode afetar negativamente o julgamento clínico clássico, baseado em anamnese e exame físico rigoroso e aprofundado<sup>152</sup>.

### **Laboratorial (alérgico e funcional)**

#### **Alérgico**

Para o diagnóstico de alergia é necessária a correlação entre história clínica e exposição<sup>153</sup>. Pode-se suspeitar de alergia pela anamnese e exame físico, mas a confirmação deve ser baseada na detecção de IgE sérica específica (sIgE) ao alérgeno suspeito. A presença de sIgE mostra que há sensibilização ao alérgeno sob investigação, que não obrigatoriamente é a causa dos sintomas<sup>153</sup>.

#### **Métodos *in vivo***

Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) ou *prick test*

O TCHI é a ferramenta mais comumente utilizada pelo alergista para a pesquisa da sIgE em decorrência da facilidade da técnica, alta sensibilidade, resultado rápido, custo relativamente baixo, além de poder ser realizado ambulatorialmente. A resposta cutânea imediata resulta da ação de mediadores inflamatórios e neurogênicos. Entre os primeiros, a histamina, liberada pelos mastócitos teciduais, produz vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, determinando o aparecimento de pápulas, geralmente acompanhadas por um halo eritematoso<sup>154</sup>.

Devem ser empregados extratos comerciais de alérgenos de procedência idônea e mantidos em

condições adequadas de refrigeração, selecionados com base nos dados da anamnese e no conhecimento do ambiente do paciente.

A técnica consiste na deposição de gotas dos extratos alérgicos padronizados, do controle positivo e do controle negativo na região volar do antebraço, estando a pele sem lesões que interfiram na leitura do teste, com espaço de pelo menos 2 cm entre uma gota e outra. Com o auxílio de um puntor, lanceta ou agulha apropriada, pressiona-se levemente a pele através da gota, produzindo um pequeno orifício na epiderme, sem que ocorra sangramento. Para cada uma das substâncias testadas, deve-se utilizar diferentes puntores. A leitura deve ser feita após 15 a 20 minutos, medindo-se os maiores diâmetros das pápulas e os a eles perpendiculares pelo seu ponto médio, que devem ser somados e divididos por dois, obtendo-se o diâmetro médio. Resultados do diâmetro médio iguais ou superiores a 3 mm são considerados positivos e indicam sensibilização àquele alérgeno<sup>155</sup>.

A correlação entre os resultados positivos do TCHI e os sintomas é maior entre os aeroalérgenos do que entre os alérgenos alimentares, conferindo alta sensibilidade e especificidade ao teste, especialmente no diagnóstico de asma e rinite alérgica.

A deposição dos extratos com intervalo menor do que 2 cm entre eles pode tornar as reações indistinguíveis, comprometendo a leitura dos resultados, assim como a indução de sangramento e a presença de dermatografismo (falsos positivos), e a penetração insuficiente do puntor (falsos negativos). Crianças jovens, mais frequentemente antes dos dois anos, podem apresentar diminuição da reatividade cutânea e menor liberação de histamina local, influenciando os resultados dos TCHI. O uso contínuo ou prolongado de alguns medicamentos, especialmente anti-histamínicos, antidepressivos e corticosteroides, inclusive os tópicos, reduzem a reatividade cutânea, devendo ser suspensos antes da realização dos testes, por períodos determinados pela farmacocinética de cada um. Anti-histamínicos clássicos bloqueiam a reatividade por até 24 horas, enquanto que os de segunda geração podem manter esse efeito por até 10 dias<sup>156</sup>.

Os testes cutâneos devem ser realizados por profissional treinado, sempre na presença de um médico e em local que disponha de equipamento de emergência, pois, embora geralmente seguros, existem riscos de reações adversas graves. Deve-se evitar realizar o teste durante exacerbações.

Os aeroalérgenos mais importantes no Brasil pertencem aos ácaros das espécies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, baratas (*Periplaneta americana*) e epitélios de cão e gato<sup>157</sup>.

### Métodos *in vitro*

#### IgE sérica específica (sIgE)

A determinação da concentração da IgE sérica total tem valor limitado no diagnóstico de alergia, sendo realizada como um exame de triagem. Níveis séricos elevados de IgE total sugerem a possibilidade de sensibilização, no entanto, valores normais não são capazes de excluí-la<sup>158</sup>.

A investigação da sensibilização alérgica *in vitro* se baseia na determinação da concentração de sIgE originalmente pelo teste de quimioluminescência (emissão de luz). O teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme-linked immuno sorbent assay*) permitiu a detecção de todas as classes de anticorpos. O RAST (teste de radioalergosorvência) foi uma variação do ELISA, empregado por muito tempo. Atualmente, foi substituído pelo método de fluorescência enzimática, de maior sensibilidade<sup>159,160</sup>.

Basicamente, o soro a ser investigado é colocado em uma cápsula com estrutura de celulose, semelhante a uma esponja, à qual se encontram aderidos 25 µg do alérgeno a ser estudado. Caso o soro contenha a sIgE para o alérgeno em questão, ocorre a ligação antígeno-anticorpo. A estrutura de celulose permite uma ampla superfície de adesão, minimizando a possibilidade de que excedentes de IgE não encontrem locais de adesão. Após a lavagem do sobrenadante, acrescenta-se uma solução com anticorpos anti-IgE marcados com uma enzima, os quais aderem ao complexo formado anteriormente. O anti-IgE não ligado é removido por lavagem e o complexo é incubado com substrato acoplado à enzima. A reação é suspensa num determinado tempo, e a fluorescência do eluído é mensurada, sendo diretamente proporcional à quantidade de sIgE da amostra. Trata-se de um teste quantitativo, com resultados expressos em kilounidades por litro e limite de variação entre 0,10 kU/L e 100 kU/L para a sIgE, com especificidade entre 84% e 95%, e sensibilidade entre 85% e 94%. Valores iguais ou superiores a 0,35 kU/L caracterizam a presença de sensibilização ao alérgeno avaliado<sup>161</sup>.

Os métodos *in vitro*, apesar de mais onerosos, podem ser realizados em pacientes impossibilitados

de serem avaliados pelos testes cutâneos, ou quando a finalidade é a complementação destes<sup>6</sup>. Com o emprego desses métodos, a pesquisa da sIgE pode ser realizada em qualquer faixa etária, sendo indicada nas manifestações alérgicas cuja fisiopatogenia envolva a sua produção. A correlação com a história clínica torna-se necessária para o diagnóstico de alergia, da mesma forma que ocorre com o TCHI.

Quanto maior o nível de sIgE, maior a chance de o indivíduo ser alérgico, ou seja, apresentar sintomas. Os valores de sIgE que determinam o diagnóstico são chamados de valores de corte, devem ser considerados no contexto em que foram estabelecidos, e nunca serem extrapolados para outras populações.

#### Diagnóstico resolvido por componentes (CRD)

Com o avanço da tecnologia molecular, utilizando o mesmo método de imunofluorescência enzimática, tornou-se possível investigar a sensibilização direcionada aos componentes constituintes da fonte alérgica, teste conhecido como *Component Resolved Diagnosis* (CRD).

A sensibilização a componentes específicos pode adicionar informações, como identificar se a sensibilização é genuína (causada por determinada fonte) ou cruzada (causada por outra fonte), e elaborar prognósticos, pelo conhecimento de que a sensibilização a determinados componentes se associa a alto risco de reação grave (geralmente em alergia alimentar)<sup>162-164</sup>.

A investigação de sIgE pelo CRD pode ser solicitada para cada componente isoladamente, ou pelo painel fixo de 112 componentes alergênicos, o ImmunoCAP-ISAC® (*microarray*), exame útil em casos de polissensibilização<sup>163</sup>.

#### Funcional

A avaliação da função pulmonar tem importante papel no diagnóstico da asma nas crianças maiores e nos adultos. Seu uso nos lactentes e pré-escolares, entretanto, é limitado pelas dificuldades técnicas na realização destes exames nessa faixa etária<sup>164</sup>. Apesar disso, a documentação de obstrução ao fluxo aéreo e de reversibilidade brônquica, duas características importantes da asma, seguramente podem contribuir no diagnóstico da doença, particularmente nas crianças pequenas que não apresentem manifestações clínicas típicas<sup>5,165</sup>. Além do diagnóstico,



a avaliação da função pulmonar nos indivíduos com asma também é relevante no seguimento e no manejo farmacológico da doença.

#### a) Lactentes

O estudo da função pulmonar em lactentes possibilitou avanços importantes no entendimento da asma e da sibilância nas crianças, como na definição dos fenótipos de sibilância na infância, no entendimento do impacto das infecções virais e de diferentes fatores genéticos e ambientais na origem da doença, além do papel de diferentes medicamentos<sup>166</sup>. Apesar da sua importância na pesquisa, a avaliação da função pulmonar em lactentes teve pouco impacto no manejo e diagnóstico da asma na prática médica, uma vez que é realizada apenas em poucos centros de pesquisa. Os exames nessa faixa etária normalmente necessitam sedação, equipamentos caros e sofisticados e equipe altamente especializada.

Diferentes técnicas de avaliação da função pulmonar em lactentes já foram desenvolvidas e padronizadas, como a análise da respiração corrente, da mecânica respiratória passiva, pletismografia de corpo total e curvas expiratórias forçadas<sup>167-170</sup>. Além das dificuldades técnicas na realização dos exames, a interpretação dos resultados dos lactentes no cenário clínico também pode ser prejudicada pela falta de valores de referência apropriados, e pela sobreposição dos valores encontrados nos lactentes saudáveis e doentes<sup>171</sup>.

#### b) Pré-escolares

##### Espirometria

A espirometria é o principal teste de função pulmonar empregado no diagnóstico e seguimento de crianças e adultos com asma. Apesar de tradicionalmente ser realizada apenas em crianças com idade igual ou superior a seis anos, parte considerável das crianças pré-escolares é capaz de realizar manobras espirométricas de modo adequado<sup>165</sup>. Treinamento prévio da criança, equipe experiente do laboratório e programas interativos de incentivo aumentam a probabilidade de sucesso dos testes nas crianças pequenas.

Os critérios para aceitar as manobras e para interpretar os testes são um pouco diferentes nos pré-escolares, e as principais particularidades são mostradas na Tabela 5. Crianças pequenas muitas vezes terminam a expiração antes de um segundo, e volumes expiratórios forçados (VEFt) com tempos

menores devem ser avaliados (VEF<sub>0,75</sub> e VEF<sub>0,5</sub>). Dados de estudos nacionais mostram diferentes taxas de sucesso na realização de espirometrias aceitáveis por pré-escolares, variando de 46%<sup>172</sup> a 85%<sup>173</sup>, com incremento progressivo conforme a idade<sup>172</sup>. Ainda não há consenso sobre os pontos de corte mais adequados para a análise da resposta ao broncodilatador nessa faixa etária<sup>171</sup>.

##### Oscilometria de impulso

A oscilometria de impulso (IOS) é uma técnica simples e não invasiva que avalia a função pulmonar durante a respiração corrente, sem necessidade da realização de manobras respiratórias<sup>165,174</sup>. Por estas características, a IOS tem sido considerada uma técnica particularmente interessante de se empregar em crianças na idade pré-escolar<sup>165,174</sup>. Nesta técnica é possível mensurar a impedância pulmonar e seus componentes (resistência [R] e reactância [X]) em diferentes frequências (5 a 20 Hz)<sup>175</sup>.

Nas crianças com asma é possível observar padrão obstrutivo, com aumento de R5 e de outros parâmetros (frequência de ressonância [Fres] e R5-20), além de redução de X5 (valores mais negativos)<sup>176</sup>. Em crianças maiores, considera-se resposta positiva ao broncodilatador quando há redução nos valores de R5 entre 25% e 35%<sup>174,176</sup>.

A IOS tem sido empregada como método auxiliar no diagnóstico da asma em pré-escolares, assim como no monitoramento clínico, podendo ser empregada como método alternativo ou complementar à espirometria<sup>177</sup>.

##### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da asma em pré-escolares é complexo, uma vez que nessa faixa etária há maior dificuldade e limitações para realização das provas funcionais e alérgicas, além de um maior número de possíveis diagnósticos alternativos. Dados extraídos da anamnese e do exame físico são fundamentais na confirmação do diagnóstico de asma, ou na suspeição de diagnósticos alternativos.

A sibilância respiratória tem sido tradicionalmente usada para definir a asma em crianças pequenas. No entanto, outras doenças que se manifestam com sibilância, tosse e falta de ar devem ser consideradas e excluídas antes de confirmar o diagnóstico de asma no pré-escolar<sup>5</sup>, especialmente em casos de asma grave ou de difícil controle<sup>178</sup>.

**Tabela 5**Principais critérios e parâmetros da espirometria em pré-escolares<sup>165</sup>

Parâmetro	Critério
Volume retro-extrapulado	12,5% da CVF ou 80 mL
Número de curvas aceitáveis	Pelo menos duas
Reprodutibilidade	Diferença nos valores de CVF e VEFt < 100 mL ou 10%
Parâmetros avaliados	Usuais + VEF <sub>0,75</sub> e VEF <sub>0,5</sub>
Término da manobra	Término expiração com fluxo < 10% do pico de fluxo expiratório <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Caso haja término da expiração em fluxos maiores, CVF e FEF<sub>25-75%</sub> não devem ser considerados.

A presença de infecções de vias aéreas de repetição, sintomas neonatais ou muito precoces, desenvolvimento pênodo-estatural inadequado, vômitos associados a sintomas respiratórios, sinais pulmonares focais, hipoxemia na ausência de quadros infecciosos agudos e alterações cardiovasculares sugerem um diagnóstico alternativo para asma. Ainda, é de suma importância questionar a possibilidade de outro diagnóstico quando há ausência de associação dos sintomas com os desencadeantes típicos, como infecções virais das vias aéreas, quando não houver resposta esperada ao tratamento de controle da asma, ou na presença de sibilância contínua<sup>5</sup>.

A descrição dos pais sobre a tosse, a falta de ar e a sibilância e seu padrão podem direcionar o raciocínio ao avaliar uma criança com provável doença de vias aéreas. Alguns distúrbios das vias aéreas produzem sintomas de forma persistente, como as malformações e doenças cardíacas, enquanto outros, como a asma, sibilância transitória induzida por vírus e síndromes aspirativas são intermitentes, e este padrão pode ajudar no raciocínio diagnóstico<sup>179</sup>.

Embora a sibilância seja tradicionalmente o sintoma mais associado à asma, a tosse e a falta de ar podem ser tão comuns quanto a sibilância na infância. Nesta faixa etária, a ausculta do sibilo pelo médico não é um pré-requisito para o diagnóstico de asma, e uma avaliação global quantitativa de sintomas pulmonares significativos nos primeiros três anos de vida seria um melhor preditor de asma do que apenas a avaliação da presença da sibilância<sup>180</sup>. Assim, a tosse crônica, quando persiste por mais de quatro semanas, deve ser avaliada considerando-se a asma um possível diagnóstico, especialmente se há melhora após uso de corticosteroide oral. Outras

causas de tosse crônica devem ser afastadas, e a avaliação detalhada ajudará a definir o tratamento de manutenção apropriado<sup>181</sup>.

Dentre os possíveis diagnósticos diferenciais, destacam-se: anormalidades estruturais das vias aéreas, obstrução intrabronquial, aspiração de corpo estranho, refluxo gastroesofágico com microaspiração recorrente, fibrose cística, imunodeficiências, bronquiectasias, doença pulmonar da prematuridade, síndrome da bronquiolite obliterante. A maioria destas condições exigirá referência ao especialista, se houver suspeita pelo pediatra<sup>178</sup> (Tabela 6).

A investigação de diagnósticos alternativos à asma, quando suspeitada, deve ser dirigida pela história clínica e pelo exame físico, com a solicitação de exames complementares específicos para cada caso. Riscos e benefícios potenciais de cada teste devem ser considerados.

### Avaliação e classificação da asma

Os objetivos finais do tratamento da asma são atingir e manter o controle clínico, reduzir riscos futuros ao paciente e permitir que o mesmo tenha uma vida sem restrições decorrentes da doença<sup>5,6,182-185</sup>.

O conceito de controle da asma é abordado em todos os consensos de tratamento da asma, e o nível de controle está relacionado à terapêutica necessária para a obtenção do mesmo, controle dos sintomas presentes com o exercício, despertares noturnos, uso de medicação de alívio e a capacidade de executar as atividades diárias.

Os riscos de longo prazo ao paciente com controle precário além das exacerbações de asma incluem

**Tabela 6**Diagnósticos diferenciais da asma em pré-escolares<sup>5,178</sup>


---

Doença das vias aéreas superiores – hipertrofia adenotonsilar, rinossinusite, gotejamento pós-nasal
Doença brônquica estrutural congênita – anéis completos de cartilagem, cistos broncogênicos, traqueomalácea
Compressão brônquica/traqueal – anel vascular, cardiomegalia, linfonodomegalia por tuberculose ou linfoma
Doenças endobrônquicas – corpo estranho, tumores
Distúrbios esofágicos/de deglutição – refluxo, incoordenação de deglutição, fenda laríngea ou fístula traqueoesofágica
Causas de infecções pulmonares – fibrose cística, discinesia ciliar primária, imunodeficiências primárias e secundárias
Diversos – infecções virais recorrentes das vias aéreas, displasia broncopulmonar, edema pulmonar secundário a <i>shunt</i> esquerda-direita ou cardiomiopatia, pneumonia de hipersensibilidade

---

restrição ou aceleração da perda da função pulmonar e os efeitos adversos decorrentes do tratamento.

Apesar da utilização de medicação efetiva, muitas crianças não atingem o controle adequado da asma<sup>3,186</sup>. Isto acarreta implicações na qualidade de vida, da atividade física diária e impacta nos custos familiares e sociais da doença.

A conduta na asma deve ser ajustada continuamente de acordo com o nível de controle, objetivando-se manter a doença controlada e a vida do paciente sem ou com pouca limitação. Desta forma, a monitorização contínua é essencial nestas crianças, bem como proporcionar um ótimo controle com a menor dosagem de medicação necessária, minimizando os custos e reduzindo os possíveis efeitos adversos das medicações<sup>5</sup>.

O controle da asma pode ser avaliado utilizando-se diversos indicadores, como sintomas (frequência, intensidade, etc.), consumo de medicação, limitação de atividades, ou por medidas objetivas como avaliação da função pulmonar ou de marcadores inflamatórios que refletem o mecanismo fisiopatológico que envolve a doença.

Os aspectos da doença passíveis de variação com o tratamento devem receber especial atenção, como a frequência e a gravidade dos sintomas, mudanças na função pulmonar, o grau de inflamação e de hiper-responsividade brônquica. Estas podem coexistir em combinações diversas para diferentes pacientes; entretanto, até o momento evidências de como integrar todas estas características para a monitorização ótima da criança com asma ainda são limitadas.

A definição de controle baseada no monitoramento de parâmetros inflamatórios como eosinófilos no escarro e fração exalada do óxido nítrico (FeNO) pode talvez ajudar a avaliar de forma mais específica e detalhada o controle em comparação ao definido apenas por sintomas clínicos, função pulmonar e hiper-responsividade brônquica<sup>187</sup>.

A variabilidade dos sintomas da asma, bem como os dados objetivos encontrados durante a infância serão determinantes no desafio para decidir o que, quando, como, quão frequente, para quem e em quem, diferentes formas de avaliação da asma deverão ser realizadas, para a indicação do melhor tratamento.

Variabilidade em termos de gravidade, apresentação clínica, exacerbações, comorbidades, idade, estado socioeconômico, fatores psicossociais e exposições ambientais podem influenciar nas estratégias de monitorização. O ideal seria que o monitoramento da asma em crianças considerasse todos estes aspectos, mas não existe uma diretriz clara sobre a qual pudéssemos integrar todas estas variáveis na avaliação individual do paciente.

Segundo a atualização do GINA<sup>5</sup>, definir satisfatoriamente o controle dos sintomas em crianças menores de cinco anos é problemático. Nessa idade os profissionais de saúde são totalmente dependentes dos relatos dos familiares ou dos cuidadores, que muitas vezes não conseguem identificar a presença de sintomas da asma, nem são capazes de relacioná-los com um quadro de descontrole da doença.

A Tabela 7 apresenta esquema de avaliação do controle da asma em crianças com cinco anos ou menos, baseado na opinião de especialistas. São incorporados: avaliação dos sintomas, nível de atividade e a necessidade de tratamento de alívio/resgate (A) e também a avaliação dos fatores de risco para desfechos indesejados (B)<sup>5</sup>.

## Tratamento de manutenção da asma

### Fármacos

O tratamento farmacológico da asma persistente é composto por medicações de controle e terapias adicionais<sup>5</sup>.

As medicações de controle são para uso regular no tratamento de manutenção, reduzem a inflamação

**Tabela 7**

Parâmetros utilizados para avaliação do controle da asma em crianças menores de cinco anos<sup>5</sup>

A. Controle dos sintomas
<p><b>Nas quatro últimas semanas a criança apresentou:</b></p> <p>1 - Sintomas diurnos por mais de alguns minutos e mais de uma vez na semana? <b>Sim.... Não....</b></p> <p>2 - Alguma limitação devido à asma? (correu/brincou menos que as outras crianças, ou cansou facilmente durante as caminhadas e brincadeiras?) <b>Sim.... Não....</b></p> <p>3 - Necessidade de utilizar medicação de alívio mais de uma vez na semana? <b>Sim.... Não....</b></p> <p>4 - Despertares noturnos ou tosse devido à asma? <b>Sim.... Não....</b></p> <hr/> <p><b>Resultado do nível de controle dos sintomas de asma:</b></p> <p><b>Bem controlado</b> – nenhum dos desfechos acima  <b>Parcialmente controlado</b> – até dois dos desfechos acima  <b>Não controlado</b> – três ou mais desfechos acima</p>
B. Risco futuro para desfechos não desejados
<p><b>Fatores de risco para crise de asma nos próximos meses:</b></p> <p>1 - Sintomas de asma não controlados  2 - Uma ou mais exacerbações no ano anterior  3 - Início de estações propensas a exacerbações (outono/inverno)  4 - Exposição à fumaça de cigarro, poluição intra e extradomiciliar, exposição a alérgenos domiciliares (poeira de ácaros, barata, pelos de animais e fungos), especialmente quando combinados com infecção viral  5 - Problemas maiores de ordem psicológica ou socioeconômica para a criança ou sua família  6 - Adesão pobre às medicações de controle, ou técnica inalatória incorreta</p> <hr/> <p><b>Fatores de risco para limitação fixa do fluxo aéreo</b></p> <p>1 - Asma grave com hospitalizações  2 - História de bronquiolite</p> <hr/> <p><b>Fatores de risco para reações adversas às medicações</b></p> <p>1 - Sistêmicos: cursos frequentes de corticosteroides orais; doses altas e/ou uso de corticosteroide inalado (CI) muito potente  2 - Locais: doses moderadas ou altas, ou potência elevada de CI; técnica inalatória incorreta; falha na proteção da pele ou olhos na utilização de CI nebulizado ou através de espaçadores com máscaras</p>

das vias aéreas, controlam os sintomas e reduzem os riscos futuros, como exacerbações e perda da função pulmonar. Nesta categoria estão representados os corticosteroides inalatórios como droga de escolha<sup>5</sup>.

Os medicamentos adicionais, utilizados em pacientes com asma grave, devem ser considerados quando a criança apresenta sintomas persistentes e/ou exacerbações, mesmo utilizando medicações de controle em doses altas e tratando os fatores de risco modificáveis. Neste grupo estão representados os agonistas de receptores  $\beta$ -2 adrenérgicos de longa duração (liberados para maiores de 4 anos), os antagonistas dos receptores de leucotrienos (ARLT)<sup>188,189</sup> e o tiotrópio, um antagonista muscarínico de longa ação, liberado para maiores de seis anos (LAMA)<sup>5,190,191</sup> e a anti-IgE (omalizumabe), apenas para pacientes com asma grave, é recomendada para crianças maiores de seis anos<sup>5,192,193</sup>.

O controle adequado da asma pode ser atingido na maioria das crianças a partir de uma estratégia farmacológica definida, com parceria estabelecida entre os pais/cuidadores e os profissionais de saúde. Assim como em outras doenças crônicas, o tratamento farmacológico é parte dos pontos-chave para o sucesso do controle da asma, como educação, treinar habilidades e aderência dos dispositivos inalatórios, controle ambiental, monitoramento regular e revisão clínica periódica<sup>5</sup>.

A recomendação de tratamento em pré-escolares deve responder questões como: (a) a medicação de escolha nos passos de tratamento para o controle da asma minimiza riscos futuros?; (b) resposta a tratamentos prévios; (c) preferências dos pais; (d) pontos práticos (custo, técnica e aderência)<sup>5</sup>.

Assim como para escolares e adolescentes, o manejo farmacológico passo a passo também está indicado nas crianças pré-escolares. Neste contexto, devemos identificar quais crianças devem receber prescrição de tratamento regular.

Crianças com episódios de sibilância intermitente, de qualquer gravidade, ocasionados por vírus, episódios sazonais ou asma induzida por alérgeno, ou asma não diagnosticada não controlada devem receber como tratamento inicial da crise aguda, agentes  $\beta$ -2 agonistas de curta ação (SABA) a cada 4 a 6 horas, por um ou mais dias, até que os sintomas desapareçam<sup>5</sup>.

No entanto, se os sintomas sugerem o diagnóstico de asma, com sintomas respiratórios não controlados

e/ou episódios de sibilância frequentes, o tratamento regular de controle deve ser indicado. Episódios graves de sibilância induzida por vírus, mesmo que com menor frequência, podem também indicar tratamento regular para controle<sup>5</sup>.

Se o diagnóstico de asma é duvidoso, e o uso de SABA precisa ser repetido frequentemente (a cada 6 a 8 semanas, por exemplo), prova terapêutica com corticosteroide inalatório deve ser considerada para confirmar o quanto os sintomas são ocasionados pela asma<sup>5</sup>.

Considerações devem ser feitas antes de iniciar o tratamento passo a passo:

- a) confirmar o diagnóstico de asma e, se verdadeiro, iniciar tratamento;
- b) checar e corrigir técnica do inalador;
- c) verificar aderência ao tratamento;
- d) inquirir sobre fatores de risco, alérgenos e exposição ao tabaco;
- e) casos duvidosos e de difícil abordagem, encaminhar ao especialista.

#### *Passo 1*

Agente  $\beta$ -2 agonista de curta ação quando necessário.

#### *Passo 2*

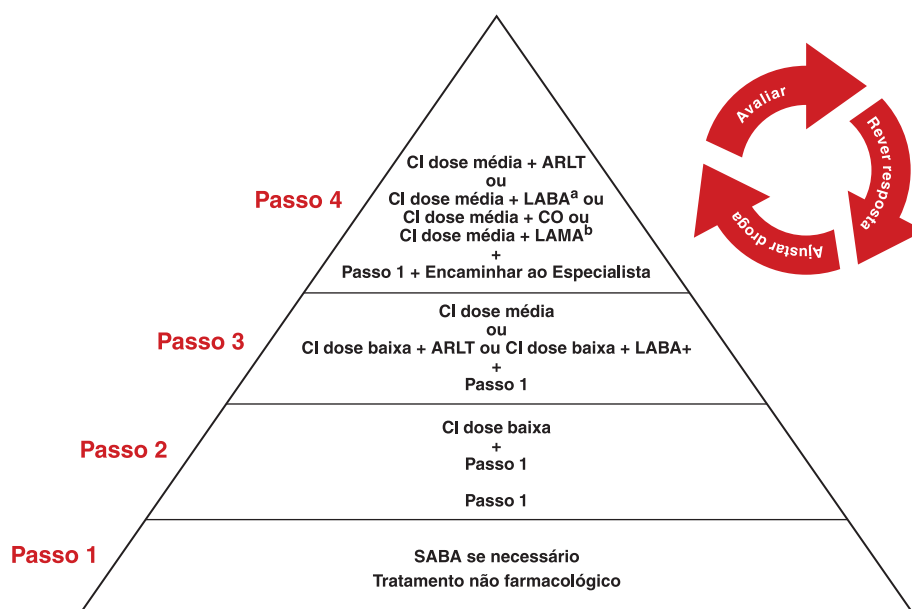
Dose baixa de corticosteroide inalatório (CI) (Tabela 8) por pelo menos três meses para avaliar a eficácia e controle da asma. O uso de monoterapia com ARLT reduz pouco os sintomas e a necessidade de uso de corticosteroide oral (CO), tanto de modo regular ou administrado de modo intermitente<sup>189</sup>. O uso de CI intermitente pode ser considerado, mas apenas após o emprego de tratamento de modo regular<sup>194,195</sup>.

#### *Passo 3*

Dose média de CI usada regularmente (dobro da dose baixa diária). Considerar a possibilidade de associar ARLT à dose baixa de CI.

#### *Passo 4*

Encaminhar ao especialista se não houver controle da asma, se as exacerbações persistirem, ou na suspeita de eventos adversos do tratamento. O melhor tratamento neste passo não está bem estabelecido.



CI = corticosteroide inalatório, ARLT = antagonista do receptor de leucotrieno, LABA = beta agonistas de longa duração, LAMA = antagonista muscarínico de longa ação, SABA =  $\beta$ -2 agonista de curta duração.

<sup>a</sup> para maiores de 4 anos de idade, <sup>b</sup> para maiores de 6 anos de idade.

### Figura 2

Abordagem terapêutica passo a passo da asma em pré-escolares<sup>5</sup>

### Tabela 8

Doses diárias consideradas baixas de corticosteroide inalatório em pré-escolares<sup>5</sup>

Fármaco	Dose baixa diária ( $\mu$ g)
Dipropionato de beclometasona (HFA) micropartículas	100
Dipropionato de beclometasona (HFA)	200
Budesonida IDM+espaçador	200
Budesonida nebulizada*	500
Propionato de fluticasona IDM	100
Ciclesonida	160
Furoato de mometasona	Não avaliado < 4 anos

IDM = inalador dosimetrado, HFA = propelente hidrofluoroalcano, HFA micropartículas = propelente hidrofluoroalcano em micropartículas não está aprovado no Brasil para crianças abaixo de 5 anos. A tabela não representa equivalências, mas sim doses baixas não relacionadas a eventos adversos.

\* preferencialmente para pacientes hospitalizados

Aumentar a dose de CI, associar ARLT, teofilina ou uma dose de CO ou ainda adicionar CI intermitente ao CI regular por algumas poucas semanas até o controle pode ser benéfico<sup>5</sup>.

Apesar do tiotrópio ser indicado atualmente como terapia adicional para crianças maiores de 6 anos, nos passos 4 e 5 do GINA<sup>5</sup>, o estudo Nino-Tina envolveu 101 crianças com idades entre 1 e 5 anos (média = 3,1±1,4 anos) com asma persistente (há mais de 6 meses), em uso de CI em dose estável como monoterapia ou associado a outra terapia adicional por pelo menos quatro semanas e parcialmente controlados de acordo com GINA. Houve comparação de maneira duplo-cega e controlada com placebo, quanto à segurança e eficácia do tiotrópio (Respimat®) em três braços de tratamento, com dose única noturna (2,5 µg, 5 µg e placebo) por 12 semanas. O tiotrópio, liberado para crianças maiores de seis anos de idade, mostrou-se seguro e reduziu as exacerbações da asma<sup>190</sup>.

Eventos adversos foram pouco avaliados com o uso de CI nesta população, e estudo em pré-pubescentes tratados por 1 a 2 anos mostrou haver redução na velocidade de crescimento, com perda de 0,7% da estatura alvo; no entanto, o não controle da asma por si só tem sido capaz de afetar a estatura na fase adulta<sup>196</sup>.

### **Dispositivos inalatórios**

A via de administração de escolha dos medicamentos para tratar boa parte das doenças respiratórias, assim como a asma, é a inalatória, através da qual se depositam as drogas diretamente no órgão envolvido, o que exige doses menores para alcançar os efeitos desejados num curto intervalo de tempo. A utilização destes dispositivos deve ser adequada, para que os medicamentos tenham seus efeitos esperados. Grande número de pacientes não apresenta um controle adequado da doença devido ao uso inadequado dos dispositivos inalatórios prescritos por seus médicos<sup>5,197,198</sup>.

Atualmente estão disponíveis os nebulizadores de jato, os ultrassônicos, os de rede ou malha (*mesh*), os inaladores dosimetrados pressurizados e os inaladores de pó como opções capazes de otimizar a deposição dos medicamentos nas vias aéreas inferiores. Dispositivos modernos lançados nos últimos anos produzem uma espécie de névoa suave sem propelente, proporcionando melhor eficiência na deposição pulmonar<sup>199</sup>.

A função primordial dos dispositivos inalatórios é a produção de aerossóis, soluções ou suspensões de partículas sólidas em um gás<sup>197</sup>, com a capacidade de se depositar nas pequenas vias aéreas<sup>200</sup>.

A deposição pulmonar média dos aerossóis terapêuticos pode variar muito, dependendo do tipo de dispositivo utilizado, da técnica aplicada, da formulação em questão e do grau de obstrução das vias aéreas<sup>201</sup>, partindo de menos de 10% e podendo alcançar até 60% da dose nominal, quando a técnica é adequada<sup>197,202</sup>.

Para os pré-escolares, devido à falta de coordenação inspiratória, utiliza-se somente os inaladores em *spray* e, eventualmente, os nebulizadores, por se observar maior facilidade em utilizar corretamente esses dispositivos. Respirando normalmente dentro da máscara, inalam o medicamento de forma adequada.

#### *1 - Inaladores dosimetrados pressurizados (IDP)*

Os IDP são dispositivos de baixo custo, pequenos e fáceis de transportar, estão disponíveis para vários fármacos, o que facilita a aderência às diferentes modalidades do tratamento da asma (corticosteroides e agonistas beta-adrenérgicos). Atualmente, o propelente no qual as partículas micronizadas da droga estão dispersas é o hidrofluoralcão (HFA), que afeta menos a camada de ozônio e produz um jato mais lento e com partículas ainda menores do que se obtinha com seu antecessor, o clorofluorcarbono (CFC), aumentando a deposição pulmonar<sup>202</sup>.

As técnicas de uso dos IDPs podem ser didaticamente relacionadas com a faixa etária do paciente. Em crianças menores de seis anos não utilizamos o *spray* sem o espaçador<sup>5</sup>.

#### *Espaçadores*

Consistem em tubos simples ou extensões, preferencialmente bivalvulados, dotados de válvula ins e expiratória, utilizados como recurso auxiliar na otimização da terapêutica inalatória. Ao atravessar o seu percurso no interior do espaçador, o jato perde velocidade, diminuindo a impactação na orofaringe, e o propelente contido no aerossol evapora, reduzindo o tamanho das partículas do medicamento<sup>203</sup>. Boa parte das partículas que permanecem grandes fica retida no interior do espaçador, ao invés de se depositar na boca e orofaringe, o que reduz a absorção sistêmica e os efeitos locais indesejados dos medicamentos inalados.

Os espaçadores disponíveis no mercado são produzidos em plástico ou metal. Os plásticos, mais baratos, por serem materiais maus condutores, acumulam carga eletrostática à medida que são manuseados diariamente, e, por isso, podem reter em suas paredes uma quantidade significativa de partículas terapêuticas dos aerossóis. Sendo assim, foi demonstrado que o tratamento periódico dos espaçadores de plástico, semanal, no mínimo mensal, que consiste na submersão por 30 minutos em uma solução com proporção de duas gotas de detergente caseiro neutro para um litro de água, seguida de secagem espontânea, promove a formação de um filme antiestático que assegura maior oferta de partículas respiráveis para o paciente<sup>204</sup>. Espaçadores caseiros, feitos com garrafas plásticas lisas de água mineral ou refrigerantes, parecem ter eficácia equivalente aos modelos industrializados, inclusive nas exacerbações da asma em crianças. Diferença fundamental entre eles é a existência de válvula no espaçador industrializado<sup>205,206</sup>.

### Técnicas para utilização dos espaçadores

#### a) Crianças entre quatro e seis anos

Técnica com espaçador bivalvulado e bocal<sup>207</sup>

- Posição: sentado ou em pé,
- Retirar a tampa,
- Agitar por 3-5 segundos,
- Acoplar o frasco do IDP à entrada do espaçador na vertical,
- Posicionar o bocal do espaçador entre os lábios bem cerrados, bloquear a passagem de ar pelas narinas e manter a respiração pela boca,
- Disparar uma dose do IDP, preferencialmente no início de uma inspiração para o máximo aproveitamento do jato,
- Completar 6-8 ciclos respiratórios após o disparo,
- Quando indicadas mais doses, realizar cada um dos passos novamente,
- Lavar a boca após o uso.

Para os menores de seis anos de idade, ou indivíduos de qualquer outra faixa etária incapazes de realizar a manobra de apneia, foram desenvolvidas as aerocâmaras bivalvuladas, que garantem a retenção do aerossol até a completa inalação<sup>203</sup>. Para os mais jovens, é indicada a aerocâmara bivalvulada com

máscara sobre o nariz e a boca, de tamanho adequado para reduzir o espaço morto, enquanto os maiores se beneficiam do uso do bocal, que elimina as fossas nasais do trajeto do aerossol até os pulmões.



**Figura 3**

Uso do IDP com espaçador valvulado e bocal

#### b) Crianças menores de quatro anos

Técnica com espaçador bivalvulado e máscara sobre o nariz e a boca<sup>207</sup>

- Posição: sentado ou deitado,
- Retirar a tampa,
- Agitar por 3-5 segundos,
- Acoplar o frasco do IDP à entrada do espaçador na vertical,
- Ajustar a máscara sobre o nariz e a boca, mantendo a respiração espontânea,
- Disparar uma dose do IDP, preferencialmente no início de uma inspiração para o máximo aproveitamento do jato,
- Completar 6-8 ciclos respiratórios após o disparo,
- Quando indicadas mais doses, realizar cada um dos passos novamente,
- Lavar a boca e o rosto após o uso.

### 2 - Nebulizadores

Existem dois tipos de nebulizadores no mercado: os nebulizadores de jato (NJ), e os nebulizadores ultrassônicos (NU), que podem ser usados com máscara ou peça bucal, conforme o grau de compreensão do paciente.





**Figura 4**  
Uso do IDP com espaçador bivalvulado e máscara

Como vantagens, que ainda hoje asseguram seu espaço no arsenal terapêutico, os nebulizadores contam com a disponibilidade para uso por qualquer faixa etária, sem a exigência de técnicas inalatórias especiais, podendo ser utilizados a volume corrente, mesmo durante as exacerbações da asma, por exemplo, nas quais o oxigênio pode ser a fonte do jato<sup>208</sup>. Entretanto, comparativamente aos IDPs com espaçadores, apresentam desvantagens que os colocam, nos dias atuais, como uma segunda opção, dentre as quais estão o custo mais elevado, a necessidade de uma fonte de gás ou energia elétrica para o funcionamento, emprego de máscaras de tamanho adequado que se ajustam perfeitamente ao rosto do pré-escolar (exigência que muito frequentemente não é observada), o tempo prolongado na inalação e a exigência de manutenções mais frequentes.

Os inaladores pressurizados mais modernos de névoa suave, tecnicamente, caem na definição dos nebulizadores. Entretanto, são dispositivos portáteis cujo representante no mercado é o Respimat®, que não contém propelentes e utiliza a energia de uma mola comprimida em seu interior para liberar lentamente uma nuvem suave de aerossol. A técnica de uso é semelhante à do IDP com espaçador, a formulação disponível em nosso meio é o brometo de tiotrópio, ainda pouco usado em pediatria, mas pode ser utilizado como opção terapêutica em crianças a partir de seis anos<sup>209</sup>.

#### *Escolha dos dispositivos para tratamento da asma*

Na prática clínica, todos os dispositivos inalatórios podem funcionar muito bem com pacientes que saibam usá-los corretamente<sup>210</sup>.

A revisão mais recente de um consenso de especialistas de diferentes países<sup>5</sup> apresenta estratégia elaborada em etapas para garantir melhor aproveitamento dos dispositivos inalatórios recomendados no tratamento da asma:

1. Escolher
  - Escolher o dispositivo mais apropriado para cada paciente;
  - Evitar o uso de múltiplos dispositivos, para evitar confusões.
2. Checar
  - Checar a técnica em cada oportunidade;
  - Pedir ao responsável pelo paciente que demonstre como usa o dispositivo, não apenas perguntar se sabe usá-lo.
3. Corrigir
  - Demonstrar ao responsável pelo paciente como se usa o dispositivo corretamente; pode-se lançar mão de um placebo;
  - Checar a técnica novamente; pode ser necessário repetir esta etapa mais de uma vez;
  - Considerar outro dispositivo apenas se o paciente não for capaz de usá-lo após algumas sessões de treinamento.
4. Confirmar
  - Conhecer a técnica correta de cada um dos dispositivos que são prescritos;
  - Farmacêuticos e enfermeiras treinados podem oferecer dicas de uso dos dispositivos.

#### **Guia de automanejo**

##### ***O que é um guia de automanejo?***

A utilização da prática do autocontrole, automanejo ou automonitoramento é uma realidade na abordagem de muitas doenças crônicas, como a asma. Vários serviços especializados utilizam esse conceito de tomada de decisão pelo paciente frente aos sintomas da doença, podendo ser direcionada diretamente ou não pelo médico assistente<sup>211</sup>.

Em ambos os casos, as orientações são preferencialmente escritas e explicadas ao responsável/cuidador do paciente, uma vez que ele deverá tomar a decisão frente ao problema, sem necessariamente comunicar ao médico, e no segundo caso as principais decisões serão tomadas juntamente com o médico em consultas planejadas ou consultas extras<sup>211</sup>.

O objetivo de um guia de automanejo, com plano de ação de asma definido, é auxiliar o paciente e/ou seu cuidador a tomar medidas precoces para prevenir ou reduzir a gravidade de uma crise de asma<sup>211</sup>. Tenta-se ampliar os conceitos e definições de automanejo, especialmente para adolescentes, como o conjunto de comportamentos que os mesmos usam para prevenir, monitorar, gerenciar e comunicar sintomas de asma a outros indivíduos com o objetivo de controlar individualmente o que está ocorrendo de importância, e que pode estar influenciado por fatores interpessoais complexos e próprios ao paciente<sup>212,213</sup>.

Para que o automanejo seja efetivo, são necessários três pontos básicos:

- *acesso à informação*: monitoramento adequado dos sinais e sintomas pelo paciente ou cuidador;
- *decisão – quem, o que, quando, onde, por que* – plano de ação escrito de como reconhecer e de como agir frente ao agravamento da asma;
- *revisão* – monitoramento periódico do controle, do tratamento e das características clínicas da asma por um profissional da saúde.

Um plano de ação escrito para asma consiste em conjunto de instruções que ajudam o paciente ou cuidador a reconhecer o agravamento da asma, e lhe diz o que fazer em resposta às mudanças ocorridas<sup>213,214</sup>. Podem ser construídos diferentes planos de ação para se adequar à diversidade de pacientes, mas todos os planos devem conter informações imprescindíveis para o sucesso. Um plano de ação individualizado para asma deve incluir<sup>215</sup>:

- 1) a lista dos medicamentos para asma de uso habitual do paciente em questão, incluindo doses;
- 2) instruções sobre o que fazer no caso de piora da doença, incluindo quando utilizar doses extras dos medicamentos habituais ou outros medicamentos novos (extras) e quando entrar em contato com o médico ou ir ao serviço de emergência;
- 3) o que fazer na crise de asma;
- 4) o nome do médico ou outro profissional de saúde que preparou o plano junto ao paciente;
- 5) a data.

As dificuldades em relação ao automanejo em pacientes menores que cinco anos se encontram na dependência do seu grau de entendimento e o de seus cuidadores. Poucas são as referências sobre

automanejo que incluem apenas pré-escolares, sendo que muitas metanálises não separam dados apenas dessa faixa etária, existindo poucas evidências de efetividade das estratégias de automanejo aplicadas aos pais/pacientes desses possíveis asmáticos<sup>210</sup>. Estudo prospectivo, randomizado, controlado e parcialmente cego, em centro pediátrico de asma no Reino Unido avaliou pais de pré-escolares entre 18 e 60 meses de idade e que estavam internados ou compareciam à emergência por sibilância e receberam (grupo de intervenção; n = 99) ou não (grupo controle; n = 101) um livro geral sobre asma para pré-escolares, um plano de ação e duas reuniões de 20 minutos com enfermeira especializada e diplomas para os pais e crianças. Os dois grupos foram acompanhados com consultas aos 3, 6 e 12 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos durante os 12 meses de seguimento em relação ao número de visitas a pronto-socorro, consultas de rotina, prescrições de medicamentos para asma e nos escores de qualidade de vida para pacientes pediátricos com asma<sup>216</sup>. Outros estudos conduzidos com pré-escolares sibilantes na Suécia e na Alemanha mostraram que grupos de intervenção multiprofissionais (pediatras, enfermeiras e psicólogos) para pequeno grupo de parentes com várias sessões ao longo do tempo, proporcionavam respostas positivas a curto e até longo prazo, evitando-se consultas em pronto-socorro e uso desnecessário de medicações<sup>217,218</sup>.

O guia de automanejo pode monitorar situações diferenciadas: monitoramento somente dos sintomas clínicos e/ou monitoramento do pico de fluxo expiratório (PFE)<sup>219</sup>. Nas crianças, os planos com base nos sintomas são preferidos, tendo-se a dificuldade técnica da realização do PFE por essas crianças pequenas. Na maioria das crianças com asma, a mudança nos sintomas é tão eficaz quanto o fluxo máximo para indicar que a doença está piorando<sup>219</sup>.

No caso do automonitoramento de sintomas, os pais/cuidadores dos pacientes devem ser treinados para acompanhar os sintomas da asma (com ou sem diário), observar e tomar medidas se necessário, quando os sintomas começarem a piorar.

Na utilização do PFE (pré-escolar) o automonitoramento pode ser útil em várias situações: monitoramento em curto prazo, para avaliar a recuperação após a crise; após a mudança de medicação (objetivando acompanhar a resposta do paciente); quando os sintomas parecerem excessivos e não relacionados aos dados obtidos pela função pulmonar;

para identificar fatores ambientais e ocupacionais desencadeantes de exacerbações da doença<sup>219</sup>. E o monitoramento em longo prazo, para detecção precoce em pacientes com dificuldade de percepção clínica da limitação ao fluxo aéreo, para pacientes com história de exacerbações graves de início súbito e para aqueles que sofrem de asma difícil de controlar ou grave<sup>219</sup>. Para registro adequado dos valores do PFE, deve-se utilizar um gráfico compacto, incluído na lateral do diário, e que permita a identificação visual mais precisa do agravamento da asma<sup>219,220</sup>.

Para pais ou cuidadores de crianças com asma, obter cópias extras do plano para deixá-lo com avós e outros cuidadores regulares, deixar uma cópia na escola, pré-escola e/ou creche da criança é medida prudente<sup>214</sup>.

É muito importante que o guia de automanejo seja revisado regularmente junto ao médico assistente, uma vez que a classificação de gravidade e/ou controle de asma pode mudar ao longo do tempo.

### **Quais os benefícios de guia de automanejo?**

A prática de autocontrole adequado, incluindo os pontos básicos já citados, reduz drasticamente a morbidade da asma em adultos<sup>211</sup> (Evidência A), e em crianças e adolescentes<sup>221</sup> (Evidência A).

Os benefícios incluem redução de 30% a 60% nas internações relacionadas à asma, visitas ao serviço de emergência e consultas clínicas não programadas, dias de trabalho/escola perdidos e despertares noturnos. Intervenções menos intensivas que envolvem educação sobre autocontrole, mas não plano de ação escrito são menos efetivos, e aqueles que oferecem somente a informação por si são ineficazes<sup>211,223</sup>.

Metanálise sobre automanejo em asma concluiu que a educação para crianças que têm exacerbações de asma aguda e seus cuidadores em pronto-socorro pode resultar em menor risco futuro de novas exacerbações e admissão hospitalar<sup>226</sup>. Vale ressaltar que nessa metanálise onde foram incluídos 38 estudos com 7.843 crianças, apenas três estudos abrangiam pré-escolares abaixo de cinco anos, o que correspondia a 5% dos casos (n = 399). Também concluem sobre a incerteza do tempo de efeito a longo prazo de educação sobre outros marcadores de morbidade da asma, como qualidade de vida, sintomas e função pulmonar e sobre o tipo, duração e intensidade dos modelos educacionais que seriam mais eficazes na redução da utilização de pronto-socorros<sup>224</sup>.

A eficácia do automanejo é similar, independentemente da escolha pelo esquema mais ativo, onde o paciente faz seu próprio ajuste ou em planos onde os ajustes de medicação são feitos por um médico, ou seja, mesmo aqueles pacientes que não conseguem realizar modificações no tratamento sozinhos ainda podem obter benefícios de um programa estruturado com revisão médica regular<sup>223</sup>.

### **Exemplos de guias de automanejo/planos de ação**

Vários exemplos de guias de automanejo/planos de ação já foram elaborados, especialmente para adultos e adolescentes, por organizações e serviços que atendem pacientes com asma. Modelos que atendam crianças pequenas são mais raros, e sua elaboração, um desafio.

Desde que contenham informações imprescindíveis, estes podem adotar diferentes formas, tamanhos e cores, como por exemplo, um Z-card, que se dobra ao tamanho de um cartão de crédito, facilitando guardá-lo na bolsa e carteira<sup>214</sup>, até os modelos de aplicativos móveis, como o *Asthma Buddy*<sup>225</sup>.

Modelos para pacientes com baixa alfabetização podem ser encontrados em vários sites de organizações internacionais (por exemplo: Asthma UK, [www.asthma.org.uk](http://www.asthma.org.uk); Asthma Society of Canada, [www.asthma.ca](http://www.asthma.ca); Family Physician Airways Group of Canada, [www.fpagc.com](http://www.fpagc.com); National Asthma Council Australia, [www.nationalasthma.org.au](http://www.nationalasthma.org.au))<sup>214,228-228</sup>.

Profissionais de saúde, em todos os níveis do atendimento, devem familiarizar-se com planos de ação relevantes para as condições de saúde local, as opções de tratamento disponíveis, bem como o contexto cultural, social e de escolaridade (alfabetização) dos pacientes e cuidadores que assistem, garantindo assim a melhor escolha e a otimização deste importante instrumento<sup>5</sup>.

### **Educação para familiares ou cuidadores**

É de importância a identificação de crianças com asma, pois as medidas preventivas para evitar as exacerbações agudas são necessárias durante todo o ano<sup>229-231</sup>. A família deve saber identificar a criança com asma, especialmente as de fundo alérgico, pois a redução do absenteísmo escolar será estimulada, proporcionando a melhor qualidade de vida da mesma. É fundamental o incentivo à educação dos pais em relação a todas as medidas de prevenção e

da vigilância permanente dos sinais de alarme que devem estimular a condução imediata da criança a um serviço de urgência<sup>232</sup>.

O médico assistente (pediatra ou de atenção primária) deve ser o grande incentivador do conhecimento familiar adequado sobre a doença, pois há necessidade cada vez maior de orientação e preparo no manejo de tais casos que provocam grande preocupação nos pais, transformando-se em grande desafio para pediatrias, com destaque ao diagnóstico correto e condução adequada (necessidade de anamnese abrangente e minuciosa), especialmente na prevenção de exacerbações e uso adequado de medicamentos disponíveis. Portanto, a relação médico-família-paciente deve ter um vínculo robusto e solidificado na confiança<sup>233</sup>.

A criança precisa dispor em sua residência e na escola de todas as orientações prescritas, pelo médico que a assiste, sobre as medidas a serem tomadas aos primeiros indícios de exacerbações de asma, o plano de ação terapêutico, baseado em sinais e sintomas ou no PFE<sup>234,235</sup>. Tais orientações devem ficar em local de fácil acesso, especialmente aos cuidadores do menor e com os funcionários responsáveis na escola. Os cuidados com a criança devem abranger todos os ambientes onde ela circula diariamente (casa, quarto, creche, escola, etc.)<sup>236</sup>.

O médico assistente precisa ter certeza que a família e todas as pessoas envolvidas no atendimento das crianças com asma estejam bem orientadas sobre a doença, e explicar que os objetivos na condução adequada de cada caso, são: a prevenção de sintomas crônicos e indesejáveis, a manutenção da função pulmonar e do nível de atividade dentro dos padrões de normalidade, melhorando assim as noites de sono, minimizando as idas ao pronto-socorro e ao hospital, e orientando a utilização dos medicamentos adequados, com mínimo de efeitos colaterais<sup>236,237</sup>.

As avaliações médicas periódicas são fundamentais para o controle da asma, para que os familiares e cuidadores possam identificar os sintomas iniciais das exacerbações e também saber, de imediato, o que fazer até a chegada ao pronto atendimento mais próximo, evitando o agravamento do caso nas formas agudas da doença. Portanto, não se pode duvidar da necessidade da família bem informada e treinada para evitar os transtornos emergenciais. O médico atendente deve alertar sobre todos os fatores de risco que podem provocar ou contribuir para o início das crises agudas. Destacando-se os aeroalérgenos intra ou extradomiciliares; infecções das vias aéreas

superiores; medicamentos, alimentação, ar frio, exercícios físicos, perfumes, fumo, emoções fortes (riso ou choro), refluxo gastroesofágico, e outras comorbidades<sup>236</sup>.

Os alérgenos intradomiciliares encontrados com maior frequência são os ácaros da poeira doméstica, pelos/caspa de animais de estimação, baratas, fungos e polens<sup>238</sup>. É importante o médico atendente alertar sobre a redução da exposição da criança a esses fatores desencadeantes. O uso de capas em colchões e travesseiros é fundamental. Lavagem frequente das roupas de cama com água quente também é importante, embora seja questionada. Retirar brinquedos de pelúcia do quarto. Evitar contato com urina, pelos e saliva de animais de estimação, colocando, de preferência, o animal para dormir fora do quarto das crianças, sobretudo nos casos de sensibilização comprovada. As baratas representam problema grave, especialmente nas áreas urbanas. Recomenda-se o máximo controle de higiene ambiental para evitá-las. A vigilância do excesso de umidade intradomiciliar também é importante para evitar a formação de mofo e proliferação excessiva dos ácaros<sup>238,239</sup>.

Assim, o ambiente da criança deverá ser limpo, arejado e com ventilação adequada, com o objetivo de reduzir a exposição aos fatores desencadeantes do meio ambiente, evitando também o uso de produtos industrializados excessivamente perfumados como talcos, colônias, sabonetes e shampoo<sup>240</sup>.

Outro fator de risco diretamente relacionado ao desencadeamento das crises e/ou desenvolvimento da asma é a fumaça do cigarro. O tabagismo passivo intradomiciliar deve ser rigorosamente proibido aos pais e familiares dos menores com a doença. Importante também alertar sobre a não utilização do cigarro no período gestacional e amamentação do lactente<sup>241,242</sup>.

Os pais e cuidadores das crianças com asma devem tomar todos os cuidados e medidas necessárias para a prevenção das exacerbações. Nas crises de sibilância a identificação de sinais e sintomas de gravidade como tosse, aperto no peito, aumento da frequência respiratória, cianose, mudança do estado geral e recusa alimentar. Orientar cuidados iniciais da criança, até o momento do atendimento de urgência: manter a criança bem hidratada, lavar com frequência as narinas com soro fisiológico, uso de antitérmicos e broncodilatador, conforme prescrição do médico atendente contida no plano de ação terapêutico<sup>5</sup>.

A carteira de imunização deve estar sempre com a vacinação atualizada, especialmente contra influenza<sup>243</sup>. Estímulo ao aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida da criança, com manutenção o maior tempo possível<sup>244</sup>. Essas são orientações gerais que o médico atendente deve atentar em alertar a família, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida da criança e da família, visando a redução e o controle das exacerbações de asma<sup>245</sup>.

### Educação da creche e pré-escola

O cuidado com as crianças com asma e sibilância na creche e na pré-escola passa, em primeiro lugar, pela grande heterogeneidade dos estabelecimentos no que se refere às condições materiais e humanas, notadamente a capacitação dos profissionais<sup>234,236,246</sup>. Há pré-escolas que têm médico e/ou profissional de enfermagem, enquanto outras são completamente despreparadas para qualquer tipo de atendimento mais complexo. Em qualquer caso, são necessárias pessoas com disposição e competências individuais para executar as ações e tomar as decisões necessárias. A escola deve garantir a presença de pelo menos um profissional capacitado para atendimentos, durante o tempo integral de seu funcionamento, o que está previsto em algumas legislações locais<sup>247</sup>, embora se reconheça a carência desse aspecto na formação profissional.

Há recomendações gerais às pré-escolas para lidar com procedimentos médicos e administração de medicamentos em suas dependências<sup>248</sup>. As principais são:

- a) priorizar o uso de medicamentos e procedimentos mais complexos e demorados para a residência da criança, restando à escola o menor número de doses possível, somente quando imprescindível;
- b) administrar remédios na escola mediante receita médica; medicamentos na embalagem original, dentro do prazo de validade e etiquetados com o nome da criança;
- c) estabelecer horários para medicamentos e procedimentos que interfiram o mínimo possível com as atividades pedagógicas;
- d) observar constantemente o estado de saúde das crianças, especialmente daquelas com agravos já conhecidos e que inspiram mais cuidados;
- e) estabelecer logística que permita acesso fácil e rápido tanto às informações quanto aos medicamentos e materiais que se fizerem necessários.

### **Recomendações para educação de profissionais da creche/pré-escola nas questões que envolvem o controle de asma e sibilância**

Nem sempre a família é boa intermediária entre o médico assistente e a escola, no que se refere à transmissão correta e precisa das informações sobre cuidados com a saúde de seus filhos. Asma e sibilância em pré-escola implicam em risco e complexidade diferenciados em relação a outras condições patológicas, demandando atenção e preparo especial dos profissionais de educação que lidam com as crianças afetadas.

É reconhecida a necessidade de ações coordenadas entre profissionais de saúde e de educação, família e agentes governamentais<sup>234</sup>.

Profissionais de saúde comprometidos com a orientação de educadores sobre temas específicos de saúde, no caso, asma e sibilância, podem pautar suas ações em alguns passos, para dar maior consistência e efetividade nos resultados esperados.

- a) Após contato inicial e sensibilização da direção e da equipe, realizar uma ou mais explicações presenciais, claras e detalhadas, sobre a importância do tema e a totalidade das informações pertinentes. Além das questões ligadas ao tratamento das exacerbações e controle da asma, ressaltar o possível impacto na saúde, na segurança e no desempenho das atividades escolares. Reservar tempo para esclarecimento de dúvidas;
- b) Demonstração presencial de procedimentos (por exemplo, uso de aerossóis dosimetrados com espaçador e máscara), com a possibilidade de os educadores praticarem os mesmos e repetirem até se sentirem seguros para sua execução, quando for necessário;
- c) Realização de testes de conhecimento, escritos, orais e práticos, para avaliar a fixação de conceitos e informações e a correção na execução de procedimentos e na tomada de decisões;
- d) Incentivo para que as famílias notifiquem à escola quais as crianças com asma;
- e) Orientação para obter, junto ao médico assistente ou da unidade básica de saúde, por escrito, o conjunto da observação dos sinais de asma e sibilância, a correta valorização e interpretação dos sintomas relatados pela criança e a descrição passo a passo sobre o uso de medicação e a instituição de outros procedimentos. Esse item é

de particular importância, porque as prescrições e procedimentos podem variar de criança para criança e precisam ser cumpridos rigorosamente conforme o recomendado. Esse conjunto de informações constitui um plano de ação individualizado para controle da asma e conduta nas situações de crise ou de emergência;

- f) Tais documentos (plano de ação, receitas médicas, instruções escritas para o manuseio de equipamentos, descrição por escrito dos procedimentos) devem ser mantidos em local de rápido e fácil acesso ao profissional da escola, sempre que for necessário;
- g) Disponibilizar, sempre que possível, vídeos com demonstração de procedimentos, para consulta pela equipe, revisão e atualização das informações pertinentes. Os educadores podem revisar ações práticas sem a presença dos profissionais de saúde, como, por exemplo, manuseio de medidores de pico de fluxo expiratório e aerossóis dosimetrados com espaçador e máscara;
- h) Orientação para que toda ocorrência, seja leve ou grave, ou mudanças no estado de saúde da criança seja comunicada aos pais ou responsáveis, ou ao seu médico, se autorizado;
- i) Orientação para que a equipe encaminhe para avaliação os alunos com baixo rendimento em suas atividades escolares, seja pela ocorrência de sintomas, seja por possíveis efeitos colaterais de medicação. Incentivo para que a escola reconheça e identifique estudantes com asma<sup>230</sup>;
- j) Discussão, em conjunto, quanto à adequação e adaptação de atividades escolares, visando à participação dos asmáticos da forma mais integral que seja possível;
- k) Orientações para que a escola promova a redução dos fatores com potencial para desencadear a asma, notadamente poeira, mofo, ácaros, epitélio de animais, além de fatores irritantes no ambiente. Limpeza adequada e ventilação das salas importantes para o manejo e controle da asma no ambiente escolar<sup>234,236,238</sup>. A lei que proíbe fumar em ambientes de uso coletivo deve ser rigorosamente cumprida<sup>249,250</sup>;
- l) Orientações para a realização de atividades fora da escola, de modo que o plano de ação e as medicações estejam disponíveis durante o transporte e a atividade.

Promover saúde em ambiente escolar abrange cuidar das crianças alérgicas, em estreita relação entre os profissionais da educação e da saúde.

## Exacerbações de asma

### Diagnóstico da crise

A crise de asma em crianças menores de cinco anos é definida como deterioração aguda ou subaguda do controle dos sintomas, suficiente para causar angústia, risco à saúde e necessidade de visita ao serviço de saúde ou utilização de corticosteroide sistêmico.

Dentre os sintomas precoces de uma crise podem estar presentes o aumento da sibilância e a respiração mais curta; aumento da tosse, especialmente durante o sono; letargia ou redução da tolerância ao exercício; incapacidade de executar atividades rotineiras, incluindo a alimentação e resposta insatisfatória às medicações de alívio<sup>5</sup>.

Estudo realizado em crianças com 2 a 5 anos de vida demonstrou que a combinação de aumento de tosse e sibilância ao longo do dia, associado à utilização de agente beta-2 agonista à noite foi um forte preditor de crise iminente (um dia depois). Esta combinação foi capaz de prever 70% das exacerbações, com 14% de falso positivo. Em contraste, nenhum outro sintoma individual foi sugestivo de crise iminente<sup>251</sup>.

Sintomas de infecções das vias aéreas superiores frequentemente precedem o início da crise asmática, indicando o papel das infecções virais do trato respiratório superior na precipitação da crise, na grande maioria dos casos<sup>252</sup>.

A avaliação da criança com quadro de sibilância compreende anamnese cuidadosa e exame físico. O médico assistente deve considerar vários diagnósticos diferenciais, além de determinar o local de origem da sibilância; se nas vias aéreas superiores ou nas inferiores<sup>252,253</sup>.

Etiologias não infecciosas de sibilância crônica ou recorrente, nesta faixa etária incluem-se anormalidades estruturais, doenças cardiovasculares, alterações da árvore traqueobrônquica ou massas mediastinais, sendo que todas elas não respondem à terapia broncodilatadora. Dentre as causas funcionais a serem investigadas, incluem as síndromes aspirativas, como a doença do refluxo gastroesofágico, que podem apresentar vômitos, rouquidão, sintomas na posição supina ou após alimentação, ou laringites de repetição.

Imunodeficiências e fibrose cística podem ser a causa de pneumonias de repetição, sibilância localizada e dificuldades de alimentação. A ausência de resposta à terapia broncodilatadora sugere etiologia não viral da sibilância.

Informação importante para nortear a terapia da sibilância viral aguda e avaliar o risco para o desenvolvimento de asma inclui a história prévia de sibilos, sua frequência de recorrência, tosse crônica, tosse com exercício, quadros graves que necessitaram internação, visitas a pronto-atendimento, sintomas noturnos, quadros anteriores com infecção viral confirmada e resposta prévia ao uso de agente beta-2 agonista inalado e corticosteroides orais.

Também é importante a história perinatal (idade gestacional, tipo de parto), alimentar (aleitamento materno), história familiar de atopia e de asma, história pessoal de dermatite atópica ou alergias alimentares e fatores ambientais que possam aumentar o risco da gravidade e persistência dos sintomas<sup>254</sup>.

### **Avaliação diagnóstica**

O RX de tórax pode ser útil no quadro agudo do lactente na presença de febre ou sibilância persistente ou ainda na investigação de alterações anatômicas ou aspiração de corpo estranho. A eosinofilia observada antes do início do tratamento com corticosteroide sistêmico no quadro agudo e excluídas parasitoses intestinais pode sugerir atopia e ser um fator de risco para quadros de sibilância recorrente<sup>255</sup>, de acordo com os índices determinados pelo escore de índice preditivo de asma<sup>101, 127, 256-258</sup>.

Testes para a identificação de vírus e bactérias geralmente não são realizados na prática diária. O teste rápido para influenza está disponível, e pode ser útil na definição do uso, ou não, de agentes antivirais, embora a sua sensibilidade seja baixa. A especificidade, dependendo do sorotipo, pode atingir até 90%. Testes rápidos pela técnica do RT-PCR para rinovírus, metapneumovirus humano, vírus sincicial respiratório, influenza, parainfluenza, coronavírus e outros estão disponíveis<sup>259, 260</sup>.

### **Avaliação das exacerbações**

#### **No domicílio**

Nos lactentes sibilantes, obviamente, a observação de fatores de risco, assim como critérios de gravidade para a crise de sibilância, no domicílio, são atribuições de seus pais, familiares ou cuidado-

res, que, na maioria das vezes, não estão treinados ou devidamente informados para o reconhecimento destas características e da conduta a ser estabelecida subsequentemente<sup>261</sup>.

Identificar as exacerbações, assim como sua gravidade, é fundamental para o prognóstico, sobretudo na asma, já que é a doença crônica respiratória de maior prevalência na infância e a intensidade dos seus sintomas durante os dois primeiros anos de vida está fortemente relacionada ao seu prognóstico<sup>110</sup>.

Orientações devem ser dadas aos cuidadores e familiares pelo médico ou profissional da saúde que assiste o lactente que apresenta sibilância de repetição. Baseado no GINA<sup>5</sup>, as características seguintes seriam parâmetros de gravidade e indicação para tratamento hospitalar ou em unidade de emergência: alteração da consciência, oximetria de pulso (< 92%), dificuldade para emitir frases inteiras, frequência cardíaca (pulso) aumentada (> 200 bpm em menores de 5 anos e > 180 bpm entre 4 e 5 anos), presença de cianose central e sibilância inaudível (pelo broncoespasmo intenso)<sup>5</sup>.

No entanto, parte destes critérios são técnicos, de difícil avaliação por parte dos familiares e cuidadores. Por isso, características gerais e específicas, da crise de sibilância, de mais fácil análise devem ser avaliadas, as quais se seguem:

- Gerais: hipotividade e alteração da consciência; dificuldade de alimentação (sucção deficiente ou recusa alimentar); vômitos associados à tosse<sup>5, 262</sup>.
- Específicas: alterações na frequência e na intensidade da respiração.
  - a. Alteração na frequência: como a frequência respiratória pode estar aumentada em períodos de choro e agitação, sua contagem deve ser valorizada isoladamente somente quando a criança estiver calma. Nestas condições, frequência respiratória acima do normal (Tabela 9) é indicativo de que a criança seja avaliada por um médico<sup>262</sup>.
  - b. Alteração na intensidade: a presença de esforço respiratório é indicativa de gravidade de crise e pode ser avaliado por meio das seguintes observações: batimento de asa de nariz; retrações (tiragens) de fúrcula esternal; intercostais e subdiafragmáticas; e em situações mais críticas a presença de cianose central<sup>262</sup>.

O ideal seria que todas estas avaliações na gravidade da crise de sibilância fossem seguidas

por planos de ação que estivessem bem claros para familiares e cuidadores, e pudessem incluir: o tipo de medicação de resgate, a dose e maneira de administrar; além de dados referentes aos médicos assistentes, serviços de referência e contatos de hospitais e ambulâncias<sup>5</sup>.

**Tabela 9**

Valores de normalidade para a frequência respiratória da criança segundo a idade

Faixa etária	Frequência respiratória (mrm <sup>a</sup> )
Até 2 meses	até 60
2-11 meses	até 50
De 1-4 anos	até 40

<sup>a</sup>mrm = movimentos respiratórios por minuto.

### Na emergência

#### Avaliação clínica e oximetria

A abordagem eficaz na abordagem das exacerbações de asma no serviço de emergência compreende a realização de uma breve anamnese, da qual deverão constar o tempo de início da crise, fatores desencadeantes e medicações já em uso, além da presença de fatores de risco para asma fatal/quase fatal (Tabela 10). Cabe ressaltar que as propriedades anatomo-funcionais das vias aéreas inferiores características desta faixa etária contribuem para a maior facilidade no colapamento, acúmulo de secreções, menor resistência e fadiga muscular precoce frente a uma enfermidade pulmonar aguda.

**Tabela 10**

Fatores de risco para asma fatal/quase fatal<sup>5</sup>

Qualquer história de asma quase-fatal requerendo intubação ou ventilação  
Hospitalização em setor de emergência nos últimos 12 meses  
Sem uso de corticosteroide ou pobre adesão a tratamento prévio  
Uso atual ou recente suspensão de corticoterapia oral  
Abuso de agentes  $\beta$ -2 agonistas de curta ação (SABAs) (>1 spray/mês)  
Ausência de plano de ação para a crise

Simultaneamente à história, o exame físico visa o reconhecimento de sinais de alerta para exacerbações graves (Tabela 11) e a pronta instituição do tratamento mais adequado para cada caso.

A presença de qualquer um dos sintomas abaixo indica a necessidade de tratamento urgente e transferência imediata para hospital.

- Saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) < 92% (antes de tratamento com oxigênio ou broncodilatador), medida pela oximetria de pulso. Este achado está associado à alta morbidade e provável necessidade de hospitalização. Níveis de SaO<sub>2</sub> entre 92-95% também apresentam elevado risco de internação hospitalar<sup>263</sup>;
- Alterações da consciência, como agitação, sonolência e confusão, podem ser resultado de hiper-capnia e hipoxemia cerebral;
- O tórax silencioso na ausculta indica ventilação mínima, insuficiente para produzir uma sibilância, caracterizando uma obstrução brônquica intensa.

A utilização de escores clínicos como o PRAM (*Pediatric Respiratory Assessment Measure*) e o PASS (*Pediatric Asthma Severity Score*) também tem se mostrado útil na avaliação das exacerbações de asma em lactentes e pré-escolares, possuindo propriedades discriminatórias da gravidade das exacerbações<sup>264,265</sup>.

A avaliação funcional do grau de limitação do fluxo de ar em crianças menores de cinco anos é difícil na prática clínica. Por outro lado, reavaliações seriadas dos parâmetros clínicos e de SaO<sub>2</sub> devem ser obtidas para avaliar as respostas a cada etapa do tratamento.



**Tabela 11**Avaliação inicial da gravidade da crise de asma em lactentes e pré-escolares<sup>5</sup>

Sintomas	Leve	Moderada/grave <sup>a</sup>
Alteração da consciência	Não	Agitação/confusão/sonolência
Oximetria no início do quadro (SaO <sub>2</sub> ) <sup>a,b</sup>	> 95%	< 92%
Fala <sup>c</sup>	Fala frases	Somente palavras
Pulso	< 100 bpm	> 200 bpm (0-3 anos) > 180 bpm (4-5 anos)
Cianose central	Ausente	Pode estar presente
Sibilos (intensidade)	Variável	Tórax pode estar silencioso

<sup>a</sup> A presença de qualquer destes parâmetros indicam gravidade, <sup>b</sup> Oximetria antes do tratamento com oxigênio ou broncodilatador, <sup>c</sup> Levantar em conta o desenvolvimento de cada criança, bpm = batimentos por minuto.

### Exames complementares

A radiografia de tórax pode ser considerada na presença de sinais sugestivos de pneumotórax, pneumonia, atelectasia ou aspiração de corpo estranho. Outros exames complementares normalmente não são necessários.

O hemograma, se solicitado, deve ser interpretado com cautela, uma vez que a corticoterapia sistêmica pode acarretar leucocitose, discreta a moderada, com desvio à esquerda, induzindo ao diagnóstico de infecção bacteriana associada ao quadro respiratório, e muitas vezes ao uso equivocado de antibioticoterapia. A gasometria arterial é recomendada apenas nos pacientes hospitalizados, especialmente naqueles em Unidade de Terapia Intensiva, e principalmente para adequação de suporte ventilatório mecânico.

### Hospitalização

A hospitalização deve ser considerada para qualquer criança com quadro de insuficiência respiratória, com pouca resposta à terapia de emergência e na presença de problemas psicossociais significativos que impeçam os cuidados ótimos de uma crise de asma aguda. A decisão de internar também deve ser baseada na presença de fatores de risco para mortalidade por asma, já citados anteriormente<sup>5</sup>.

### Crítérios e cuidados na alta hospitalar

Os principais critérios para alta hospitalar em crianças abaixo de cinco anos incluem uma boa

resposta para terapia broncodilatadora, sustentada por pelo menos 1 hora, SaO<sub>2</sub> > 94% em ar ambiente, e recursos adequados para manutenção do tratamento no domicílio. Além disso, a criança deve estar confortável e capaz de manter a alimentação e hidratação adequadas de acordo com a expectativa para sua idade.

Os responsáveis deverão receber um plano de ação individualizado e adequado ao nível cultural familiar do paciente, do qual deverá constar: o reconhecimento e manejo dos sintomas recorrentes ou exacerbações, identificação de fatores desencadeantes e como evitá-los, além de instruções sobre o uso de medicamentos de resgate e de controle e de dispositivos inalatórios<sup>266</sup>.

Os cuidadores devem ser instruídos sobre a visita de acompanhamento, que deverá ocorrer no máximo dentro de duas semanas<sup>267</sup>. A referência a um especialista em asma deve ser considerada para todas as crianças com exacerbações graves, ou múltiplas visitas ao departamento de emergência, ou hospitalizações.

### Tratamento da crise

As evidências científicas que respaldam o tratamento neste grupo etário, seja de longo prazo, seja da crise de sibilância, são de acurácia e precisão questionáveis. Isto se deve à heterogeneidade da definição de asma e de sibilância recorrente, à caracterização imprecisa dos fenótipos, e também

à escassez de ensaios randomizados e revisões sistemáticas<sup>140</sup>. No entanto, algum esforço tem sido feito no sentido de responder ao manejo efetivo, e este tópico se fundamenta em evidências recentes sobre o tema.

Sabe-se que para crianças, incluindo recém-nascidos e lactentes, a via inalatória é a preferida para o tratamento. Todavia, algumas características dos lactentes e pré-escolares exigem um manejo específico. Os aerossóis dosimetrados com espaçadores são comprovadamente eficazes para este grupo. Ensaio randomizado conduzido com crianças suecas de até seis anos de idade demonstrou equivalência do aerossol dosimetrado acoplado a espaçador (400 µg em menores de 2 anos, e 600 µg em maiores) quando comparado à nebulização a jato no tratamento de asma ou sibilância aguda induzida por vírus<sup>268</sup>.

Para o uso de inaladores dosimetrados, recomenda-se utilizar espaçador com máscara facial de tamanho adequado para os menores de quatro anos, e com adaptador bucal para os mais velhos. Espaçadores menores de 350 mL podem ser úteis nos mais jovens, devido ao menor volume corrente dos lactentes e pré-escolares<sup>5,269</sup>.

Os fármacos utilizados nas crises de sibilância neste grupo etário são: beta-2 agonistas de ação curta, brometo de ipratrópio, adrenalina, sulfato de magnésio, corticosteroide inalatório, corticosteroide sistêmico e azitromicina. Em lactentes com bronquiolite viral aguda, há estudos sobre a eficácia da salina hipertônica e da adrenalina nebulizados, que são abordados em um documento específico<sup>270</sup>.

### **Agentes beta-2 agonistas de ação curta**

Revisão sistemática recente, de revisões sistemáticas de boa qualidade, que incluiu menores de três anos de idade, documentou que a inalação de agente beta-2 agonista determinou melhora do escore clínico, da frequência respiratória e da saturação de oxigênio, sem aumento dos efeitos adversos com o fármaco, quando comparado a placebo. Comparando-se a administração por aerossol dosimetrado acoplado a espaçador com a por nebulizador, observou-se redução significativa da taxa de hospitalização com o primeiro. A resposta foi melhor naqueles com exacerbações moderadas ou graves<sup>273</sup>. A dose empregada pode ser: 2 a 6 jatos a cada 20 minutos na primeira hora.

### **Brometo de ipratrópio**

Um único ensaio que comparou a administração de agente beta-2 agonista inalado, isolado ou em associação ao brometo de ipratrópio em crianças, não documentou diferenças quanto à redução da frequência respiratória ou melhora da saturação de O<sub>2</sub><sup>271</sup>.

### **Sulfato de Magnésio**

Até o momento não existem ensaios randomizados com o fármaco publicados em pré-escolares no PubMed. No grupo de indivíduos de 3 a 18 anos, um único ensaio randomizado pequeno não mostrou diferenças entre o agente beta-2 agonista inalado isolado ou associado ao MgSO<sub>4</sub><sup>271</sup>.

### **Corticosteroide inalado**

Ensaio randomizado com número reduzido de crianças menores de três anos mostrou equivalência entre a budesonida nebulizada (2.000 µg/dia) e a prednisolona intravenosa (1,5 mg/Kg/dia) nas exacerbações de asma<sup>272</sup>. Estudo semelhante em crianças japonesas demonstrou equivalência entre a budesonida inalada (500 µg/dia) e a metilprednisolona intravenosa (1 mg/Kg/dia)<sup>273</sup>. Ensaio randomizado com pré-escolares turcos demonstrou que a budesonida nebulizada (3.000 µg) *versus* placebo, adicionada ao tratamento padrão com salbutamol e metilprednisolona, reduziu de modo significativo a frequência de hospitalização e melhorou o escore clínico em pacientes com exacerbações moderadas e graves<sup>274</sup>. Outro estudo randomizado com crianças de um a quatro anos de idade, com sibilância recorrente, demonstrou redução significativa dos sintomas e da tosse com beclometasona inalada (400 µg/dia) associada ao salbutamol *versus* placebo associado ao salbutamol durante sete dias<sup>275</sup>.

### **Corticosteroide sistêmico**

Revisão sistemática de ensaios randomizados com pré-escolares demonstrou que a terapia ambulatorial com corticosteroide sistêmico é ineficaz, porém traz benefícios durante as exacerbações que motivam atendimento de emergência ou hospitalização<sup>276</sup>. No entanto, a evidência atual não é suficientemente precisa e acurada para se recomendar o uso neste grupo de crianças, sugerindo que a heterogeneidade de sibilância da primeira infância

pode ser, pelo menos parcialmente, responsável<sup>276</sup>. O corticosteroide sistêmico pode ser benéfico para crianças com exacerbações de sibilância/asma mais graves. Porém, para responder essa questão de forma mais definitiva, são necessários estudos com uma qualidade metodológica mais homogênea<sup>276</sup>. Na crise, quando necessário, pode ser usado prednisolona 1 a 2 mg/kg/dia por até 5 dias, com dose máxima de 20 mg/dia para menores de 2 anos, e 30 mg/dia para maiores de 2 anos.

### **Azitromicina**

Ensaio randomizado com pré-escolares comparou a administração de azitromicina com placebo e demonstrou ser ineficaz em reduzir o tempo de sintomas, assim como em reduzir o uso de agente beta-2 agonista de demanda<sup>277</sup>.

Em suma, conforme as evidências existentes e a opinião de alguns peritos<sup>140,277,278</sup>, recomenda-se que o tratamento seja baseado na gravidade dos episódios. Os agentes beta-2 agonistas são a primeira linha do tratamento, devendo ser preferentemente utilizados por via inalatória, com espaçadores com máscara ou adaptador bucal. Os corticosteroides sistêmicos devem ser reservados para pré-escolares com exacerbações moderadas a graves, atendidos em emergência ou hospitalizados. O sulfato de magnésio, os corticosteroides inalados e a azitromicina exigem ainda mais estudos para que se possa incluí-los na rotina diária.

## **Prevenção primária**

### **Leite materno**

Prevenção primária compreende medidas a serem implementadas em lactentes de risco para desenvolver atopia, quando um ou ambos os pais são atópicos. Algumas estratégias podem ser justificadas nestas populações, mas sempre sobrecarregam as famílias e podem ter efeitos negativos ao esperado<sup>279</sup>.

É consenso geral que o leite materno é o melhor alimento para o lactente com ou sem hereditariedade atópica, mesmo que os resultados de estudos sobre a prevenção de atopia sejam conflitantes (por diferenças metodológicas, de composição do leite humano, viés de seleção, etc.). De maneira geral, o aleitamento materno (AM) associa-se a risco menor de sintomas de asma no lactente, mas seu efeito não persiste com avanço da idade<sup>280</sup>. Em revisão sistemática pioneira

conduzida por especialistas de diferentes áreas, informações conclusivas determinaram recomendações em relação ao AM na prevenção de asma e doenças alérgicas, as quais se seguem:

### *Para todas as crianças*

(1) AM exclusivo reduz o risco de asma e sibilância recorrente causada por infecções virais. (2) Estes efeitos protetores aumentam com a duração do AM, e por no mínimo 4 meses. (3) A proteção parece persistir durante a primeira década de vida<sup>281</sup>.

### *Para crianças com história familiar de atopia*

(1) Os benefícios do AM são mais robustos nestes lactentes. (2) Quando o AM for insuficiente, fórmulas extensamente hidrolisadas talvez possam reduzir o risco de desenvolvimento de dermatite atópica, asma e sibilância recorrente<sup>281</sup>.

Estudos posteriores, com delineamentos mais rigorosos, foram realizados. Entre estes, destaca-se a coorte com 5.828 participantes acompanhados do nascimento aos 10 anos de idade, que coletou informações sobre a duração do aleitamento materno (< 2 meses, 2 a 4, 4 a 6 e > 6 meses) e se fora exclusivo por no mínimo quatro meses ou não exclusivo. A sensibilização alérgica avaliada por testes cutâneos com alérgenos alimentares e inalantes, e diagnóstico médico de alergias por questionário também fizeram parte deste estudo. Os resultados mostraram não haver associação entre AM com qualquer sensibilização alérgica e, tampouco, com doenças alérgicas<sup>282</sup>.

Outros estudos longitudinais de nascimento documentaram e ratificaram a eficácia do AM na prevenção do desenvolvimento de sensibilização alérgica, hiper-responsividade brônquica e asma<sup>283-285</sup>.

Com relação à variável tempo de AM, revisão sistemática mostrou que o prolongamento do AM exclusivo é capaz de reduzir, em 26%, o risco de rinite alérgica e eczema em pré-escolares, mas não a alergia alimentar. No entanto, outros estudos parecem mostrar que o efeito seria passageiro, evanescendo com o passar do tempo. Padrões de sibilância avaliados em coorte de 5.675 crianças revelaram que o AM por menos tempo estava associado a início de sibilância antes dos três anos de idade, e asma ativa aos seis anos de idade<sup>287,288</sup>.

Metanálise de 117 estudos observacionais com 775.718 crianças mostrou que o AM se associava a

risco diminuído de asma, qualquer que fosse a definição de asma nos estudos ou a idade em que a asma foi identificada, incluindo em lactentes<sup>289</sup>.

Em conclusão, o AM além de ser o alimento ideal para o bebê, parece ser benéfico também em prevenir doenças alérgicas, apesar de estudos adicionais serem ainda necessários para corroborarem esta assertiva.

### **Prebióticos e probióticos**

Probióticos são microrganismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde de quem os ingere<sup>288</sup>. Prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no intestino (colon), beneficiando o indivíduo hospedeiro dessas bactérias<sup>290</sup>.

Estudo pioneiro com grávidas de risco para atopia, utilizando *Lactobacillus GG* ou placebo, no período pré e pós-natal, mostrou redução à metade, aos dois anos de vida, na prevalência de eczema atópico, em comparação àquelas crianças cujas mães receberam placebo durante a gestação; este efeito protetor permaneceu até os sete anos de idade<sup>291,292</sup>.

Metanálise (17 estudos e 4.755 crianças) mostrou risco relativo significativamente inferior para desenvolver alergias no grupo tratado com probiótico, quando comparado ao controle, sobretudo para aquelas gestantes que receberam mistura de cepas probióticas, em relação as que receberam uma cepa isoladamente<sup>293</sup>.

Estudos em animais mostraram que a modificação da microbiota modula as respostas do sistema imunológico e reduz as taxas de sensibilização e de inflamação alérgica. Um aspecto sobre os efeitos imunostimulatórios dos probióticos é sua capacidade, por meio da modificação do microbioma, de reduzir o número de infecções do trato respiratório superior, que conhecidamente estão relacionadas à sibilância recorrente do lactente, à obstrução das vias aéreas, e ao processo de sensibilização alérgica. Esta modificação da microbiota, tanto intestinal quanto respiratória, associada à utilização precoce de cepas probióticas, pode se prolongar até a vida adulta, determinando fenótipos asmáticos distintos, os quais diferem na resposta imunológica e nos mecanismos patofisiológicos envolvidos<sup>294-296</sup>.

A administração de probióticos para prevenção ou tratamento de doenças alérgicas tem resultados con-

flitantes. Em primeira análise, revisão sistemática de estudos mostrou que a administração de probióticos no período neonatal reduziu os níveis de IgE total e sensibilização atópica, mas não reduziu o aparecimento de asma ou sibilância<sup>297</sup>.

No entanto, o momento da introdução de tais cepas probióticas parece ser fundamental, pois probióticos administrados somente no período pré-natal ou no pós-natal não preveniram atopia e alergia alimentar mediada por IgE, mas poderiam ser efetivos se a administração fosse nos dois períodos, pré e pós-natal<sup>298</sup>.

Mesmo com alguns resultados negativos de probióticos na prevenção de doenças alérgicas e asma/sibilância recorrente, exceto dermatite atópica, evidenciados em três metanálises, a Organização Mundial de Alergia (WAO), em recente guia, sugere como recomendações: o uso de probióticos na gestante e lactante de risco para atopia; e no lactente com o mesmo perfil de risco para desenvolvimento de alergias, por considerar estratégia benéfica na prevenção do eczema atópico, e, desta maneira, diminuir a possibilidade de evolução da “marcha alérgica”, com posterior aparecimento de rinite alérgica e/ou asma<sup>297,299-301</sup>.

Embora o documento da WAO seja rigoroso e baseado em evidências, revisão sistemática recente da Cochrane, envolvendo 3.720 participantes (adultos e crianças) mostrou que os probióticos são estatisticamente capazes de reduzir o número de infecções das vias aéreas superiores (IVAS), sua duração, o uso de antibiótico e o absenteísmo escolar/trabalho. No entanto, os próprios autores reconhecem a fragilidade das conclusões por terem analisado estudos com diferentes cepas, em diferentes populações etárias<sup>302,303</sup>.

Estudo caso-controle, realizado com matriz de probióticos em doses elevadas durante 8 semanas em lactentes brasileiros não demonstrou efeito em reduzir a recorrência de sibilância<sup>304</sup>. Portanto, a prevenção ou tratamento de doenças alérgicas com probióticos em populações de risco ou não para atopia, aguarda estudos mais robustos, controlados e randômicos para sua indicação com esta finalidade.

Prebióticos são alimentos não digeríveis e seletivamente fermentados que modificam a composição e função da microbiota intestinal, conferindo benefícios para o indivíduo<sup>305</sup>.

Nos mesmos moldes da análise feita para os probióticos pela WAO, um grupo de pesquisadores

na área realizou revisão sistemática de estudos randômicos e controlados de prebióticos na prevenção de alergia. Embora não tenham sido identificados estudos de suplementação de prebióticos em gestantes ou nutrizes, o painel sugere a suplementação de prebióticos em lactentes não amamentados exclusivamente ao seio para a prevenção de doenças alérgicas, no intuito de reduzir o risco de asma/sibilância recorrente e alergia alimentar<sup>306</sup>.

Mais recentemente, estes mesmos autores, em revisão sistemática, encontraram somente dois estudos e sugeriram, por meio de evidências indiretas, que os prebióticos poderiam reduzir a sibilância recorrente, mas com pouca segurança, pelo número baixo do efeito estimado<sup>291</sup>.

Revisão sistemática da Cochrane mostrou não haver efeito significativo na prevenção de sibilância por prebióticos, mas incluiu prematuros no estudo<sup>307</sup>.

Muitos fatores dificultam a comparação entre os vários estudos com pré e probióticos, devido à considerável heterogeneidade no seu desenho, do tamanho amostral, métodos de análise do microbioma intestinal e localização geográfica. Atualmente, não existe uma recomendação positiva consistente para usar pré ou probióticos para a prevenção ou tratamento de doenças alérgicas. Embora existam evidências científicas válidas *in vitro*, não há informações suficientes para sugerir o uso de probióticos específicos na prevenção de alergias e asma<sup>310</sup>. Assim, concluindo este tópico, estes produtos não são indicados, pois podem onerar a família, sem benefícios evidentes.

### **Imunoterapia materna durante a gestação**

A imunoterapia alérgeno-específica (IAE) tem como característica modular a resposta imunológica, desviando do padrão linfocitário Th2 dependente, e, por isso, seria capaz de modificar a história natural da doença atópica. Neste sentido, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica recomenda a IAE como estratégia de prevenção primária e secundária. Por exemplo, estudos bem delineados mostram que a utilização de IAE em pacientes com rinite alérgica seria estratégia capaz de prevenir o aparecimento de asma futura. Neste sentido, surge um questionamento: seria a IAE capaz de prevenir sibilância em lactentes, quando realizada na mulher/grávida com risco para atopia<sup>309,310</sup>.

Estudo caso-controle comparou crianças nascidas de mães que utilizaram IAE por pelo menos nove meses antes do parto com um grupo controle. A razão de chance de desenvolver asma ou qualquer doença alérgica foi significativamente menor nas crianças cujos pais alérgicos receberam IAE. Outros estudos não-controlados seguiram crianças até dois anos de idade, e observaram prevenção primária de alergia, após IAE para inalantes, durante a gestação. Fato semelhante aconteceu com mulheres tratadas com imunoterapia para pólen de gramíneas durante a gestação, as quais desenvolveram anticorpos IgG específicos para o respectivo alérgeno, protegendo seus futuros filhos de sensibilização IgE específica. Por isso, a IAE na gestação pode representar uma estratégia plausível para prevenção de sensibilização alérgica nas crianças com risco para alergia<sup>311-315</sup>.

Concluindo, a IAE na grávida com sintomas de rinite e/ou asma poderá representar em futuro próximo uma estratégia de prevenção primária de doenças alérgicas às crianças de risco.

### **Referências**

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
2. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: the viral march. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37:249-51.
3. Aguirre V, Mallol J. Fisiologia do sistema respiratório na infância. In: Solé D, Wandalsen GF, Lanza FC, eds. *Asma no lactente, na criança e no adolescente*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2016. p. 13-16.
4. Ribeiro JD. Semiologia do sistema respiratório em crianças. In: Solé D, Wandalsen GF, Lanza FC, eds. *Asma no lactente, na criança e no adolescente*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2016. p. 17-28.
5. Global Initiative for Asthma – GINA- update 2018. Disponível em [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acesso em janeiro de 2018.
6. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
7. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-97.
8. Pisi G, Fainardi V, Aiello M, Bertorelli G, Crisafulli E, Chetta A. The role of the microbiome in childhood asthma. *Immunotherapy*. 2017;9(15):1295-304.
9. Lynch SV. The Lung Microbiome and Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(5):S462-S465.
10. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):704-15.

11. Rivas MN, Crother TR, Arditi M. The Microbiome in Asthma. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(6):764-71.
12. Sullivan A, Hunt E, MacSharry J, Murphy DM. The Microbiome and the Pathophysiology of Asthma. *Resp Res.* 2016;17:163.
13. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571-7.
14. Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, Martin RJ, Miller EK, Papadopoulos NG, et al. Viral respiratory tract infections and asthma: the course ahead. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1212-7.
15. Thomas AO, Lemanske RF Jr., Jackson DJ. Infections and their role in childhood asthma inception. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):122-8.
16. Kim CK, Callaway Z, Gern JE. Viral infections and associated factors that promote acute exacerbations of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(1):12-7.
17. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med.* 2002;96:S1-S7.
18. Ducoffre G, Cauchi P, Hendrickx E. Respiratory syncytial virus epidemiology in Belgium in 1998, 1999 and 2000. *J Perinat Med.* 2001;29(Suppl 1, Part 2):352.
19. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006;368:312-22.
20. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber KH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr.* 1981;98:708-15.
21. Macanerney JM, Johnson S, Schoub BD. Surveillance of respiratory viruses: a 10-year laboratory-based study. *S Afr Med J.* 1994;84:473-7.
22. Hemming VG. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology, and risk factors. *J Pediatr.* 1994;124:S13-S60.
23. Knott AM, Long CE, Hall CB. Parainfluenza viral infections in pediatrics outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:269-73.
24. Woo PC, Lau SK, Chu CM. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus HKU1 from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79:884-95.
25. Foulongne V, Rodière M, Segondy M. Human Bocavirus in children. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1-4.
26. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of HMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol.* 2007;38:221-6.
27. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):995-9.
28. Fuji N, Suzuki A, Lupisan S, Sombrero L, Galang H, Kamigaki T, et al. Detection of human rhinovirus C viral genome in blood among children with severe respiratory infections in the Philippines. *PLoS One.* 2011;6(11):e27247.
29. Lee WM, Lemanske RF Jr, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):886-91.
30. Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, Khoo SK, Zhang G, Whelan S, et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1358-64.
31. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther.* 2002;24:1987-97.
32. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabdzic T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:132-8.
33. Stern DA, Guerra S, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:835-41.
34. Kim JH, Kim YS, Cho GS, Kim NH, Gong CH, Lee BJ, et al. Human rhinovirus-induced proinflammatory cytokine and Interferon-responses in nasal epithelial cells from chronic rhinosinusitis patients. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:489-96.
35. Bochkov YA, Palmenberg AC, Lee WM, Rathe JA, Amineva SP, Sun X, et al. Molecular modeling, organ culture and reverse genetics for a newly identified human rhinovirus C. *Nat Med.* 2011;17:627-32.
36. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:879-86.
37. Handzel ZT, Busse WW, Sedgwick JB, Vrtis R, Lee WM, Kelly EA, et al. Eosinophils bind rhinovirus and activate virus-specific T cells. *J Immunol.* 1998;160:1279-84.
38. Chihara J, Urayama O, Tsuda A, Kakazu T, Higashimoto I, Yamada H. Eosinophil cationic protein induces insulin-like growth factor I receptor expression on bronchial epithelial cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996;111(Suppl 1):43-5.
39. Papadopoulos NG, Gourgoutis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influence the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med.* 2004;98:879-82.
40. Oliveira TF, Freitas GR, Ribeiro LZ, Yokosawa J, Siqueira MM, Portes SA, et al. Prevalence and clinical aspects of respiratory syncytial virus A and B groups in children seen at Hospital de Clínicas de Uberlândia, MG, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103:417-22.
41. Chong-Silva DC. Asma e Infecções virais: o ovo ou a galinha? *J Paran Ped.* 2009;10:14-16.
42. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DY. Childhood asthma. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 18th ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2007. p. 953-70.
43. Sims DG, Downham MA, Gardner PS. Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *BMJ.* 1978;1:11-7.
44. Sigurs N, Bjarnason R, Sigursbergsson F, Kjellman B, Brorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics.* 1995;95:500-5.
45. Stein RT, Sherill 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. *Lancet.* 1999;354: 541-5.
46. Ehlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics.* 2000;105:79-83.
47. Chong DC, Raboni SM, Abujamra K, Marani DM, Nogueira MB, Tsuchiya LR, et al. Respiratory virus in pediatric necropsies: an immunohistochemical study. *Pediatr Develop Pathol.* 2009;12:211-6.
48. Queiróz DA, Durigon EL, Botosso VF, Ejzemberg B, Vieira SE, Mineo JR, et al. Immune response to respiratory syncytial virus in young Brazilian children. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:1183-93.
49. Mohopatra SS, Lockett RF. Respiratory Syncytial Virus infection: from biology to therapy, a perspective. *WAO Journal.* 2008;1:21-8.
50. Welliver RC, Garofalo RP, Ogra PL. Beta-chemokines, but neither T helper type 1 nor T helper type 2 cytokines, correlate with severity of illness during respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:457-61.
51. Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Clin Immunol.* 2000;97:43-9.
52. Adams O, Weis J, Jasinska K, Vogel M, Tenenbaum T. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and Rhinovirus respiratory tract infections in young children admitted to hospital. *J Med Virol.* 2015;87(2):275-8.

53. Matsuse H, Tsuchida T, Fukahori S, Kawano T, Tomari S, Matsuo N, et al. Differential airway inflammatory responses in asthma exacerbations induced by respiratory syncytial virus and influenza virus A. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161:378-82.
54. Borish L, Rosenwasser LJ. Cytokines in allergic inflammation. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, eds. *Middleton's allergy principles & practice.* 6th ed. St. Louis (MO): Mosby; 2003. p. 35-57.
55. Welliver RC. Respiratory syncytial virus immunoglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Sem Perinatol.* 1994;22:87-95.
56. Bont L, Van Aalderen WMC, Kimpen JLL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1:221-7.
57. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:541-55.
58. Larrañaga C, Avendano L. Infección por virus sincicial respiratorio humano. *Rev Chil Infectol.* 1990;7:189-95.
59. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15:19-27.
60. Caswell SJ, Thomson AH, Ashmore SP, Beardsmore CS, Simpson H. Lactent sensitization to respiratory syncytial virus during acute bronchiolitis and lung function after recovery. *Arch Dis Child.* 1990;65:946-52.
61. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune response to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:915-20.
62. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr.* 1994;83:1151-5.
63. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):108-19.
64. Faber TE, Schuurhof A, Vonk A, Koppelman GH, Hennis MP, Kimpen JL, et al. IL1RL1 gene variants and nasopharyngeal IL1RL1-a levels are associated with severe RSV bronchiolitis: a multicenter cohort study. *PLoS One.* 2012;7(5):e34364.
65. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med.* 1988;319:1112-7.
66. Folkerts G, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness – role of inflammatory cells and mediators. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1666-74.
67. Noma T, Mori A, Yoshizawa I. Induction of allergen-specific IL-2 responsiveness of lymphocytes after respiratory syncytial virus infection and prediction of onset of recurrent wheezing and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:1-26.
68. Fonseca CB, Grisi S. Bronchiolitis, respiratory syncytial virus and recurrent wheezing: what is the relationship? *Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2003;58:39-48.
69. Meissner C, Storch GA. Picornaviruses: poliovirus, other enteroviruses, and the rhinoviruses. In: Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G, eds. *Mechanisms of microbial disease.* 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 305-14.
70. Smura T, Ylipaasto P, Klemola P, Kaijalainen S, Kyllönen L, Sordi V, et al. Cellular tropism of human enterovirus D species serotypes EV-94, EV-70, and EV-68 in vitro: implications for pathogenesis. *J Med Virol.* 2010;82:1940-9.
71. Foster CB, Friedman N, Carl J, Piedimonte G. Enterovirus D68: a clinically important respiratory enterovirus. *Cleve Clin J Med.* 2015;82:26-31.
72. Imamura T, Okamoto M, Nakakita S, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, et al. Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. *J Virol.* 2014;88:2374-84.
73. Glezen WP. Asthma, influenza, and vaccination. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1199-206.
74. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA.* 2000;283:499-505.
75. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi PG, Staat MA, et al. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics.* 2008;121:1-8.
76. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:458-64.
77. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007;357(15):1487-95.
78. De Schutter I, Dreesman A, Soetens O, De Waele M, Crokaert F, Verhaegen J, et al. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis. *BMC Pediatr.* 2012;12:83.
79. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:998-1001.
80. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA.* 1991;266(2):225-30.
81. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest.* 2002;121(6):1782-8.
82. Wood PR, Hill VL, Burks ML, Peters JI, Singh H, Kannan TR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(5):328-34.
83. Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, McSharry J, 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.
84. Chong Neto HJ, Rosário NA; Grupo EISL Curitiba (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes). Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J).* 2008; 84(6):495-502.
85. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9:61-7.
86. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69(1):17-27.
87. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindstrom CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol.* 2012;12:11.
88. Warner JO; ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' post treatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):929-37.
89. Filipiak-Pittroff B, Schnopp C, Berdel D, Naumann A, Sedlmeier S, Onken A, et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1235-41.

90. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1179-90.
91. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:782-8.
92. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet.* 2008;372:1100-6.
93. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:233-41.
94. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 2006;368:763-70.
95. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:744-9.
96. Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* 2013;68:764-70.
97. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J.* 2012;40:55-60.
98. Garden FL, Simpson JM, Marks GB; CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease: clinical mechanisms in allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:633-41.
99. Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1101-9.
100. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):501-7.
101. Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):152-6.
102. Collins AS, Lockett GA, Holloway JW. The Genetics of Allergic Disease and Asthma. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Cezmi A Akdis CA, Sampson H, eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice.* 3rd Edition. Elsevier. p. 18-30.
103. 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.
104. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:878-88.
105. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax.* 2010;65:1004-9.
106. Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, Rosário NA, Aguirre V, Chong HJ, et al. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):22-31.
107. Fogaça HR, Marson FA, Toro AA, Solé D, Ribeiro JD. Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol.* 2014;40:617-25.
108. Chong Neto HJ, Rosario N, Solé D, Mallol J. Prevalência de sibilância recorrente em lactentes. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:357-62.
109. Chong Neto HJ, Rosário N, Grassellis EA, Silvas FC, Bojarski L, Rosario CS, et al. Sibilância recorrente em lactentes: mudanças epidemiológicas. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:547-50.
110. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Sole D. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol.* 2010;36:402-9.
111. Aranda CS, Wandalsen GF, Fonzar LF, Dela Bianca ACC, Mallol J, Solé D. Risk factors for recurrent wheezing - International Study of Wheezing in Infants (EISL) Phase 3. *Allergol immunopathol.* 2016;44(1):3-8.
112. Aranda CS, Wandalsen GF, Dela Bianca AC, Moraes L, Lamenha Medeiros M, Mallol J, et al. Wheezing and the first thousand days of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):397-400.
113. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998;351:1225-32.
114. 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.
115. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC - Grupo Brasileiro. 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.
116. de Farias MR, Rosa AM, Hacon SS, de Castro HA, Ignotti E. Prevalence of asthma in schoolchildren in Alta Floresta- a municipality in the southeast of the Brazilian Amazon. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13:49-57.
117. Menin AMCR. Prevalência e gravidade dos sintomas de asma, rinite e eczema, em escolares de 6 a 7 anos, na cidade de São José do Rio Preto, SP, avaliados pelo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [tese de mestrado]. Ribeirão Preto (SP): USP, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2008.
118. Castro LK, Cerci Neto A, Ferreira Filho OF. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among students between 6 and 7 years of age in the city of Londrina, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2010;36:286-92.
119. Stelmach R, Neto AC, Fonseca AC, Ponte EV, Alves G, Araujo-Costa IN, et al. A workshop on asthma management programs and centers in Brazil: reviewing and explaining concepts. *J Bras Pneumol.* 2015;41:3-15.
120. Prietsch SOM, Zhang L, Catharino AR, Vauchinski L, Rodrigues FE. Mortalidade por asma em crianças brasileiras de até 19 anos de idade no período entre 1980 a 2007. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(5):384-8.
121. Rackemann F. A working classification of asthma. *Am J Med.* 1947;3:601-6.
122. Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:737-43.
123. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716-25.
124. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355-60.



125. Canonica GW, Ferrando M, Baiardini I, Puggioni F, Racca F, Passalacqua G, et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(1):51-8.
126. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1096-110.
127. 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.
128. 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(6):1282-7.
129. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):567-74.
130. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Fibbens NL, Powell H, et al. Sputum gene expression signature of 6 biomarkers discriminates asthma inflammatory phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):997-1007.
131. Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD, et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):664-9.
132. Davidson EJ, Yang IV. Role of epigenetics in the development of childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan 31. doi: 10.1097/ACI.0000000000000429.
133. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-7.
134. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Boutin B, Panayotopoulos V, Chebahi N, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):256-61.
135. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(3):160-4.
136. van Wonderen KE, Geskus RB, van Aalderen WM, Mohrs J, Bindels PJ, van der Mark LB, et al. Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(6):837-47.
137. Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Le Souf PN, Brand PLP. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2010;99(1):56-60.
138. Just J, Saint-Pierre P, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Lambert-Guillemot N, Guiddir T, et al. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(4):300-5.
139. Spycher BD, Cochrane C, Granell R, Sterne JAC, Silverman M, Pedersen E, et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur Respir J*. 2017;50(5). doi: 10.1183/13993003.00014-2017.
140. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet*. 2014;383:1593-604.
141. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze?" *Arch Dis Child*. 2000;82:327-32.
142. Espindola Filho M, Cavalcanti E, Silva Junior W, Bezerra P, Melo E, Brito M. Accuracy of wheezing in infants and preschool children by written questionnaire. In: 16th International Congress on Pediatric Pulmonology. Lisbon; 2017.
143. Lustosa G, Britto M, Bezerra P. Manejo de crises asmáticas em crianças: conhecimento de profissionais de saúde quanto ao tópico em hospitais-escola do Recife (PE). *J Bras Pneumol*. 2011;37:584-8.
144. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):212-6.
145. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;133(6):1535-46.
146. Devulapalli CS, Carlsen KC, Håland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax*. 2008;63(1):8-13.
147. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-7.
148. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1473-84.
149. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, et al. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(Suppl 15):55-60.
150. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, Silverman M, Gaillard EA, Spycher BD, Kuehni CE. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:111-18.
151. Smit HA, Pinart M, Antó JM, Keil T, Bousquet J, Carlsen KH, Moons KGM, Hooff L, Lødrup Carlsen KC. Childhood asthma prediction models: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2015;3:973-84.
152. Savenije OEM, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:325-31.
153. Johansson S. Milestones in understanding allergy and its diagnosis. *Clin Exp All Rev*. 2002;2:2-7.
154. Carr T, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 (Suppl 1):S6-S8.
155. van der Valk J, Gerth van Wijk R, Hoorn E, Groenendijk L, Groenendijk IM, de Jong NW. Measurements and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy*. 2016;23:6-8.
156. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet P, Burney P, et al. Global Allergy and Asthma European Network. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18-24.
157. Aranda C, Cocco, R, Pierotti F, Mallozi M, Porto A, Goudouris E, et al. Increased sensitization to several allergens over a 12-year period in Brazilian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):321-4.
158. Kerkhof M, Dubois A, Postma D, Schouten J, de Monchy J. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy*. 2003;58:905-11.
159. Moneret-Vautrin D, Kanny G, Halpern G. Detection of antibody IgE by in vitro tests and diagnosis of food allergy. *Allerg Immunol (Paris)*. 1993;25:198-204.
160. Hamilton R, Williams P. Specific IgE Testing Force of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma & Immunology. Human IgE antibody serology: a primer for the practicing North American allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:33-8.

161. ThermoScientific ImmunoCAP Specific IgE. Disponível em: <http://www.phadia.com/pt-BR/Produtos/Produtos/ImmunoCAP-Ensaio/ImmunoCAP-Specific-IgE/>. Acesso em: 18 de março de 2018.
162. Lopes de Oliveira L, Aderhold M, Brill M, Schulz G, Rolinck-Werninghaus C, Clare Mills E, et al. The value of specific IgE to peanuts and its component Ara h 2 in the diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:394-8.
163. Canonica G, Ansotegui I, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani C, et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis. *World Allergy Organ J.* 2013;6:1-17.
164. Ando H, Moverate R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borre M, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:583-8.
165. Beydon N, Davis S, Lombardi E, Allen J, Arets J, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1304-45.
166. Lanza F, Wandalsen G. Função pulmonar em lactentes. In: Solé D, Wandalsen G, Lanza F, eds. *Asma no lactente, na criança e no adolescente.* São Paulo: Ed. Atheneu; 2017. p. 49-60.
167. Sly P, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J, ERS/ATS Task Force for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J.* 2000;16:741-8.
168. Gappa M, Colin A, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J.* 2001;17:141-8.
169. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R, ERS/ATS Task force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *Eur Respir J.* 2001;17:302-12.
170. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement: raised volume forced expirations in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1463-71.
171. Rosenfeld M, Allen J, Arets B, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thoracic Soc.* 2013;10:S1-S11.
172. Burity E, Pereira C, Rizzo J, Sarinho E, Jones M. Efeito da terminação precoce da expiração nos parâmetros espirométricos em crianças pré-escolares saudáveis. *J Bras Pneumol.* 2011;37:464-70.
173. França D, Camargos P, Jones M, Martins J, Vieira B, Colosimo E, et al. Prediction equations for spirometry in four- to six-year-old children. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92:400-8.
174. Komarow H, Myles I, Uzzaman A, Metcalfe D. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:191-9.
175. Valle E. Resistência das vias aéreas: técnica da oscilação forçada. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl 3):151-4.
176. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry. *Chest.* 2014;146:841-7.
177. Dos Santos K, Fausto LL, Camargos PAM, Kwiecinski MR, da Silva J. Impulse oscillometry in the assessment of asthmatic children and adolescents: from a narrative to a systematic review. *Paediatr Respir Rev.* 2017;23:61-7.
178. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:489-500.
179. Finder J. Understanding Airway Disease in Infants. *Curr Probl Pediatr.* 1999;29:65-81.
180. Skytt N, Bønnelykke K, Bisgaard H. "To wheeze or not to wheeze": That is not the question. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:403-7.
181. Weinberger M, Fischer A. Differential diagnosis of chronic cough in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:95-103.
182. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(Suppl. 5):S94-S138.
183. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:59-99.
184. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines. British guideline on the management of asthma. *Thorax.* 2008;63(Suppl. 4):1-121.
185. Fuhlbrigge AL, Guilbert T, Spahn J, Peden D, Davis K. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. *Pediatrics.* 2006;118:619-25.
186. Gustafsson PM, Watson L, Davis KJ, Rabe KF. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2006;60:321-34.
187. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:332-4.
188. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* 2001;108:E48.
189. Brodie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015: CD008202.
190. Evaluation of Tiotropium 2.5 and 5 mcg Once Daily Delivered Via the Respimat® Inhaler Compared to Placebo in 1 to 5 Year Old Patients With Persistent Asthma. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01634113?sect=X156>. Acessado em Janeiro de 2018.
191. Mclvor ER, Mclvor RA. The evolving role of tiotropium in asthma. *J Asthma Allergy.* 2017;10:231-6.
192. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, Milan SJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 24;(11):CD007949.
193. Chipps BE, Bradley EC, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma. Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1431-44.
194. 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.
195. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med.* 2011;365:1990-2001.
196. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0133428.
197. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL, ADMIT Group. Inhaler devices-from theory to practice. *Respir Med.* 2013;107(4):495-502.
198. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med.* 2013;107:37-46.

199. Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of RespiMat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm.* 2004;283(1-2):1-9.
200. Heyder J, Gebhart F, Rudolf G, Schiller C F, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 µm. *J Aerosol Sci.* 1986;17:811-25.
201. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J.* 1996;72(845):151-6.
202. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J.* 1998;12(6):1346-53.
203. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. *Expert Op Drug Deliv.* 2009;6:91-102.
204. Piérart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souëf PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J.* 1999;13(3):673-8.
205. Taylor SA, Asmus MJ, Liang J, Coowanitwong I, Vafadari R, Hochhaus G. Performance of a corticosteroid inhaler with a spacer fashioned from a plastic cold-drink bottle: effects of changing bottle volume. *J Asthma.* 2003;40:237-42.
206. Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a homemade non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatrica.* 2002;91(9):909-13.
207. Harari DK, Ferone EA, Kiertzman B. Dispositivos inalatórios. In: Solé D, Wandalsen GF, Lanza FC, eds. *Asma no Lactente, na Criança e no Adolescente.* São Paulo: Atheneu; 2017. p. 299-311.
208. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax.* 1997;52(2):S31-S44.
209. Szeffler SJ, Murphy K, Harper III T, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1277-87.
210. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest.* 2005;127(1):335-71.
211. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD001117.
212. Mammen J, Rhee H. Adolescent asthma self-management: a concept analysis and operational definition. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2012;25(4):180-9.
213. Mammen J, Rhee H, Norton SA, Butz AM, Halterman JS, Arcoleo K. An integrated operational definition and conceptual model of asthma self-management in teens. *J Asthma.* 2018;19:1-13.
214. National Asthma Council Australia, disponível em <https://www.nationalasthma.org.au/living-with-asthma/asthma-action-plans>. Acesso em 31/01/2018.
215. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Sep 2016. Disponível em: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/>. Acesso em 04/02/2018.
216. Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM, Dyer AJ, Osman LM, Silverman M. Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the pre-school child: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2002;57(1):39-44.
217. Hederos CA, Janson S, Hedlin G. Six-year follow-up of an intervention to improve the management of preschool children with asthma. *Acta Paediatr.* 2009;98(12):1939-44.
218. Szczepanski R, Jaeschke R, Spindler T, Ihorst G, Forster J, ASEV Study Group. Preschoolers' and parents' asthma education trial (P2AET): a randomized controlled study. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1051-60.
219. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:490-6.
220. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Prim Care Respir J.* 2012;21:94-100.
221. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self-management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1308-9.
222. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD001290.
223. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD004107.
224. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004;59:94-9.
225. Asthma Buddy App. Disponível em <https://www.asthmabuddy.org.au/#login>. Acesso em 31/01/2018.
226. Asthma UK. Disponível em <https://www.asthma.org.uk/advice/manage-your-asthma/>. Acesso em 31/01/2018.
227. Asthma Society of Canada. Disponível em [www.asthma.ca](http://www.asthma.ca). Acesso em 31/01/2018.
228. Family Physician Airways Group of Canadá. Disponível em [www.fpagc.com](http://www.fpagc.com). Acesso em 31/01/2018.
229. World Allergy Organization. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. *WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary, USA, 2011.* [http://www.worldallergy.org/publications/wao\\_white\\_book.pdf](http://www.worldallergy.org/publications/wao_white_book.pdf). Acesso em janeiro de 2018.
230. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Program Services Division. Trends in asthma morbidity and mortality. New York: American Lung Association, Setembro 2012. <http://www.lung.org/assets/documents/research/asthma-trend-report.pdf>. Acesso em janeiro de 2018.
231. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale of methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483-91.
232. Moonie S, Sterling DA, Figgs LW, Castro M. The relationship between school absence, academic performance, and asthma status. *J Sch Health.* 2008;78(3):140-8.
233. Akinbami L. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. The state of childhood asthma. United States, 1980-2005. *Adv Data.* 2006;381:1-24.
234. Urrutia-Pereira M, To T, Cruz AA, Solé D. The school as a health promoter for children with asthma: the purpose of an education programme. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(1):93-8.
235. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lodrup Carlsen KC, et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy.* 2010;65(6):681-9.
236. Urrutia-Pereira M, Solé D. The allergic child at school. What do we need to know? *Rev Alerg Mex.* 2016;63(3):283-392.
237. Jaramillo Y, Reznik M. Do United States' Teachers know and adhere to the National Guidelines on Asthma Management in the Classroom? A Systematic Review. *Scientific World Journal.* 2015;2015:624828.

238. Rubini NM, Wandalsen GF, Rizzo MCV, Aun MV, Chong Neto HJ, Solé D. Guia prático sobre controle ambiental para pacientes com rinite alérgica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(1):7-22.
239. Oeder S, Jorres RA, Weichenmeier I, Pusch G, Schober W, Pfab F, et al. Airborne indoor particles from schools are more toxic than outdoor particles. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(5):575-82.
240. United States Environmental Protection Agency, "IAQ tools for Schools," Health and Achievement Managing Asthma in the School Environment. <http://www.epa.gov/iaq/schools/managingasthma.html>. Acesso em janeiro de 2018.
241. Inamdar AS, Croucher RE, Chokhandre MK, Mashyakhy MH, Marinho VC. Maternal Smokeless Tobacco Use in Pregnancy and Adverse Health Outcomes in Newborns: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res*. 2015;17(9):1058-66.
242. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J*. 2016;48(1):115-24.
243. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Resp Viruses*. 2018;12(1):22-9.
244. Klopp A, Vehling L, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE, et al. Modes of Infant Feeding and the Risk of Childhood Asthma: A prospective Birth Cohort Study. *J Pediatr*. 2017;190:192-199.e2.
245. Cano-Garcinuño A, Díaz-Vázquez C, Carvajal-Urueña I, Praena-Crespo M, Gatti-Viñoly A, García-Guerra I. Group education on asthma for children and caregivers: a randomized, controlled trial addressing effects on morbidity and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(4):216-26.
246. Solé D, Urrutia-Pereira M, Sisul-Alvariza JC, Jares EJ, Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, et al. La Carta de Jerusalén: un nuevo paradigma en el cuidado de los niños y adolescentes alérgicos en las escuelas de Latinoamérica. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):3-6.
247. Câmara Municipal do Rio de Janeiro. Lei nº 2852 de 28 de julho de 1999. Disponível em: <https://cm-rio-de-janeiro.jusbrasil.com.br/legislacao/267266/lei-2852-99>. Acesso em janeiro de 2018.
248. Cunha JCB. Uso de medicamentos na creche e na escola. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria*. Campos Júnior D, Burns DAR, orgs. 3ª ed. Barueri: Manole; 2014.
249. Presidência da República. Lei nº 12.546 de 14 de dezembro de 2011. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/lei/12546.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/12546.htm). Acesso em janeiro de 2018.
250. Presidência da República. Decreto nº 8.262, de 31 de maio de 2014. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2014/decreto/d8262.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/decreto/d8262.htm). Acesso em janeiro de 2018.
251. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, Bisgaard H. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:626-30.
252. National Heart Lung and Blood Institute N. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO workshop. 1995:NIH Publication no. 95-3659.
253. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:605-14.
254. Miller EK, Avila PC, Khan YW, Word CT, Pelz BJ, Papadopoulos NG, et al. Wheezing exacerbations in early childhood: evaluation, treatment, and recent advances relevant to the genesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):537-43.
255. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exper Allergy*. 2008;38:767-73.
256. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Sorkness C, Szeffler SJ, et al. The prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Cont Clin Trials*. 2004;25:286-310.
257. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Eng J Med*. 2006;354:1985-97.
258. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. Program NAEAP.
259. Center of Diseases Control. Rapid Influenza Diagnostic Tests. Disponível em: [http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician\\_guidance\\_ridt.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm). Acesso em 02/02/2018.
260. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal Influenza in Adults and Children-Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1003-32.
261. Navaie-Waliser M, Misener M, Mersman C, Lincoln P. Evaluating the Needs of Children With Asthma in Home Care: The Vital Role of Nurses as Caregivers and Educators. *Public Health Nurs*. 2004;21(4):306-15.
262. Chatkin JM; Machado, ARJ. Infecção respiratória aguda na criança. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 1335-41.
263. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO2 as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med*. 1994;23:1236-41.
264. Gouin S, Robidas I, Gravel J, Guimont C, Chalut D, Amre D. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med*. 2010;17:598-603.
265. Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X, et al. The Pediatric Respiratory Assessment measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers: *J. Pediatr*. 2008;152:476-80.
266. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Nova FJ, Resendes S, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma rescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(2):195-203.
267. Smith SR, Jaffe DM, Fisher EB, Trinkaus KM, Highstein G, Strunk RC. Improving follow-up for children with asthma after an acute Emergency Department visit. *J Pediatr*. 2004;145:772-7.
268. Mitselou N, Hedlin G, Hederos CA. Spacers versus nebulizers in treatment of acute asthma – a prospective randomized study in preschool children. *J Asthma*. 2016;53(10):1059-62.
269. Ribeiro JD, de Brito MCA. Sibilância Recorrente do Lactente e Pré-escolar. In: de Matos Bezerra PG, de Brito R de CCM, de Brito MCA, eds. *Pneumologia Pediátrica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2016. p. 167-78.
270. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) - 2017. Disponível em [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20277e-Diretrizes\\_VSR.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20277e-Diretrizes_VSR.pdf). Acesso em janeiro de 2018.
271. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(2):183-200.

272. Saito M, Kikuchi Y, Lefor AK, Hoshina M. High-dose nebulized budesonide is effective for mild asthma exacerbations in children under 3 years of age. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(1):22-7.
273. Yanagida N, Tomikawa M, Shukuya A, Iguchi M, Ebisawa M. Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):1-7.
274. Razi CH, Cörüt N, Andiran N. Budesonide reduces hospital admission rates in preschool children with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(6):720-8.
275. Papi A, Nicolini G, Boner AL, Baraldi E, Cutrera R, Fabbri LM, et al. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in pre-school children. *Ital J Pediatr.* 2011;37(1):1-6.
276. Castro-Rodríguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(8):868-76.
277. Mandhane PJ, Paredes Zambrano de Silbernagel P, Aung YN, Williamson J, Lee BE, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS One.* 2017;1-15.
278. Bush A, Grigg J, Saglani S. Managing wheeze in preschool children. *BMJ.* 2014;348:1-7.
279. Nieto A, Wahn U, Buße A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(6):516-33.
280. Bousquet J, Grattan C, Bieber T, Matricardi P, Simon HU, Wahn U, et al. Prediction and prevention of allergy and asthma in EAACI journals (2016). *Clin Transl Allergy.* 2017;7:46.
281. Van Odjik J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58:833-43.
282. Elbert NJ, van Meel ER, den Dekker HT, de Jong NW, Nijsten TEC, Jaddoe VWV, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and risk of childhood atopic diseases. *Allergy.* 2017;72:1936-43.
283. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramirez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy.* 2016;71:661-70.
284. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:49-54.
285. Mandhane PJ, Greene JM, Sears MR. Interactions between breastfeeding, specific parental atopy, and sex on development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1359-66.
286. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104:38-53.
287. Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, van der Valk RJ, Willemssen SP, Hofman A, Moll HA, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *Eur Respir J.* 2012;39:81-9.
288. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, Reiss IK, de Jongste JC, Duijts L. Breastfeeding and asthma outcomes at the age of 6 years: the generation R study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:486-92.
289. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;179:1153-67.
290. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y et al. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:1468-77.
291. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1076-79.
292. Kalliomäki M, Salminen S, Pousa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1019-21.
293. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70:1356-71.
294. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:498-505.
295. Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, Feleszko W, Skevaki C, Jartti T, et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. *Allergy.* 2018;73(1):50-63.
296. Turturice BA, McGee HS, Oliver B, Baraket M, Nguyen BT, Ascoli C, et al. Atopic asthmatic immune phenotypes associated with airway microbiota and airway obstruction. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0184566.
297. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics.* 2013;132:666-76.
298. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2562.
299. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nunez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:952-61.
300. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:6471.
301. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Org J.* 2015;8:4.
302. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; Issue 2. Art. No.: CD006895.
303. Barreto BA. Microbioma and probiotics: from gut to Mars. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.004).
304. de Araujo GV, Peixoto DM, Sarinho ESC, de Lorena VMB, Montenegro SM, de Albuquerque EC. Probiotics as an adjunct for the treatment of recurrent wheezing in infants and effects on expression of T-helper 1 and regulatory T cytokines. *J Funct Foods.* 2017;35:398-407.
305. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JW, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:465-73.
306. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD006474.
307. Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, Fiocchi A, Martelli A. Probiotics in Asthma and Allergy Prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:165.

308. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, DiMauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70:1356-71.
309. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-45.
310. Dinakar C, Portnoy JM. Allergen immunotherapy in the prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(2):131-6.
311. Bozek A, Jarzab J, Bednarski P. The effect of allergen-specific immunotherapy on offspring. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:59-63.
312. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:31.
313. Flicker S, Marth K, Kofler H, Valenta R. Placental transfer of allergen-specific IgG but not IgE from a specific immunotherapy-treated mother. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1358-60.
314. Glovsky MM, Ghekiere L, Rejzek E. Effect of maternal immunotherapy on immediate skin test reactivity, specific rye I IgG and IgE antibody, and total IgE of the children. *Ann Allergy*. 1991;67:21-4.
315. Settipane RA, Chafee FH, Settipane GA. Pollen immunotherapy during pregnancy: long-term follow-up of offsprings. *Allergy Proc*. 1988;9:555-61.

---

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

Correspondência:  
Dirceu Solé  
E-mail: dirceu.sole@unifesp.br