

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA BUDESONIDA NEBULIZADA NO CONTROLE DA CRISE AGUDA DE SIBILÂNCIA EM CRIANÇAS MENORES DE TRÊS ANOS NÃO RESPONSIVAS AO FENOTEROL

Orientação:

Profa. Dr^{ca}. Giesela Fleischer Ferrari

Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Faculdade de Medicina de Botucatu

Co-orientação:

Profa. Dr^{ca}. Márcia Carvalho Mallozi

Faculdade de Medicina do ABC (FM ABC)

Aluna: Dr^{ca}. Margarete Lopes da Silva

Tese apresentada para obtenção do Título de Doutora em Pediatria

Botucatu
2007

Margarete Lopes da Silva

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA
BUDESONIDA NEBULIZADA NO CONTROLE
DA CRISE AGUDA DE SIBILÂNCIA EM
CRIANÇAS MENORES DE TRÊS ANOS NÃO
RESPONSIVAS AO FENOTEROL

**Tese apresentada à Universidade Estadual
Paulista- UNESP- Faculdade de Medicina de
Botucatu, para obtenção do Título de Doutora em
Pediatria em 25 de abril de 2007**

Orientadora: Prof^a Dr^a Giesela Fleischer Ferrari

Co-Orientadora: Prof^a Dr^a Márcia Carvalho Mallozi

**Botucatu
2007**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Silva, Margarete Lopes da.

Efetividade e segurança da budesonida nebulizada no controle da crise aguda de sibilância em crianças menores de três anos não responsivas ao fenoterol / Margarete Lopes da Silva. – Botucatu : [s.n.], 2007.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade Medicina de Botucatu, 2007

Orientadora: Gisela Fleischer Ferrari

Co-orientador: Márcia Carvalho Mallozi

Capes: 40101088

1. Asma em crianças - Tratamento 2. Esteróides - Efeitos fisiológicos
CDD 618.9223

Palavras-chave: Budesonida; Crise asmática; Estresse; Ritmo circadiano; Saliva

Dedicatória

*D*edico este trabalho os meus pais, Ivaldo e Celeste, e ao meu irmão, os quais com todo sacrifício me possibilitaram que hoje eu pudesse atingir este ponto, realizando o meu sonho. Aos meus pais, que sempre me acompanham, nos momentos de alegria ou nos mais árduos e, que eternamente, guardarei dentro do meu coração.

Agradecimento

*A*gradecimento especial para Prof^a Dr^a
Giesela Fleischer Ferrari que me
orientou com tanto carinho, dedicação
e paciência

Quando se viaja, em direção a um objetivo é muito importante prestar atenção no caminho. O caminho é que sempre nos ensina a melhor maneira de chegar, e nos enriquece, enquanto estamos cruzando.

E nesta trajetória para realização do meu trabalho, dentre os aspectos positivos foi conhecer várias pessoas, onde hoje posso dizer que são meus amigos. Estes, nos momentos mais difíceis deram palavras de conforto e de estímulo, com total paciência. Destes agradeço:

Aos profissionais do Departamento de Pediatria da UNESP, **Adriana de Fátima Bazzo Tavares, Maria do Carmo da Silva Oliveira, Paulo Cezar Lopes, Fabiano Luiz Michelin.**

Aos profissionais do Departamento de Pós-Graduação da UNESP, **Regina Célia Espadin, Natanael Pinheiro Salles, Lilian Cristina Biachi Nunes.**

Aos médicos, docentes do pronto atendimento que participaram na colaboração de recrutamento dos pacientes. Em especial à coordenação da Chefia do Pronto Atendimento da Vila Luzita que de forma tão amigável acolheu a idéia do trabalho fornecendo total apoio. Na enfermaria de Pediatria também agradeço a todos os profissionais que colaboraram com a realização do estudo, à Coordenação da Pediatria Dra. Marisa S. Laranjeira pela sua atenção. Lembro também da Sandra Bianchi que foi uma pessoa que deu grande apoio para a realização do trabalho prático.

Aos meus amigos de troca de plantão e coberturas agradeço, HO Chien, Domênico, Karlidy, Juliana Dias.

Outro ponto fundamental para a realização do trabalho foi o *Profº. Drº. José Gilberto H. Vieira* que diretamente se dispôs a dar orientações quanto à técnica de dosagem laboratorial, colaborando também para a possibilidade dos exames serem processados no laboratório Fleury.

Por fim, não posso deixar de lembrar da participação de cada criança no estudo, pois sem elas nada seria possível.

Cada pessoa, em sua existência, pode ter duas atitudes, Construir ou Plantar. Os construtores podem demorar anos em suas tarefas, mas um dia terminam aquilo que estavam fazendo. Então param, e ficam limitados por suas próprias paredes. A vida perde sentido quando a construção acaba. Os que plantam sofrem com as tempestades, as estações e raramente descansam. Mas ao contrário de um edifício, o jardim jamais pára de crescer. E ao mesmo tempo que exige a atenção do jardineiro, também permite que, para ele, a vida seja uma grande aventura.

Margarete Lopes da Silva

Abril de 2007

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ESTATÍSTICA BÁSICA: TESTE QUI-QUADRADO, CORRELAÇÃO

Magalhães, MN e Lima, ACP. Noções de Probabilidade e Estatística. São Paulo: IME-USP, 2ª ed, 2000.

Anova e MLG

Neter, J., Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J. and Wasserman, W. (1996). Applied Linear Statistical Models. 4ª ed. U.S.A.: Times Mirror Higher Education Group. 1408 p.

Silva, N. N. *Amostragem Probabilística: um curso introdutório*. São Paulo: Edusp. 1998.

Cochran, W. G.; *Sampling Techniques*, 3rd edition: Wiley, 1977.

Neter, J., Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J. and Wasserman, W. (1996). Applied Linear Statistical Models. 4ª ed. U.S.A.: Times Mirror Higher Education Group. 1996

Gyton AC. Introdução à Endocrinologia e Hormônios hipofisários. In: Tratado de Fisiologia Médica – 6ª edição – Editora Guanabara, Rio de Janeiro; 1981: 75. P. 795-812.

James WHT, Serio M, Giusti G, Martini. The Endocrine function of the Human Adrenal Cortex. Ed. By Academic Press London New York San Francisco – A subsidiary of Harcourt Brace Janovich, Publishers; 1978.

Rother ET; Braga MER. Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. 2ª edição. São Paulo; 2005. 122 p.

Schutz SP. Nunca desista de seus sonhos: uma coleção de poemas. Traduzido por Adriana Toledo de Almeida. São Paulo; 1ª edição de 2004. ED Vergara

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
BE	Broncoespasmo
CE (s)	Corticóide (s)
CI (s)	Corticóide inalatório
BUD	Budesonida
DPB	Dipropionato de beclometasona
PF	Propionato de beclometasonaan
PRED	Prednisona

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Listas.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
1. Introdução.....	1
2. Revisão de Literatura.....	3
3. Objetivos.....	9
4. Pacientes e Métodos.....	10
4.1 Casuística.....	10
4.2.1 Avaliação clínica e acompanhamento.....	11
4.2.2.a Oxigenioterapia.....	12
4.2.2.b Broncodilatador β_2 Agonista.....	12
4.2.2.c Corticoterapia.....	13
4.2.2.d Antibioticoterapia.....	14
4.2.2 Aspectos Terapêuticos Grupo Tratado.....	15
4.2.3 Distribuição dos Pacientes.....	15
4.2.4 Condições Possíveis.....	15
4.2.5 Avaliação laboratorial do eixo hipotálamo-hipofisário- adrenal.....	16
4.3. Análise Estatística.....	18
Análise descritiva dos grupos.....	20
5.1.1.a Escore Clínico na admissional.....	22
5.1.1.b Avaliação intragrupo do escore clínico nas 24h.....	24
5.1.1.c Avaliação inter-grupo do escore clínico nas 24h.....	26
5.1.2 Evolução terapêutica nas primeiras 24h.....	29
5.1.3 Análise dos subgrupos de falha terapêutica.....	30
5.1.4 Variáveis Interferentes.....	36
5.1.5 Avaliação nos dias subsequentes da internação.....	40
5.2.1 Análise Estatística.....	48
5.2.1.a Comparação entre medidas cedo e tarde para grupo estresse.....	48
5.2.1.b Comparação das medidas de cortisol entre o grupo estresse e valores de normalidade.....	49
5.2.2 Análise estatística grupo tratado.....	50
5.2.2.a Comparações das medidas de cortisol entre os subgrupos.....	50
5.2.2. b Análise estatística: grupo tratado e valores de normalidade.....	58
5. Resultados.....	69
6. Discussão.....	
7. Conclusões.....	
7. Anexos.....	

8. Referências.....	135
---------------------	-----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Antecedentes de sibilância, atopia familiar e exposição ao tabaco, grupo tratado	21
Gráfico 2 - Escore clínico de Wood Downes à admissão hospitalar	23
Gráfico 3 - Escore clínico nas primeiras 24h do tratamento, subgrupo budesonida (A)	24
Gráfico 4 - Escore clínico nas primeiras 24h do tratamento, subgrupo prednisona (B)	25
Gráfico 5 - Escore clínico nas primeiras 24h do tratamento, subgrupo controle (C)	25
Gráfico 6 - Variação temporal do escore clínico, conforme os subgrupos A e C (6h)	26
Gráfico 7 - Variação temporal do escore clínico, conforme subgrupos A e C (6h)	27
Gráfico 8 - Escore clínico para os subgrupos A, B e C (2h)	27
Gráfico 9 - Escore clínico nos subgrupos A, B e C (4 às 6h)	28
Gráfico 10 - Escore clínico nos subgrupos budesonida, prednisona e controle entre 12/24 h	28
Gráfico 11 - Tempo de recuperação do escore clínico nas primeiras 24h	29
Gráfico 12 - Percentual de evolução para budesonida conhecida.	31
Gráfico 13 - Variação do escore clínico nos casos falha terapêutica	32
Gráfico 14 - Variação do escore clínico nas primeiras 24 h de budesonida conhecida nos casos falha de B	33
Gráfico 15 - Máxima e mínima do escore clínico nas 24 h de budesonida conhecida nos casos falha controle.	33
Gráfico 16 - Escore clínico após 20 minutos de budesonida conhecida nos casos falha B	34
Gráfico 17 - Escore clínico após 24 h de budesonida conhecida nos casos falha B	34
Gráfico 18 - Escore clínico após 20 minutos de budesonida conhecida nos casos falha C	35
Gráfico 19 - Escore clínico após 24h de budesonida conhecida nos casos falha C	35
Gráfico 20 - Escore clínico na admissão e 20 minutos após budesonida nos subgrupos A, B, falha	36
Gráfico 21 - Sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da falha terapêutica	37
Gráfico 22 - Probabilidade de ocorrência de falha em uso de Prednisona e Budesonida	37
Gráfico 23 - Probabilidade de ocorrência de falha terapêutica em uso de prednisona e controle	38
Gráfico 24 - Probabilidade de ocorrência de falha terapêutica em uso de budesonida e controle	38
Gráfico 25 - Valores médios do escore clínico nas 24 h, conforme a corticoterapia	39
Gráfico 26 - Valores médios de saturação de oxigênio entre os grupos nas primeiras 24h	40
Gráfico 27 - Escore clínico no primeiro dia de tratamento, budesonida e controle	43
Gráfico 28 - Escore clínico mediano do primeiro ao sétimo dia de tratamento	43
Gráfico 29 - Cortisol matutino e vespertino no grupo estresse	49
Gráfico 30 - Cortisol matutino e vespertino do grupo estresse em relação aos valores de normalidade	49
Gráfico 30b - Amplitude de dosagem entre as medidas matutinas e vespertinas no grupo estresse	50
Gráfico 31 - Cortisol salivar no terceiro dia de tratamento	51
Gráfico 32 - Cortisol salivar no quinto dia de tratamento	53
Gráfico 33 - Cortisol salivar no sétimo dia de tratamento	54
Gráfico 34 - Cortisol salivar no décimo dia de tratamento	55
Gráfico 35 - Dosagem vespertina de cortisol salivar durante o tratamento com budesonida	56
Gráfico 36 - Amplitude de dosagem no grupo prednisona	57
Gráfico 37 - Cortisol salivar Avaliação no Terceiro dia de tratamento	58
Gráfico 38 - Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 3º dia cedo	62
Gráfico 39 - Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 3º dia tarde	62

Gráfico 40- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 5º dia cedo	63
Gráfico 41- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 5º dia tarde	63
Gráfico 42- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 7º dia cedo	64
Gráfico 43- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 7 dia tarde	64
Gráfico 44- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 10ºdia cedo	65
Gráfico 45- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 10º dia tarde	65
Gráfico 46- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 15º dia cedo.	66
Gráfico 47- Cortisol salivar em relação ao percentual de normalidade- 15º dia tarde	66
Gráfico 48- Evolução das medianas de cortisol salivar cedo conforme tempo de tratamento	67
Gráfico 49- Evolução das medianas de cortisol salivar cedo conforme tempo de tratamento	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Corticoterapia Inalatória – Budesonida.(Doses)	14
Quadro 2 - Corticoterapia Oral – Prednisona (Doses)	14
Quadro 3 – Substituição da terapêutica randomizada por budesonida nos subgrupos	30
Quadro 4 – Descrição na coleta salivar entre os grupos	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características à Admissão no Grupo Tratado	20
Tabela 2- Análise do escore clínico entre os subgrupos nas 24h	22
Tabela 3- Intensidade da crise de sibilância entre os subgrupos na admissão hospitalar	23
Tabela 4- Aspectos da evolução terapêutica para os subgrupos nas primeiras 24h	29
Tabela 5- Intensidade da crise de sibilância nos casos de falha	31
Tabela 6- Análise do escore clínico entre os subgrupos após 24h de tratamento	41
Tabela 7- Desfecho terapêutico entre os grupos	44
Tabela 8- Análise descritiva, grupo tratado	46
Tabela 9- Características descritivas quanto aos fatores estressores no grupo tratado	47
Tabela 10- Análise descritiva em relação ao grupo estresse	48
Tabela 11- Características descritivas quanto aos fatores estressores no grupo estresse	48
Tabela 12- Comparação dos valores de cortisol salivar no terceiro dia de tratamento	51
Tabela 13- Comparações múltiplas da dosagem de cortisol salivar – 3º dia	51
Tabela 14- Comparação dos valores de cortisol salivar no 5º dia	52
Tabela 15- Comparações múltiplas da dosagem de cortisol salivar – 5 dia	52
Tabela 16- Comparação dos valores de cortisol salivar no 7º dia	53
Tabela 17- Comparação entre os períodos fixando os grupos 7º dia	54

Tabela 18- Comparação dos valores de cortisol salivar no 10º dia	54
Tabela 19- Comparação entre os períodos fixando os grupos no 10º dia	55
Tabela 20- Comparação dos valores de cortisol salivar no 15º dia de tratamento	56
Tabela 21- Descrição dos valores de dosagem de cortisol no 15º dia de acompanhamento	57
Tabela 22- Comparações múltiplas entre os subgrupos	58
Tabela 23- Cortisol salivar entre os subgrupos e os valores de normalidade	59
Tabela 24- Distribuição dos valores após classificação, avaliados cedo para cada grupo	60
Tabela 25- Distribuição dos valores após classificação, avaliados cedo para cada grupo	61

Resumo

Objetivos: Investigar a eficácia e segurança da budesonida comparada à prednisona na crise aguda de sibilância. **Métodos:** Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado comparou a budesonida nebulizada (2mg diários com redução gradual para 0,5mg, n=30, grupo A) com a prednisona (n= 30, grupo B) e placebo (n=15, grupo C) durante sete dias, envolvendo crianças de 40 dias a 36 meses em Santo André, SP, Brasil. Os critérios de inclusão foram: crianças nutridas, sem uso de corticosteróide, hospitalizadas por crise aguda grave de sibilância. Escore clínico foi mensurado nos períodos: 20, 40, 60 e 90 minutos, 2,4,6,12,24 horas e, após diariamente por uma semana. A função adrenal foi avaliada por dosagem de cortisol salivar nos dias de acompanhamento 3,5,7,10 e 15. Saliva foi coletada pela manhã e tarde. Cortisol foi dosado por radioimunoensaio com anticorpo anticortisol- 3-oxima albumina bovina. **Resultados:** Budesonida proporcionou melhora clínica mais rápida do que prednisona ou placebo nas primeiras 24h do tratamento (A 56 e B 282, $p= 0,0000$, Mann Whitney) (C 434 minutos). O percentil de interrupção por piora clínica foi: A: 3,3, B: 43, C: 40. Todos os grupos exibiram concentração de cortisol salivar mais alta de manhã do que tarde. Grupo A mostrou diminuição da dosagem vespertina no 10º dia de acompanhamento ($p< 0,0001$). **Conclusão:** Budesonida nebulizada proporcionou efeitos benéficos mais precocemente (1h) em exacerbações graves de broncoespasmo, sem alterar o ritmo circadiano.

Descritores:

Budesonida, crise asmática, ritmo circadiano, saliva, estresse

Abstract

Background: Inhaled steroids are an effective and recommended prophylactic treatment for moderate to severe asthma, but in acute exacerbations are not advocated as conventional therapy. **Objectives:** To investigate the efficacy of budesonide as compared to prednisone in severe acute wheezing. **Methods:** In prospective, double-blind, randomized study nebulized budesonide (2mg with gradual reduce to 0,5mg, n= 30, group A) was compared with oral prednisone (n= 30, group B) and placebo (n= 15, group C) during seven days, enrolling children aged 40 days to 36 months in Santo André, SP, Brazil. Inclusion criteria were: well-nourished, free from corticosteroid use and hospitalized for severe acute wheezing. Index score clinical was measured in the periods: 20, 40, 60 and 90 minutes; 2,4,6,12,24 h and then daily for a week. The adrenal function was available for cortisol salivary dosage in the 3,5,7,10 and 15 days of treatment. Saliva was collected in the morning and afternoon. Cortisol was radioimmunoassayed with cortisol 3-oxime-bovine albumin antiserum. **Results:** Budesonide displayed a faster clinical improvement compared with prednisone or placebo into 24h of treatment (A 56 and B 282 minutes, $p < 0,0000$). The percentile of interruption by worse clinical was: A 3.3; B 43; C 40. All groups exhibited higher cortisol concentration during the morning than afternoon ($p < 0.0001$). Group A showed lower afternoon value in the 10th day ($p < 0,001$). **Conclusion:** nebulized budesonide brings early beneficial effects (1h) in severe acute exacerbations of wheezing without adrenal suppression, without changing the circadian rhythm.

Key words: Budesonide, status asthmaticus, circadian rhythm, saliva, stress

INTRODUÇÃO

A crise aguda de sibilância é uma situação freqüente de atendimento na unidade de emergência pediátrica, que exige adequada oxigenação, β_2 adrenérgico agonista, anticolinérgicos e, eventualmente, corticóides (CEs) sistêmicos (Rowe BH et al., 2000). Estes últimos têm grande importância porque, como antiinflamatórios, amenizam o efeito broncoconstritor, a exsudação plasmática e síntese de muco, com melhora do fluxo aéreo (Levy LM et al., 1996). O uso precoce de corticóide (CE) na exacerbação da crise diminui a intensidade dos sintomas e reduz hospitalização, em adultos e crianças, evitando recidivas (Tal A et al., 1990; Nana A et al., 1998; Rowe BHe t. al, 2000; Sano F et al., 2000; III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 2002). A relevância da terapêutica, com corticóide, é também evidenciada pela atribuição da mortalidade, por crise de asma, ser decorrente, em parte, do atraso na administração desse medicamento (Eason J., Markowe HLJ., 1987).

A corticoterapia endovenosa, intramuscular ou oral apresenta bons resultados na crise aguda de broncoespasmo (BE), sendo recomendada pelos consensos nacionais e internacionais do tratamento de sibilância (Shapiro GG et al., 1983; Storr J et al., 1987; Hoffman IB., Fiel SB., 1988; Tal A. et al., 1990; Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Heart, 1991; Daugbjerg P et al., 1993, Scarfone RJ et al., 1993; Connet GJ et al., 1994; Scarfone RJ et al., 1995; Gries MD et al., 2000; Hubbaqrd RB et al., 2002). E os estudos que comparam a prescrição do CE oral ao endovenoso, indicam efetividade equivalente (Storr J et al., 1987; Scarfone RJ et al., 1993).

No entanto, na corticoterapia há o questionamento da segurança e do risco de efeitos adversos durante o uso prolongado e, principalmente nos cursos repetidos (Zora JA et al., 1986; Dolan LM, et al., 1987; Wolthers O et al., 1990; Morice AH et al., 1996). O corticóide inalado (CI), como droga antiinflamatória, apresenta eficácia tópica, início de ação rápida, permitindo maior concentração da substância ativa na via aérea, com o limite das complicações indesejáveis em comparação ao uso sistêmico (Toogood JH., 2001).

A partir dessas vantagens, com a possibilidade de amenizar a iatrogenia medicamentosa, surgiram estudos, na faixa etária pediátrica, empregando o CI na sibilância aguda.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Um dos primeiros trabalhos a reconhecer a eficácia do CI, em lactentes, foi de Daugbjerg P et al. (1993) que administraram, em associação ao broncodilatador β_2 agonista, a prednisolona (4 a 6 mg/kg/dia) com redução progressiva por 5 dias ou BUD nebulizada (500 μ g/dose de 4/4horas), notando melhora significativa com a droga inalada.

Para verificar a ação da corticoterapia inalatória em 80 pré-escolares e escolares, Devidayal et al. (1999) avaliaram o tratamento de crise aguda de BE moderada a grave. O tratamento foi realizado com broncodilatador β_2 agonista, associado a uma dose de prednisolona (2mg/kg) ou 3 doses de Budesonida (BUD) nebulização (800 μ g/dose). Observaram para BUD melhora significativa da saturação de oxigênio, da frequência respiratória e do escore clínico ($p < 0,01$), além de alta mais precoce ($p < 0,001$).

Resultados semelhantes foram observados por Sano F et al. (2000), em 71 crianças entre 3 meses a 24 meses de idade, hospitalizadas por sibilância aguda, não revertida após o uso de broncodilatador β_2 agonista. Estas crianças receberam hidrocortisona associada à BUD (1000 μ g/dia) e fenoterol ou hidrocortisona e brometo de ipratrópio (representando o placebo da BUD) com evidente diminuição do escore clínico, da frequência respiratória e do período de internação em uso de BUD ($p < 0,01$). Os mesmos achados também foram confirmados por outros autores na comparação terapêutica da administração oral ou inalatória. (Volovitz B et al., 1998, Sin D., Man S., 2002)

A primeira metanálise envolvendo pesquisas randomizadas com emprego de corticoterapia por via inalatória foi conferida por Calpin C et al. (1997). Neste estudo foi colocada a possibilidade do CI de reduzir à metade o valor de pontuação do escore clínico, restringindo consumo de β_2 agonista em 37% e de 68% de CEs sistêmicos, com melhora da função respiratória. A efetividade dos CIs comparada ao placebo no tratamento da crise aguda de asma também foi observada na metanálise de Edmunds ML et al. (2002). Mais recente, Rodrigo GJ., 2006 numa metanálise incluiu 11 estudos randomizados em crianças de 6 meses a 18 anos de idade, que denotaram o benefício do uso da CI na crise aguda em comparação ao placebo ou corticoterapia sistêmica.

Todavia, a corticoterapia como um tema instigante, novas controvérsias surgiram na literatura. Schuh S et al. (2000) notaram que o tratamento para a crise aguda sob PRED foi superior ao propionato de fluticasona (PF) (2000µg), com índice de hospitalização três vezes maior para o grupo de CI. Outros estudos também não demonstraram benefícios da corticoterapia inalatória na crise aguda (Brenner BE et al., 1998). Milani GKM et al. (2004), avaliando 49 crianças de 2 a 7 anos em BE, tratadas com dose única de CE, distribuídas em três grupos, placebo, prednisona (PRED) (1 mg/kg) ou BUD inalatória (2000µg), observaram semelhança terapêutica na evolução do escore clínico entre os grupos, alcançando a normalização da oximetria de pulso mais precoce sob a terapêutica oral (PRED: 2 horas; BUD: 4 horas).

Essa divergência entre os resultados terapêuticos revela a necessidade de se desenvolver novas pesquisas para melhor esclarecimento da viabilidade do CI na crise aguda (Scarfone RJ., Friedlaender E., 2003). A consideração negativa por alguns estudos a respeito do emprego do CI na crise aguda, pode ser comparada ao que ocorreu em 1976, ocasião do início da terapêutica com hidrocortisona, onde McFadden ER Jr et al. (1976) contra indicaram a corticoterapia na sibilância aguda. Após, o estudo de Kattan M et al. (1980), apesar do incentivo do CE na asma crônica, não recomendaram seu uso na crise aguda em crianças, mediante a ausência de resultado terapêutico e aos efeitos adversos, concordando com os relatos de Luksza AR. (1982). No entanto, a observação prática ao longo dos anos mudou este conceito sobre a corticoterapia sistêmica e, provavelmente, o tempo será o fator primordial para a indicação da terapêutica inalatória (Storr J et al., 1987).

À semelhança da corticoterapia oral, os efeitos adversos da apresentação inalatória dependem da dose, do tempo e da frequência de administração, podendo ser locais e sistêmicos (Smith MJ., 1987; Toogood JH., 1998, *Canadian Medical Association*, 1999; Dubus JC et al., 2001; Tattersfield AE et al., 2004). Destes últimos, os mais importantes são o déficit de crescimento, a osteoporose e a interferência no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA) (Lipworth BJ et al., 1999; Dubus JC et al., 2001; Jones A et al., 2003; Suissa S et al., 2004; Tattersfield AE et al., 2004).

O metabolismo ósseo e crescimento podem ser afetados, geralmente na corticoterapia de uso crônico (Berger WE., 2004). É importante ressaltar que a monitorização exclusiva da estatura não prediz de forma suficiente o efeito sistêmico do CI. Alguns estudos associam alteração do crescimento e do eixo HHA, outros sustentam que o momento ideal de avaliar o eixo HHA é na existência de prejuízo do ritmo de crescimento (Sharek PJ, Bergman DA., 2000; Patel L et al., 2001a; Wong JYW et al., 2002; Dunlop KA et al., 2004). Porém, há relatos de supressão adrenal sintomática em crianças tratadas sob dose de CI moderada a alta com crescimento linear normal (Drake AJ et al., 2002; Todd GRG et al., 2002a; Macdessi JS et al., 2003). Kannisto S et al. (2000), ao avaliarem 75 crianças asmáticas em uso de CI, notaram que 25% da amostra, sob tratamento com dose moderada, apresentaram alteração do eixo HHA a partir do quarto mês, com evidência de supressão do crescimento somente após um ano do tratamento. Priftis KN et al. (2006) sugerem que o CI, de baixa a moderada dose em crianças asmáticas, pode levar à supressão leve adrenal, sem predispor à desaceleração do crescimento.

É certo que, mesmo em curto período terapêutico e em doses orientadas pelas diretrizes de tratamento de asma, o CI pode representar um potencial risco sistêmico, tendo como principal indicador desta interferência, a supressão do eixo HHA (Nassif E et al., 1987; Nelson HS et al., 2002). Estes dados elevam a importância da monitorização clínica e laboratorial durante o tratamento específico (Toogood JH., 1998).

O eixo HHA apresenta um ritmo circadiano, onde é verificado que indivíduos saudáveis produzem uma concentração máxima de cortisol ao amanhecer, decrescendo gradualmente à tarde, e níveis mínimos à noite (Bondy PK., 1985). Todavia, a corticoterapia bloqueia a síntese endógena de cortisol na adrenal, pelo mecanismo de *feed-back* negativo, com prejuízo do ritmo circadiano, levando à insuficiência adrenal secundária (Christy NC., 1982; Sherman B et al., 1982; Volovitz B et al., 1998), ou ainda denominada por alguns autores de insuficiência adrenal iatrogênica (Patel et al., 2001 b).

Este comprometimento do eixo HHA, inicialmente pode ser restrito às alterações da dosagem do cortisol, sem queixas clínicas aparentes (Harrison BDW et al., 1982; Kokron CM., 1992), com ausência de ritmo circadiano, baixos níveis de cortisol e de ACTH, caracterizando a supressão adrenal (Hollman GA, Allen DB., 1988; Priftis K et al.,

1991; Wilson AM et al., 2000). Na seqüência, apesar da redução da síntese endógena de cortisol e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o CE exógeno pode condicionar aos sinais clínicos de hipercortisolismo, caracterizados por aumento de peso corpóreo com distribuição centrípeta, “facies em lua cheia”, intolerância à glicose, pele fina, que traduzem a síndrome de *Cushing* (Van Heest JA et al., 1994). A ação prolongada da corticoterapia favorece a atrofia do córtex adrenal (Drake AJ et al., 2002), que se torna impotente, em especial na resposta a situações de estresse orgânico (Taylor AV et al., 1999), proporcionando, apesar de raro, mas extremamente grave, a crise adrenal.

A insuficiência adrenal pode estar relacionada à retirada abrupta do CE ou à redução do mesmo no momento de estresse orgânico (Patel L et al., 2001 a). Mas, há casos do comprometimento adrenal ocorrer independente destas duas explicações. Sua manifestação ocorre de forma aguda com hipoglicemia severa, letargia, crise convulsiva e coma ou insidiosa, evidenciada por perda de peso, prejuízo do crescimento, fadiga (Wong J, Black P., 1992; Patel L et al., 2001a; Drake AJ et al., 2002; Dunlop KA et al., 2002; Tood GRG et al., 2002 ab; Macdessi JS et al., 2003).

Alguns autores, por análise laboratorial em uso de CI, comparando indivíduos saudáveis e asmáticos, observaram que os efeitos adversos do CE são mais evidentes quando a função pulmonar está preservada (Brutsche MH et al., 2000). Isto reforça a maior atenção à faixa etária mais jovem que, relativamente pelo tempo da doença, não apresenta comprometimento significativo das provas ventilatórias, tornando um grupo de risco para a supressão do eixo (Harrison TW et al., 2001; Tattersfield AE et al., 2004).

Para a avaliação do eixo HHA na corticoterapia, a literatura orienta dosar o cortisol basal como uma medida de triagem. Se este exame estiver alterado, na seqüência aplicar o teste de estímulo com ACTH, preferindo a dose de $0,5\mu\text{g}/1,73\text{ m}^2$ de superfície corporal. Mediante um resultado duvidoso, a próxima etapa é o teste de tolerância à insulina (Agwu JC et al., 1999; Eid N et al., 2002). Porém, na criança, pela imaturidade metabólica, este procedimento tem risco de complicações como hipoglicemia grave e convulsão, sendo contra indicado por alguns autores (Grinspoon SK, Biller BMK., 1994; Maghnie M et al., 2005).

Na prática clínica, o sangue e a urina são os meios mais utilizados para avaliar o cortisol basal. No sangue, esta dosagem é realizada em amostra única pela manhã, porém é um método pouco sensível para o reconhecimento da supressão adrenal na corticoterapia (Hensen C et al., 2000). De forma mais acurada, a mensuração do cortisol pode ser obtida por coletas sangüíneas seriadas de 30 em 30 minutos durante período máximo de 24 horas, método chamado cortisol plasmático integrado ou área sob curva (AUC). Na urina, a mensuração do cortisol livre é aplicada em amostras obtidas durante 24 horas ou fracionadas. Os materiais séricos e urinários, apesar de serem comuns na avaliação adrenal durante a corticoterapia, apresentam aspectos negativos, pela punção venosa, que gera dor e estresse, além da dificuldade de coleta de urina, sem perdas, durante 24 horas, especialmente nos lactentes e nas meninas (Nielsen LP, Dahl R., 2000).

Outro aspecto da análise laboratorial do eixo HHA é a possibilidade de divergência dos resultados entre as diferentes técnicas, dificultando a real interpretação (Nassif E et al., 1987; Altman LC et al., 1992; Clark DJ et al., 1996; Wilson AM et al., 1998). Foram registrados casos sob corticoterapia que, mesmo em vigência das complicações como prejuízo do crescimento, fraturas e catarata, apresentavam testes de avaliação laboratorial do eixo HHA normais por dosagem de cortisol plasmático matutino e estímulo ACTH sintético (*National Institutes of Health*, 2002). Estes achados colocaram a real dúvida da qualidade do método de laboratório, necessitando a reconsideração dos mesmos (Kelly WH., 2003).

A dosagem de cortisol na saliva proporciona um método de fácil coleta e fidedigno para a avaliação do eixo HHA durante a corticoterapia (Martinelli Jr CE et al., 1999; Papanicolau DA et al., 2002). É um exame alternativo e mais sensível, quando comparado às técnicas plasmática e urinária e, que permite repetidas coletas sem estresse ou espoliação sangüínea (Umeda T et al., 1981; Laudat MH et al., 1988; Kiess W et al., 1995; Castro M, Moreira AC., 2003; Contreras LN et al., 2004; Marcus-Perlman et al., 2004). A dosagem de cortisol salivar em diferentes períodos do dia estabelece o ritmo circadiano, expressando apenas a fração livre de cortisol, mediante a capacidade dialítica da membrana basal das glândulas salivares, tornando um recurso acurado, simples e barato.

Na década de 80, a mensuração de cortisol na saliva foi referida como um exame capaz de indicar a atividade adrenal de forma correspondente à avaliação sérica, constituindo um importante meio de triagem (Riad-Fahmy D et al., 1982).

O reconhecimento da superioridade do cortisol salivar aos métodos de dosagens plasmática e urinária 24 horas ocorreu em 2002, nos Estados Unidos (*National Institutes of Health*, 2002). A comprovação da especificidade e sensibilidade deste exame na corticoterapia foi demonstrada por Patel RS et al. (2001, 2004), que monitorizaram pacientes em uso de CE nasal com coleta de saliva pela manhã. Estes autores colocaram que a dosagem de cortisol salivar é uma técnica não invasiva e econômica, de valor preditivo positivo de 100% em comparação ao teste de ACTH, com sensibilidade de 100% e especificidade de 97%.

Estudos que correlacionam acurácia na dosagem de cortisol na saliva com a plasmática livre mostram equivalência compatível entre saliva e material sérico (Castro M et al., 1999; Calixto C et al., 2002; Contreras LN et al., 2004). As variações correspondentes das dosagens de cortisol, avaliadas concomitantemente nas amostras salivares e séricas, mesmo sob diferentes técnicas laboratoriais, em resposta aos testes de estímulo com ACTH e teste de supressão com dexametasona, validam a confiabilidade do exame salivar (Umeda T et al., 1981; Castro M., Moreira AC., 2003; Marcus-Perlman et al., 2004; Contreras LN et al., 2004). Quanto à comparação entre dosagem de metabólitos de cortisol na urina 24 horas e salivar, Jerjis WK et al. (2006) mostraram a presença de semelhança entre os métodos para evidenciar o comprometimento do eixo HHA na corticoterapia, em concordância com outros autores (Casale TB et al., 2001; Nelson HS et al., 2002).

Como a questão da terapêutica com esteróide na forma inalada para a crise aguda ainda está para ser definida, especialmente em crianças, onde os relatos são escassos, a nossa hipótese é de que o uso da corticoterapia inalatória, como a budesonida, em lactentes, é eficaz e seguro.

3 OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Avaliar a eficácia e segurança da budesonida nebulizada em comparação à prednisona no tratamento de sibilância aguda, em crianças menores de três anos.

3.2 - Objetivos específicos

O estudo visa comparar corticoterapia inalatória e sistêmica quanto à:

- Velocidade da resposta e eficácia terapêutica, mensuradas por parâmetros clínicos
- Possibilidade de comprometimento do eixo HHA por meio da dosagem de cortisol salivar, relacionado ao tempo de corticoterapia e induzido pelo estresse de hospitalização.
- Existência de recuperação do eixo HHA após a retirada do corticóide exógeno.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1- casuística

Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado incluiu 75 crianças de um mês a três anos de idade, independente de sexo ou etnia, randomizadas para tratamento hospitalar, sob corticoterapia, por sibilância aguda moderada a muito grave (**grupo tratado**). (anexo 1) O acompanhamento médico das crianças ocorreu por um período total de 15 dias no serviço de enfermagem pediátrica da Faculdade de Medicina do ABC, Centro Hospitalar de Santo André, durante a internação hospitalar e por retorno ambulatorial no período de março de 2003 a outubro de 2006.

A pesquisa foi composta por duas partes, das quais na primeira houve a abordagem dos aspectos terapêuticos e na segunda, considerou-se a avaliação laboratorial. Neste último tópico, os dados obtidos foram comparados com um grupo denominado **estresse**. Para este grupo foram selecionadas, por conveniência, 25 crianças, internadas no mesmo serviço citado, por outros motivos e sem uso de corticoterapia.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC, com livre consentimento pela assinatura do responsável (anexos 2 e 3). As crianças do grupo tratado e do grupo estresse tiveram os seguintes critérios de inclusão:

- ☐ intensidade da crise aguda de sibilância moderada a muito grave, definida pela pontuação do escore clínico de Wood modificado (Wood DW et al., 1972) superior a três, após três doses de fenoterol com intervalos de vinte minutos.
- ☐ sem uso prévio, num período mínimo de dez dias, de corticoterapia (sistêmica, inalatória e ou tópica), cromoglicato dissódico, cetotifeno, nedocromil, xantinas (aminofilina, teofilina), cetoconazol (sistêmico ou tópico), anticonvulsivantes.
- ☐ pela história clínica, ausência de doenças prévias conhecidas, como: cardiopatia com repercussão hemodinâmica, epilepsia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor por encefalopatia crônica, fibrose cística, broncodisplasia pulmonar, tuberculose, restrição

alimentar por alergia à proteína do leite de vaca, vírus da imunodeficiência humana, insuficiência adrenal, hiperaldosteronismo, tireoidopatia, epilepsia, neoplasia, hepatopatia.

☐ avaliação nutricional, de acordo com os critérios de Waterlow e Gomes (Waterlow JC et al., 1977; Gomez F et al., 1956), apresentando proporções peso e idade, peso e estatura, estatura e idade em percentis iguais ou superiores a 75%. Acrescenta-se circunferência de braço em percentual acima de 5 (Frisancho AR., 1974).

☐ período de internação superior a 48 horas (exclusivo ao grupo estresse)

☐ ausência de jejum superior a 48 horas

O grupo tratado foi subdividido em A, B ou C de acordo com a necessidade ou não de antibioticoterapia para tratamento de processo broncopneumônico de provável etiologia bacteriana e com o tipo de corticóide exógeno, assim: (anexo1)

budesonida (A)

A I (n = 15): budesonida + prednisona placebo + fenoterol + antibiótico

A II (n= 15): budesonida + prednisona placebo + fenoterol

prednisona (B)

B I (n= 15): budesonida placebo + prednisona + fenoterol + antibiótico

B II (n= 15): budesonida placebo + prednisona + fenoterol

controle (C)

C (n = 15): budesonida placebo + prednisona placebo + fenoterol + antibiótico

A consideração do número amostral 75 para o grupo tratado teve como base a demanda do atendimento do serviço, a consideração do investimento econômico e partir da referência das metodologias apresentadas por outras pesquisas.

4.2- métodos

4.2.1- avaliação clínica e acompanhamento. (anexo 4)

a-No grupo estresse, a avaliação clínica foi realizada com maior enfoque aos dados de história, aos critérios de inclusão e à avaliação pôndero-estatural, sem posterior acompanhamento médico. (anexo 4 a)

b-No grupo tratado, considerou-se história clínica correlacionada aos aspectos atuais da sibilância, assim como às características de transtornos respiratórios prévios. No exame físico, a atenção foi voltada à propedêutica pulmonar, à avaliação pôndero-estatural, além da oximetria de pulso. (anexo 4b)

c-O acompanhamento médico das crianças que receberam corticoterapia ocorreu por um período de 15 dias, dos quais os primeiros sete dias a nível hospitalar, no décimo e décimo quinto dia por retorno ambulatorial. Neste período foram realizados controles periódicos, sempre pelo mesmo observador, realizados pela própria autora, incluindo gravidade da crise de sibilância mensurada por escore clínico de Wood modificado, oximetria de pulso, frequência respiratória, intensidade da tosse e dispnéia nos seguintes tempos, assim discriminados:

√ na admissão e após 20 e 40 minutos, 1, 1½, 2, 4, 6, 12, 24 h. (anexo 4c)

√ no dia seguinte à alta hospitalar nos períodos matutino, vespertino e noturno. (anexo 4d)

√ no décimo e no décimo quinto dias de tratamento a reavaliação ocorreu por retorno ambulatorial, considerando as anotações domiciliares a respeito da evolução dos sintomas nesse intervalo de tempo. (anexo 4e)

Observação: a avaliação da frequência respiratória foi realizada com base nos valores esperados, em batimentos por minuto, para a idade, a saber: 1 a 12 meses < 160; 1 a 2 anos < 120; 2 a 8 anos < 110 (Gama ME., 2003) e, por meio da correlação com o escore de Wood Downes.

4.2.2- aspectos terapêuticos do grupo tratado

4.2.2_a) - *oxigenioterapia*: Na admissão, a presença de saturometria de pulso inferior a 95% foi critério para oferta de oxigênio por meio de cateter nasal com fluxo de oxigênio entre 1 a 5L/minuto. Após a instituição do tratamento, era mantido o menor fluxo de oxigênio possível, necessário para manter oximetria mínima de 91% (Piva JP et al., 1998), com redução gradativa, de acordo com os controles .

4.2.2_b) - *broncodilatador β_2 agonista*: Bromidrato de fenoterol (Berotec®), laboratório Boehringer De Angeli Química e Farmacêutica Ltda, administrado por sistema de nebulização a jato, de fluxo contínuo de oxigênio a 6L/minuto, com máscara infantil (anexo 5).

4.2.2_c) - *corticoterapia*: as crianças receberam corticoterapia oral ou inalatória, assim descrita :

√ Budesonida (Pulmicort®): suspensão para nebulização – fabricante ASTRA – apresentação 0,25 (cada mL equivale a 250µg) e 0,50 (cada mL equivale a 500µg).

√ Placebo inalatório: constituído de solução fisiológica a 0,9%, armazenada em flaconetes de 2mL, identificadas nas apresentações de 0,25 e 0,50 por mililitro, em embalagem padronizada do produto Pulmicort®.

√ Prednisona (Meticortem®): apresentações de 5 e 20mg – fabricante Schering-Plough. Os comprimidos foram convertidos em cápsulas incolores e idênticas de 5 e 20mg por farmácia de manipulação.

√ Placebo oral: preparado por farmácia de manipulação à base de amido, armazenado em cápsulas incolores e idênticas de 5 e 20mg.

Observação: as cápsulas de PRED e de placebo oral foram armazenadas em recipientes idênticos discriminados como corticofármaco.

As nebulizações de BUD e de placebo inalatório foram realizadas a partir da diluição do medicamento em 2mL de soro fisiológico a 0,9%, através do aparelho a jato sem reinalação, bi-valvulado, unidirecional, Pulmopar® da Soniclear, adaptado à máscara anatômica infantil, flexível e à rede de oxigênio com fluxo de 8 L/minuto (anexo 6). As inalações eram preparadas e administradas pela equipe de enfermagem hospitalar (diurna e noturna), ressaltando que estes profissionais foram previamente orientados e treinados para o manuseio do Pulmopar® e cuidados relativos ao armazenamento e ao uso dos flaconetes de BUD, incluindo seu correspondente placebo inalatório.

A PRED e o placebo oral foram administrados através da diluição das cápsulas em água. Se ocorressem vômitos, aguardava-se 15 minutos para repetir a administração do medicamento.

A corticoterapia foi introduzida após duas inalações de fenoterol (0,15mg/kg/dose com intervalo de 20 minutos), com doses de 2000µg diários no primeiro e segundo dias de tratamento, seguido de redução gradativa até completar sete dias, de

acordo com o estudo de Volovitz et al. (1998). A administração do CE ocorreu em horários fixos e pré-estabelecidos. (quadros 1 e 2).

QUADRO 1 - Corticoterapia Inalatória – BUDESONIDA

<i>dias de tratamento</i>	<i>Budesonida</i>	
	<i>dose</i>	<i>horário</i>
Internação	500 µg/ dose - 4 x ao dia (às 8-14-20-2 horas)	
1º dia	500 µg/ dose - 4 x ao dia (às 8-14-20-2 horas)	
2º - 3º dias	500 µg/ dose - 3 x ao dia (às 8-16-24 horas)	
4º dia	500 µg/ dose - 2 x ao dia (às 8-20 horas)	
5º dia	500 µg/ dose - 2 x ao dia (às 8-20 horas)	
6º dia	250 µg/ dose - 2 x ao dia (às 8-20 horas)	
7º dia	250 µg/ dose - 2 x ao dia (às 8-20 horas)	

QUADRO 2 - Corticoterapia Oral – PREDNISONA

<i>dias de tratamento</i>	<i>Prednisona</i>	
	<i>dose</i>	<i>horário</i>
Internação	2 mg / Kg/ dia (dose única diária)	
1º - 2º dias	2 mg / Kg/ dia (dose única diária) – às 8 horas	
3º - 4º dias	1,5 mg / Kg/ dia (dose única diária) – às 8 horas	
5º - 6º dias	1 mg / Kg/ dia (dose única diária) – às 8 horas	
7º dia	1 mg / Kg/ dia (dose única diária) – às 8 horas	

4.2.2_d) - *antibioticoterapia*: o antibiótico foi introduzido para o tratamento dos casos de pneumonia ou broncopneumonia, definidos a partir de dados de história clínica, da propedêutica pulmonar e das alterações radiológicas e laboratoriais. Neste último aspecto, os critérios de anormalidade laboratorial foram definidos com base na literatura, considerando hemograma e provas de atividade inflamatória (Murahovschi J., 2003).

A opção antibiótica seguiu as orientações estabelecidas pelo consenso de pneumologia, considerando faixa etária, proveniência comunitária, estado geral, uso prévio de esquema antibiótico.

4.2.3- distribuição dos pacientes do grupo tratado com corticóide e cuidados

Sendo um estudo randomizado e duplo-cego, a farmácia de manipulação preparou uma seqüência de números de 1 a 45 em cor vermelha, distribuídos para a identificação dos pacientes pertencentes aos grupos (AI, BI, C, n total= 45) e outra enumerada de 1 a 30 em cor azul para identificar os esquemas terapêuticos pertencentes aos grupos (AII, BII, n total = 30). A opção do uso de cores, vermelho ou azul, foi essencial para diferenciar os casos de necessidade ou não de antibioticoterapia, respectivamente. Estes números foram utilizados para a identificação de caixas contendo PRED ou placebo oral e BUD ou placebo inalatório preparadas individualmente, conforme o esquema terapêutico representativo do número e cor.

Na aplicação prática, primeiramente considerava-se o emprego do antibiótico. Se à internação fosse reconhecido processo broncopneumônico com necessidade de antibioticoterapia, optava-se pela cor vermelha, ao contrário azul. Após, por sorteio, era selecionado o número da caixa eleita para o tratamento. A identidade do esquema terapêutico proposto, conforme a randomização estabelecida, somente foi revelado no final do estudo.

As prescrições médicas foram padronizadas, estabelecendo as doses e horários de administração, de acordo com os dias de tratamento. (anexo 7) Também houve o preparo de formulários específicos para uso de enfermagem a respeito de descrição e quantificação dos procedimentos diários, como punção venosa, curativos. (anexo 8)

4.2.4- condições possíveis

☐ A resposta terapêutica, de acordo com a comparação dos parâmetros do exame físico de entrada pôde ser considerada, como:

- **positiva:** queda em uma unidade na pontuação do escore clínico basal e oximetria de pulso mínima de 91%. A taxa de 91% foi baseada no conceito de hipoxemia, definida por pressão arterial de oxigênio abaixo de 60mmHg, a qual é equivalente ao valor de saturação de hemoglobina abaixo de 90% (Piva JP et al., 1998).

- **muito positiva:** queda em duas unidades ou mais na pontuação do escore clínico basal e oximetria de pulso mínima de 95%.

- **recaída:** foi definida pelo avanço do grau de crise, em relação ao último escore clínico, com oximetria de pulso inferior a 91%.

□ Na recuperação clínica em período inferior a sete dias, incluindo ausência de medicamentos endovenosos, de oxigenioterapia e, certo de que o representante do menor fosse capaz de compreender e de continuar o tratamento no domicílio, o paciente poderia receber alta hospitalar. Antes disso, o responsável era treinado para o uso do nebulizador Pulmipar®, fornecido à criança durante a terapêutica. Ainda, o paciente recebia a caixa de sua identidade pessoal com as drogas necessárias para completar o tratamento.

□ Na evolução, se ocorresse piora do BE e avanço no escore clínico de Wood para comprometimento grave ou muito grave (5 ou mais), eram realizadas duas inalações de fenoterol (0,15mg/Kg/dose) com intervalo de 20 minutos e reavaliado. Na manutenção do quadro, o medicamento atual era interrompido, passando-se à administração de BUD conhecida na dose de 500µg no nebulizador Pulmipar® a 8 litros por minuto, diluída em 2mL de solução salina a 0,9%. Na primeira hora seguinte, havendo resposta terapêutica satisfatória, traduzida por redução do escore clínico e oximetria de pulso superior a 91%, a budesonida era mantida, seguindo as doses e horários de administração definidos no estudo (quadro 1). Todavia, se a evolução clínica não fosse ideal, atingindo ou mantendo valores de escore igual ou superior a sete, com saturação de oxigênio abaixo de 90% em fração inspirada de oxigênio de 60% e gasometria alterada (pressão arterial de oxigênio menor de 60mmHg e pressão arterial de dióxido de carbono superior a 50mmHg) (Piva JP et al., 1998), o procedimento era interrompido e o paciente transferido à unidade de terapia intensiva, considerando falência terapêutica. Os casos que evoluíram para BUD conhecida foram denominados de subgrupos falha terapêutica: falha budesonida, falha prednisona e falha controle.

□ Reinternação: após trinta dias do término da corticoterapia foi realizado um contato telefônico com os familiares para verificar a existência neste período de reinternação hospitalar por broncoespasmo.

4.2.5- avaliação laboratorial do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal

As amostras de saliva foram coletadas nos períodos manhã (entre 7 às 10 h) e tarde (entre 16 às 19 h), sob supervisão do autor. No grupo estresse, a coleta

matutina e vespertina foi única no hospital; para o grupo tratado, as coletas matutina e vespertina ocorreram nos dias 3,5,7,10 e 15 do acompanhamento, durante a hospitalização e, após a alta, no domicílio pelo responsável do menor. Para garantir uma coleta domiciliar adequada, o responsável do menor recebeu do observador um treinamento técnico de coleta e armazenamento das amostras salivares.

À obtenção da amostra, foi instilado no leito sublingual ácido cítrico a 5%, que permite o aumento do fluxo salivar, sem interferir na análise quantitativa de cortisol (Walker RF et al., 1978). Com o auxílio de uma seringa sem agulha, foram aspirados 0,5 a 1mL de saliva da cavidade oral, transferidos a seguir para um tubo Eppendorff e estocados em *freezer* até o encaminhamento ao laboratório. Na seqüência, realizada a centrifugação do material a 2000 rotações por minuto e armazenamento a - 20°C até o ensaio (Vieira JG et al., 1984).

O procedimento foi realizado com intervalo mínimo de 30 minutos da dieta, com visualização prévia da cavidade oral, para afastar a presença de resíduos alimentares (Magnano CL et al., 1989). Excluídas todas as coletas onde no momento ocorresse vômito, regurgitação ou presença de sangue.

No momento da coleta de saliva, foi anotado o horário do procedimento e a atividade da criança, caracterizado como normal ou chorosa. Em todas as coletas realizou-se um interrogatório ao responsável a respeito do menor, abordando horário em que o mesmo acordou e que se alimentou, assim como a qualidade do repouso (se interrompido ou não).

Todas as crianças foram monitorizadas diariamente, durante a internação hospitalar, por relatórios da enfermagem a respeito do número diário de punções venosas para acesso medicamentoso e coleta de exames (sangue e/ou urina), assim como a realização de curativos e procedimentos de abordagem invasiva. Como critério de medida da intensidade do estresse, considerou-se procedimento mínimo (punção venosa para acesso venoso e para coleta de exames, troca de curativo), médio (coleta de liquor, punção de tórax, drenagem de abscesso cutâneo, endoscopia, broncoscopia) e intenso (drenagem de tórax, laparotomia, biópsia, correção cirúrgica de fraturas).

A fração livre de cortisol salivar foi determinada em duplicata, em um mesmo ensaio, por técnica de radioimunoensaio, sem extração, com anticorpo anticortisol 3-oxima, acoplado à albumina bovina (Vieira JG et al., 1984). A variação interensaio para *pool* médio de corticóide de 150 ng/dl foi de 11% e no intra-ensaio 9%, com sensibilidade de 0,66 nmol/L (24ng/dL). Os valores de dosagem de cortisol salivar foram expressos na unidade de nmol/L .

4.3- análise estatística

Estudo prospectivo, randomizado duplo-cego, placebo controlado teve cálculo estatístico pelo programa BioEstat 3.0.

As diferenças entre os valores médios da idade e da frequência do sexo, antecedentes pessoais, exposição a fatores desencadeantes, características do exame físico foram avaliadas pelo teste de Kruskal Wallis, Mann Whitney e as amostras dicotomizadas mensuradas a nível nominal por teste não paramétrico qui-quadrado ou teste exato de Fisher, considerando decisão alfa de 0,05.

A Análise de Variância (ANOVA) verificou a homogeneidade das variâncias entre os subgrupos, conforme tipo de corticóide empregado e evolução terapêutica. Na constatação da diferença significativa entre os subgrupos, aplicou-se o teste de Dunnet para as comparações entre 2 a 2 grupos e o teste de Mann Whitney, considerando significativo $p < 0,05$. Quanto às amostras relacionadas, optou-se pelos testes não paramétricos de Wilcoxon com decisão alfa de 0,01.

Em relação à falha terapêutica empregou-se o cálculo de risco relativo entre 2 amostras dicotomizadas, determinando probabilidade e intervalo de confiança de 95%, considerando valor estatístico $p < 0,01$. Os fatores interferentes na falha terapêutica foram analisados por Kruskal Wallis, teste qui-quadrado. A probabilidade de ocorrência de falha ao longo do tempo do tratamento de 24h foi avaliada por análise de sobrevivência, utilizando os modelos de Cox-Mantel e Kaplan Meier, incluindo a representação gráfica.

Fatores de interferência na dosagem de cortisol como sexo, peso, estatura, superfície corporal, horas de sono noturno, número de refeições diárias foram analisados por regressão linear múltipla.

A comparação entre dos valores de dosagem matutina e vespertina de cortisol intragrupo foi calculada por teste t-Student e intergrupar pela Análise de Variância (ANOVA), com decisão alfa de 0,05. Quando não foi verificada a homogeneidade das variâncias, fez-se o ajuste através do teste de Brown-Forsythe (BF). As comparações múltiplas identificaram quais grupos com diferença significativa, utilizando o teste de Dunnett ou o teste de Bonferroni. Este último indicado quando não houve o ajuste de Brown-Forsythe. O efeito de interação foi interpretado na existência de diferença entre os momentos, cedo e tarde ($p < 0,05$). Nesta situação, analisou-se as comparações múltiplas, nas quais primeiro houve a comparação entre os grupos, fixando-se o período e, depois entre os períodos com fixação do grupo.

Uma segunda comparação dos valores de cortisol cedo e tarde foi realizada com um padrão de normalidade nos dias 3, 5, 7, 10 e 15 (ANEXO 9) (Silva ML et al., 2007) por análise de variância com um fator e com os valores obtidos de pacientes internados (grupo estresse). Risco relativo e a correlação das medidas de cortisol salivar nas amostras sob corticoterapia foram avaliados com os valores de normalidade em percentis.

Para o cálculo do tamanho amostral na avaliação terapêutica do grupo tratado, considerou-se o desvio padrão como sendo a variação de 10% do valor observado no grupo placebo, para erro alfa 0,05, e poder de 85%, concluindo ser o n amostral de 30. Em relação à avaliação laboratorial, para o cálculo amostral foram considerados os valores de normalidade de estudo anterior. O desvio padrão utilizado foi um valor ponderado, considerando os desvios-padrão para os dois momentos, manhã e tarde, 290. Para poder 80% e nível de significância calculado o n esperado foi um total de 60 pacientes.

5- RESULTADOS

5.1- avaliação terapêutica

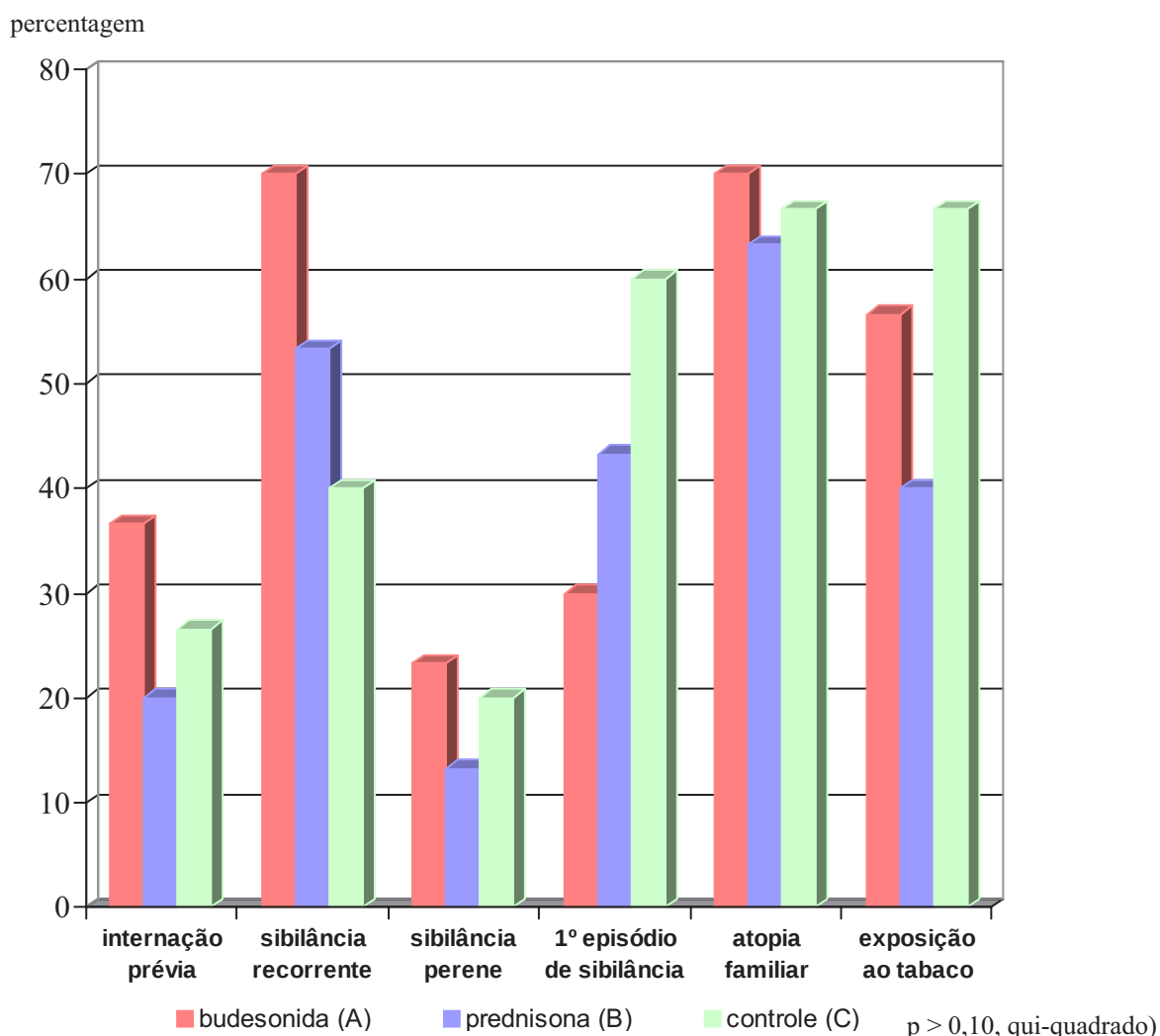
De acordo com os critérios de aleatorização foram selecionadas 75 crianças para o grupo tratado, com distribuição nos subgrupos budesonida (A) (n=30, 17 do sexo masculino), prednisona (B) (n= 30, 20 do sexo masculino) e controle (C) (n =15, 11 do sexo masculino). As amostras não apresentaram diferenças na distribuição etária ($p > 0,05$, qui-quadrado). Fatores como tempo de sibilância atual e de dispnéia, presença de exacerbações anteriores, internações hospitalares, atopia familiar, exposição ao tabaco em domicílio, apresentação como primeira crise de chiado ou de frequência perene, também não tiveram diferenças significativas ($p > 0,10$, qui-quadrado), caracterizando a homogeneidade da amostra. (Tabela 1) (Gráfico 1) Somente a tiragem universal, mostrou valor para o grupo A ($p=0,0000$, qui-quadrado).

O uso de antibioticoterapia para processo broncopneumônico ocorreu em 50% da amostra dos subgrupos BUD e PRED. Quanto ao subgrupo controle, o antibiótico foi administrado em todos os casos. Durante o estudo, o escore clínico para cada subgrupo com ou sem antibiótico não mostrou diferença estatística. Isto possibilitou a integral consideração da amostra: 30, BUD e 30, PRED.

TABELA 1 – Características à admissão no grupo tratado

variáveis	Budesonida (n= 30)	prednisona (n= 30)	controle (n= 15)
idade (dias) (mediana)	348	273	219
sexo (M)	17 (56%)	20 (67%)	11 (73%)
duração média da sibilância (dias)	1,5	1,6	1,0
saturação O ₂ (%) (média $\pm$ DP); (máximo – mínimo)	85,5 $\pm$ 9,9; 56 – 99	88,5 $\pm$ 4,5; 77 – 96	90,0 $\pm$ 4,5; 77 – 96
	normal: (%)	-	-
frequência respiratória	escore 1: (%)	14 (46,7%)	10 (77%)
	escore 2: (%)	16 (53,3%)	5 (33%)
frequência cardíaca alterada	12 (40%)	8 (26,6%)	2 (13,3%)
tiragem universal: n (%)	23 (76,6%)*	6 (20%)	1 (7%)
necessidade de oxigênio (%)	14 (46,7%)	9 (30%)	2 (13,3%)
1º episódio de sibilância (nº casos) (%)	9 (30%)	13 (43,3%)	9 (60%)
fumantes no domicílio: n (%)	17 (56,6%)	12 (40%)	10 (66,6%)
anterior	hospitalização por broncoespasmo: n (%)	6 (20%)	4 (26,6%)
	Ventilação mecânica: n (%)	-	-
	sibilância recorrente: n (%)	16 (53,3%)	6 (40%)
	sibilância perene: n (%)	4 (13,3%)	4 (20%)
	atopia familiar: n (%)	19 (63,3%)	10 (66,6%)
* $p < 0,05$, $p > 0,05$, ANOVA, Mann Whitney, qui-quadrado, Kruskal Wallis			

GRÁFICO 1- Antecedentes de sibilância, atopia familiar e exposição ao tabaco, grupo tratado



5. 1.1 – Análise do escore clínico nas primeiras 24 h da terapêutica

O escore clínico entre os subgrupos foi comparado utilizando-se a Análise de Variância (ANOVA) nas primeiras 24 h. A presença de $p < 0,05$ foi salientada pelo símbolo (*) com a especificação do subgrupo. (Tabela 2)

Os resultados desta avaliação demonstraram uma diferença entre os subgrupos para a medida de escore clínico em todos os intervalos de tempo do uso de CE, exceto próximo às 12h do tratamento. Para identificar estas diferenças foi realizada a análise inter grupal pelo teste de Wilcoxon e para duas amostras independentes, o teste de Mann Whitney, considerando valor significativo $p < 0,05$, apresentados na sequência.

TABELA 2- Análise do escore clínico entre os subgrupos relativa ao intervalo de tempo da administração do corticóide

Períodos	Escore	Grupos			p-valor
		Budesonida (A)	Prednisona (B)	Controle (C)	
admissão	N	30	30	15	*0,0001 (A e B; A e C)
	Média	6,66	5,43	4,53	
	Mediana	6	5	4	
	Desvio padrão	2,75	1,50	0,63	
	Mínimo	4	4	4	
	máximo	9	9	6	
20 minutos	N	30	30	15	*0,0239 (A e B)
	Média	3,8	4,76	4	
	Mediana	3	4	4	
	Desvio padrão	1,58	1,40	0,75	
	Mínimo	2	2	3	
	máximo	9	8	5	
50 minutos	N	30	30	15	*0,0002 (A e B)
	Média	3,13	4,50	3,6	
	Mediana	3	4	4	
	Desvio padrão	1,25	1,19	0,50	
	Mínimo	2	2	3	
	máximo	8	7	4	
1h20minutos	N	30	30	15	*0,0119 (A e B)
	Média	3	4	3,33	
	Mediana	3	4	3	
	Desvio padrão	1,35	1,36	0,48	
	Mínimo	2	2	3	
	máximo	9	8	4	
3h20minutos	N	30	29	15	*0,0280 (A e B; A e C)
	Média	2,73	3,37	3,2	
	Mediana	3	3	3	
	Desvio padrão	0,94	1,08	0,41	
	Mínimo	0	2	3	
	máximo	5	6	4	
5h20minutos	N	30	29	15	*0,0390 (A e C)
	Média	2,53	3	3,13	
	Mediana	2,50	3	3	
	Desvio padrão	0,93	0,88	0,51	
	Mínimo	0	2	2	
	máximo	5	5	4	
11h20minutos	N	30	27	13	*0,0275 Ae B: ns A e C: ns
	Média	2,46	3,22	3,61	
	Mediana	2	3	3	
	Desvio padrão	1,35	1,36	1,55	
	Mínimo	0	1	2	
	máximo	6	8	8	
23h20minutos	N	30	25	9	0,0508#
	Média	1,83	2,84	2,44	
	Mediana	2	2	2	
	Desvio padrão	1,17	1,97	0,72	
	Mínimo	0	0	2	
	máximo	4	9	4	

ns: sem valor estatístico; * $p < 0,05$; # Na análise intra-grupo A e B, $p = 0,0408$, Mann Whitney

5.1.1_a)- escore clínico entre os grupos no período admissional

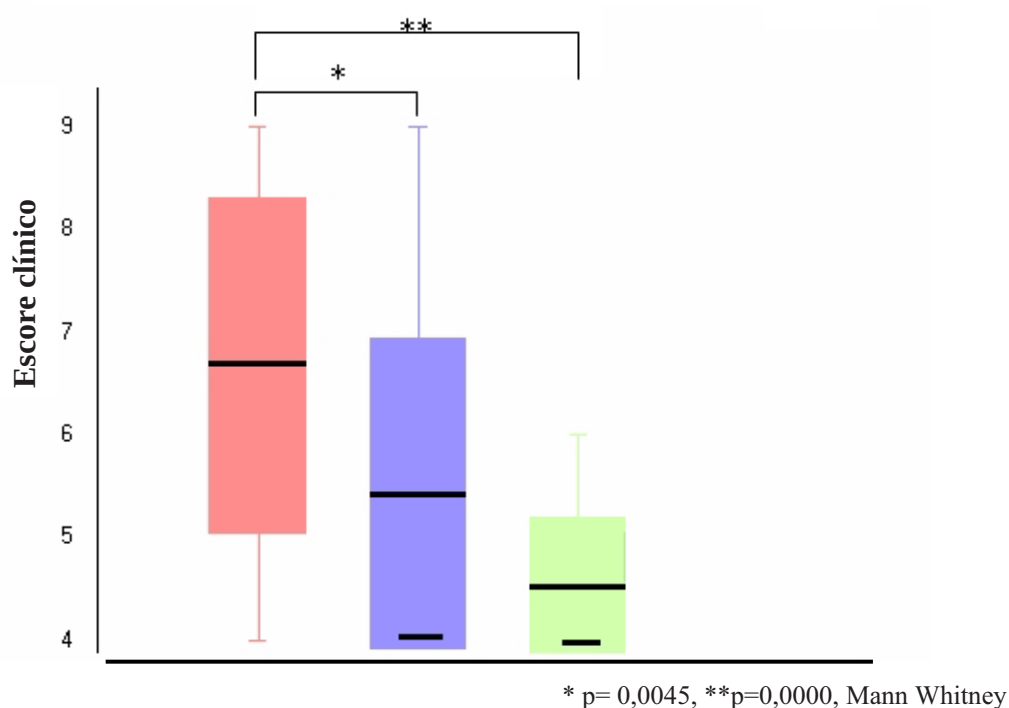
A frequência relativa à pontuação do escore clínico na admissão dos pacientes nos diferentes subgrupos foi representada na tabela 3.

Variação média, desvio padrão, valores mínimo e máximo do escore clínico na admissão, previamente à corticoterapia, foram: BUD (A): $6,66 \pm 1,6$ (4 |—| 9); PRED (B): $5,43 \pm 1,5$ (4 |—| 9); controle (C): $4,5 \pm 0,6$ (4 |—| 9). A comparação dessas médias por meio do teste Mann Whitney entre os subgrupos evidenciou uma diferença significativa ($p < 0,01$) (Gráfico 2). Isto confere a observação de que entre os subgrupos houve a maior prevalência de gravidade para os pacientes que tiveram administração inicial de BUD.

TABELA 3- Intensidade da crise de sibilância entre os subgrupos na admissão hospitalar

Intensidade da crise	escore clínico	percentual		
		budesonida	prednisona	controle
moderada	4.0 — 5.0	6.67 %	36.67 %	93.33 %
	5.0 — 6.0	20.00 %	20.00 %	6.67 %
grave	6.0 — 7.0	30.00 %	23.33 %	0.00 %
	7.0 — 8.0	6.67 %	10.00 %	0.00 %
	8.0 — 9.0	16.67 %	3.33 %	0.00 %
Muito grave	9.0 — 10.0	20.00 %	6.67 %	0.00 %
total		30	30	15

GRÁFICO 2- Escore clínico de Wood Downes à admissão hospitalar



média e desvio padrão do escore clínico à admissão:

budesonida (A): $6,66 \pm 1,6$ (4 |—| 9); prednisona (B): $5,43 \pm 1,5$ (4 |—| 9);

controle (C): $4,5 \pm 0,6$ (4 |—| 9)

5.1.1_b)- avaliação intragrupo do escore clínico nas primeiras 24h

A variação do escore clínico nos períodos de tratamento (entrada, 20 e 40 minutos, 1 h , 1,5 h, 2 h, 4 h, 6 h, 12 h e 24 h) foi analisada individualmente por subgrupo pelo teste de Wilcoxon. Foi possível notar diferença da pontuação do escore clínico em relação ao valor da entrada de forma muito significativa ($p < 0,0000$) na primeira hora do tratamento para o subgrupo budesonida e somente na quarta hora para o subgrupo prednisona (Gráficos 3 a 5).

Lembrando que, a corticoterapia foi iniciada após duas inalações de 0,15mg/Kg de peso corpóreo por dose de fenoterol, ou seja um intervalo de 40 minutos da admissão, há esta diferença temporal nas especificações dos horários de tratamento quanto ao uso de CE.

GRÁFICO 3- Escore clínico nas primeiras 24h do tratamento, subgrupo **budesonida (A)**

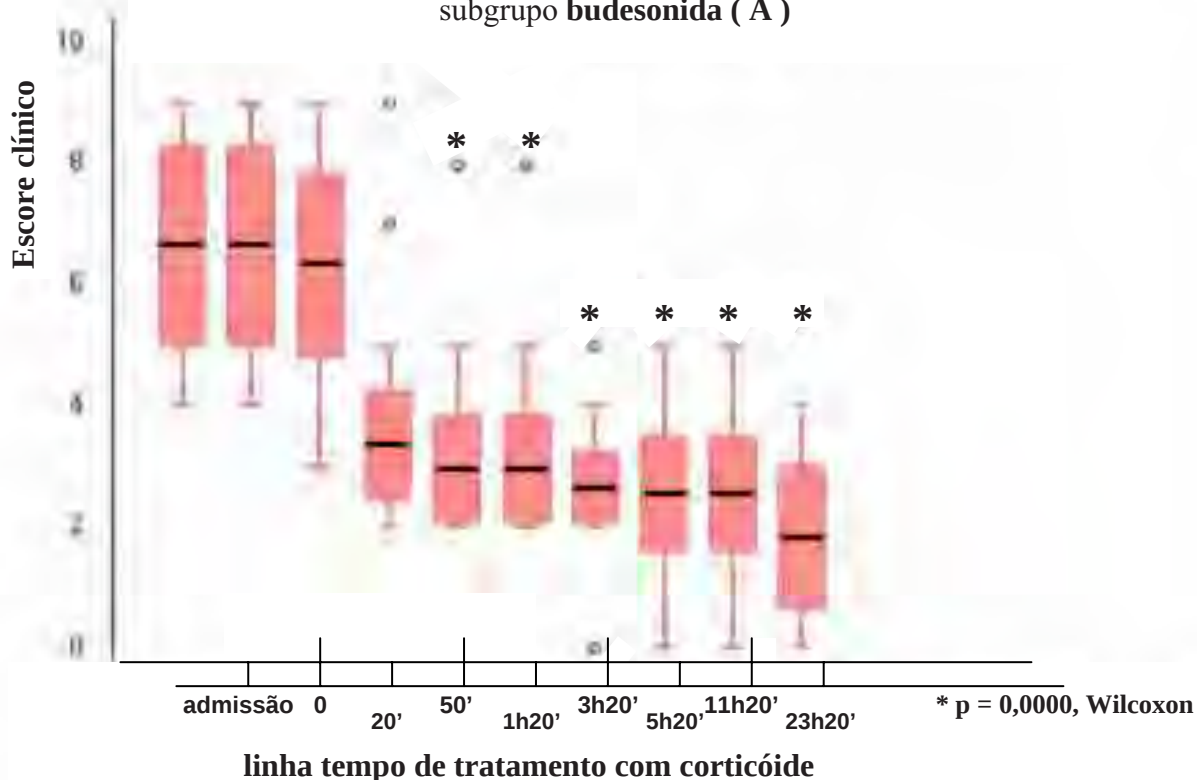


GRÁFICO 4- Escore clínico nas primeiras 24h do tratamento, subgrupo **prednisona (B)**

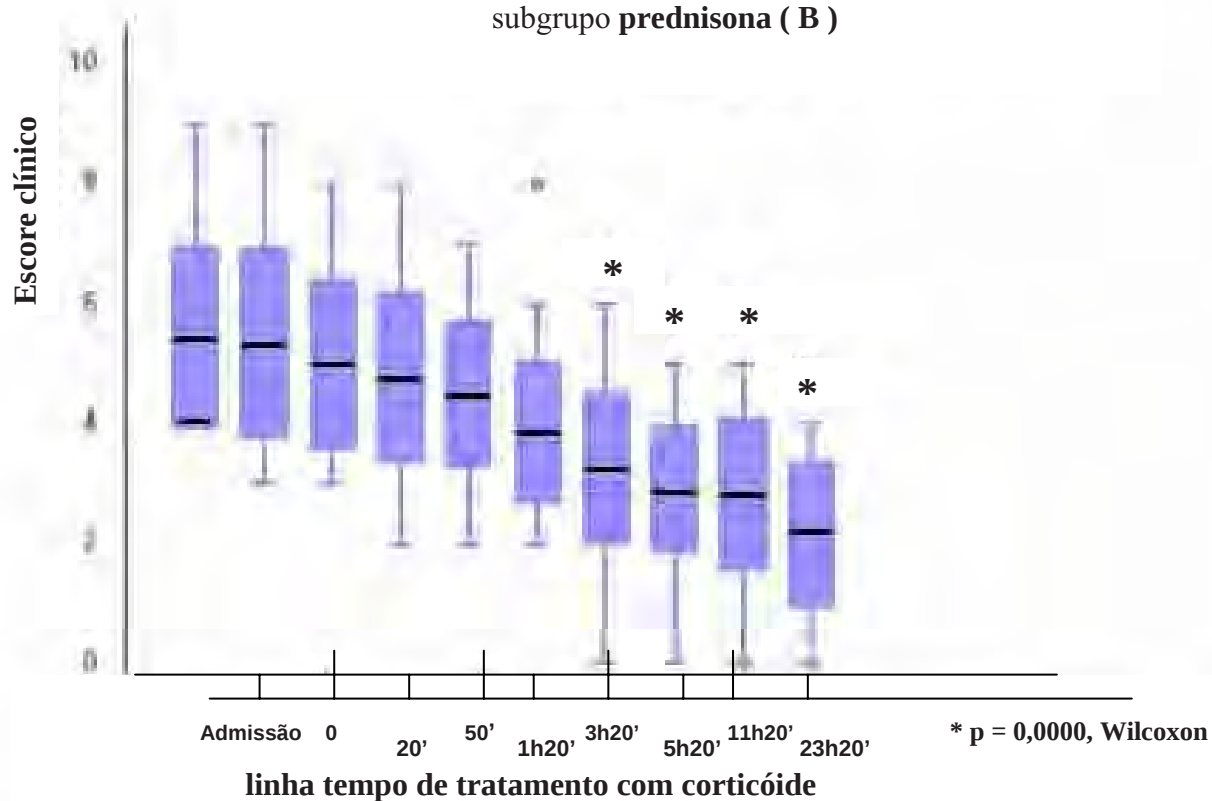
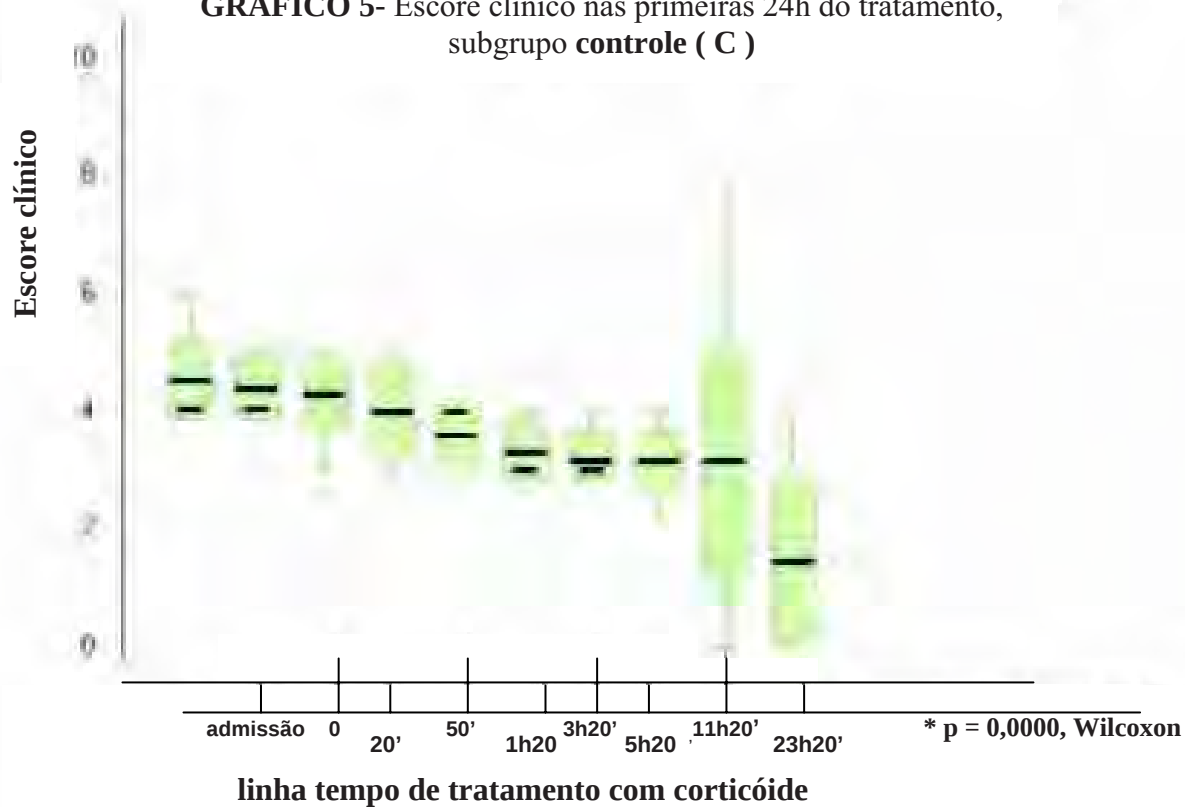


GRÁFICO 5- Escore clínico nas primeiras 24h do tratamento, subgrupo **controle (C)**



5.1.1_c)- avaliação inter-grupo do escore clínico nas primeiras 24h

A análise da variação do escore clínico do subgrupo A nas primeiras 24 h com a observada no subgrupo B mostrou que BUD favoreceu da primeira à quarta hora, uma redução da intensidade da crise de sibilância de forma mais significativa do que a PRED (20': $p = 0,003$; 3h20': $p = 0,021$, Mann Whitney). Somente a partir da sexta hora do tratamento, os valores de escore clínico entre BUD e PRED tiveram equivalência ($p = 0,0750$, Mann Whitney) (Gráfico 6).

Nos subgrupos A e C os pacientes submetidos à BUD apresentaram, antes do início do tratamento, valores de escore clínico superiores aos do controle ($p=0,0000$, Mann Whitney). Porém esta diferença foi neutralizada a partir da primeira hora do tratamento ($p = 0,1690$, Mann Whitney), havendo redução do escore para BUD pós 4^a hora, ou seja 3h20' do uso de CE ($p= 0,0395$) . (Gráfico 7).

A representação simultânea do escore clínico nos subgrupos dentro das 24 h iniciais da terapêutica foi apresentada nos gráficos 8,9 e 10. Nota-se que a análise estatística, comparando valores de escore entre subgrupos PRED e controle não mostrou valor estatístico em nenhum momento ($p > 0,05$, Mann Whitney).

GRÁFICO 6- Variação temporal do escore clínico, conforme os subgrupos budesonida e prednisona nas primeiras 6h

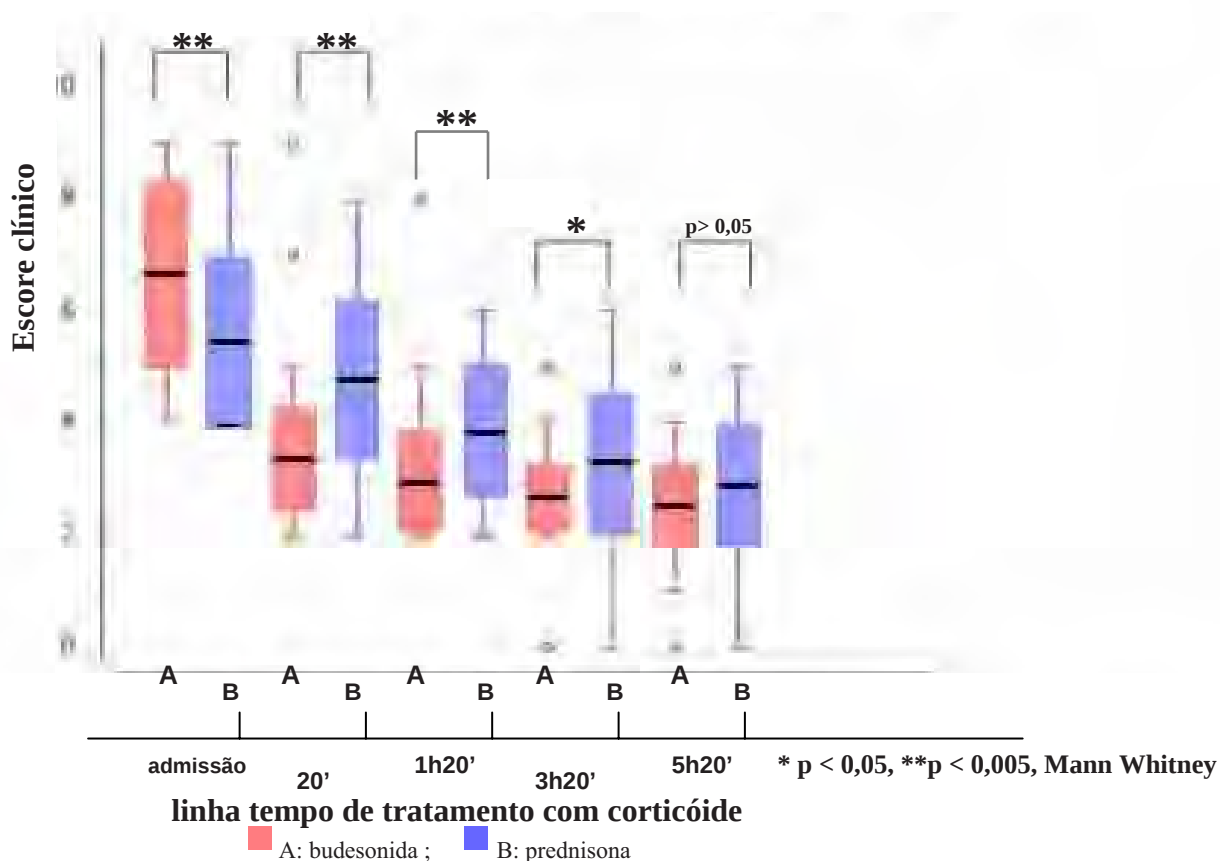


GRÁFICO 7- Variação temporal do escore clínico, conforme subgrupos budesonida e controle nas primeiras 6h

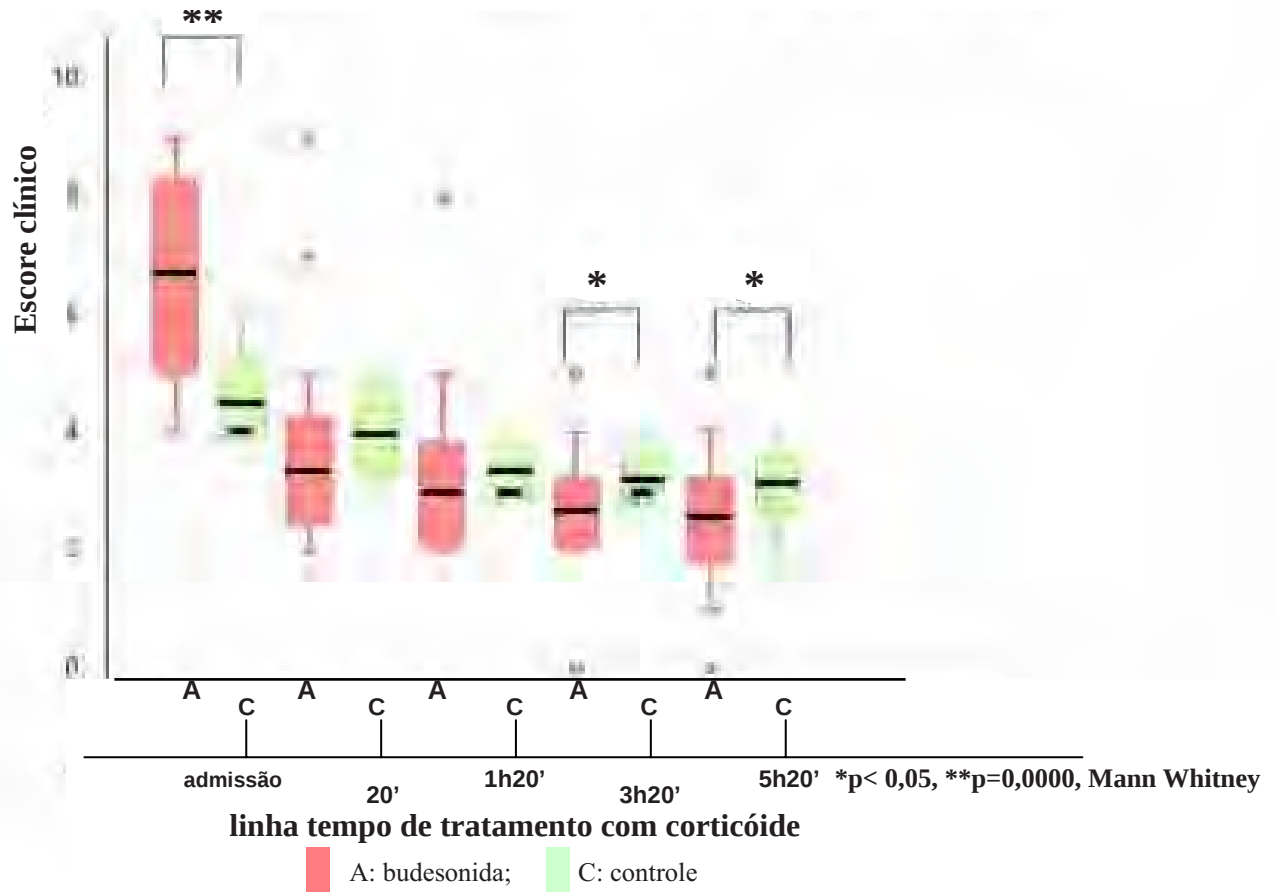


GRÁFICO 8- Escore clínico para os subgrupos budesonida, prednisona e controle nas primeiras 2h de tratamento

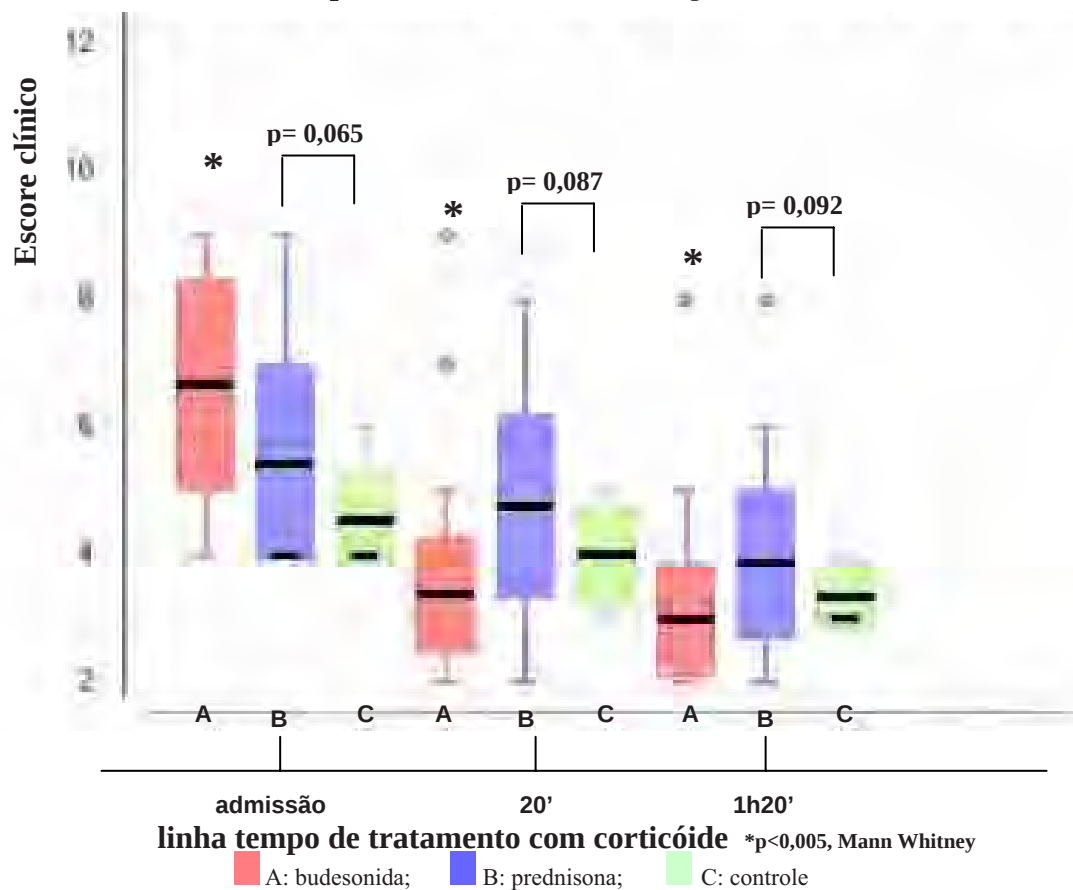


GRÁFICO 9- Escore clínico nos subgrupos budesonida, prednisona e controle entre 4 e 6h do tratamento

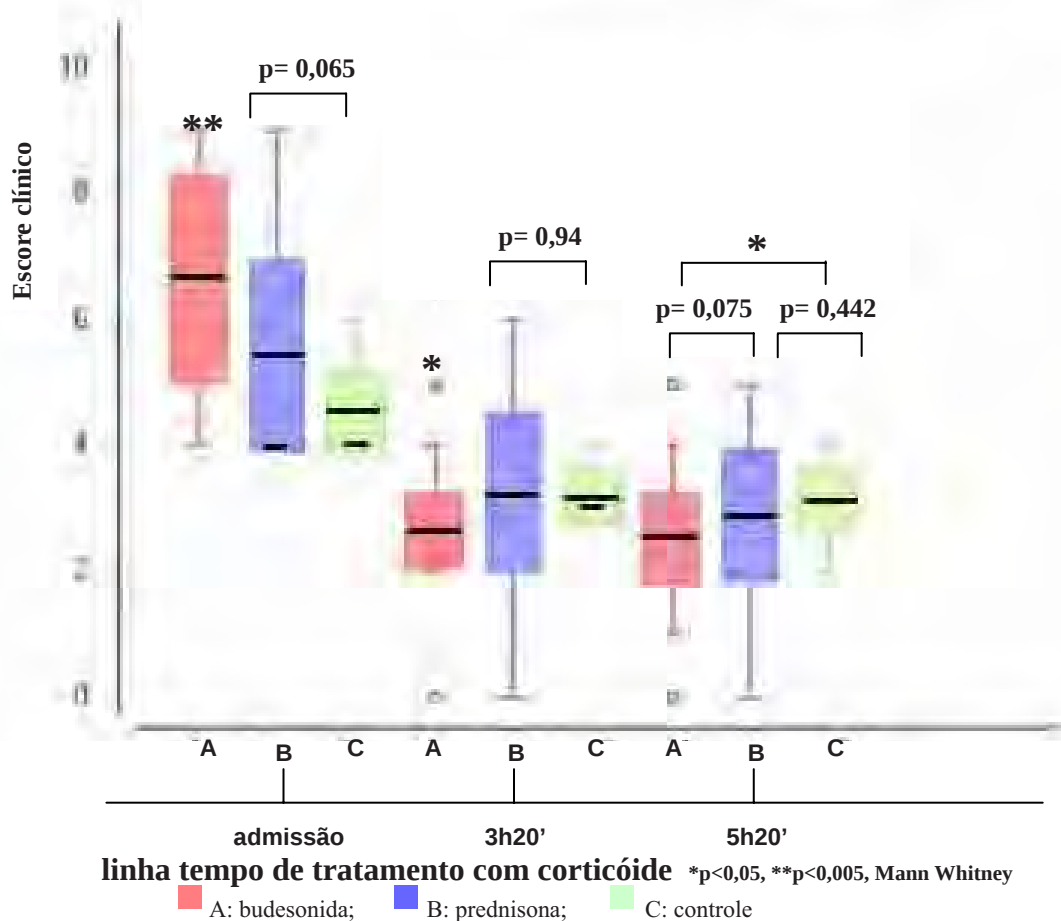
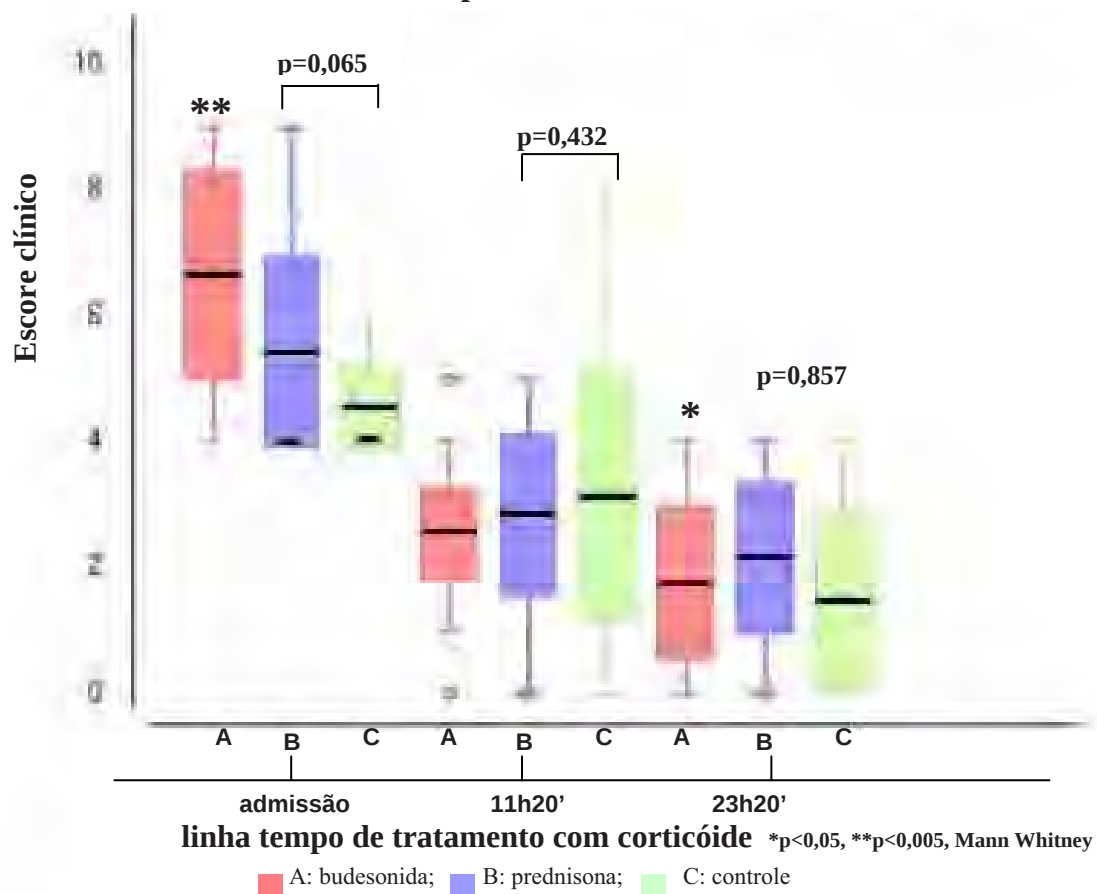


GRÁFICO 10- Escore clínico nos subgrupos budesonida, prednisona e controle entre 12 e 24 h



5.1.2- Evolução terapêutica nas primeiras 24 h (Tabela 4)

TABELA 4- Aspectos da evolução terapêutica para os subgrupos nas primeiras 24h

ocorrência	budesonida	prednisona	controle
resposta positiva (tempo médio: minutos)	33*	89	87,5
resposta muito positiva (tempo médio: minutos)	56**	282	434
recaídas e falhas terapêuticas: número (%)	2 (1%)	16 (6,9%)	7 (6,7%)

recaída: ascensão do grau da crise relacionada ao último exame físico com oximetria de pulso < 91%

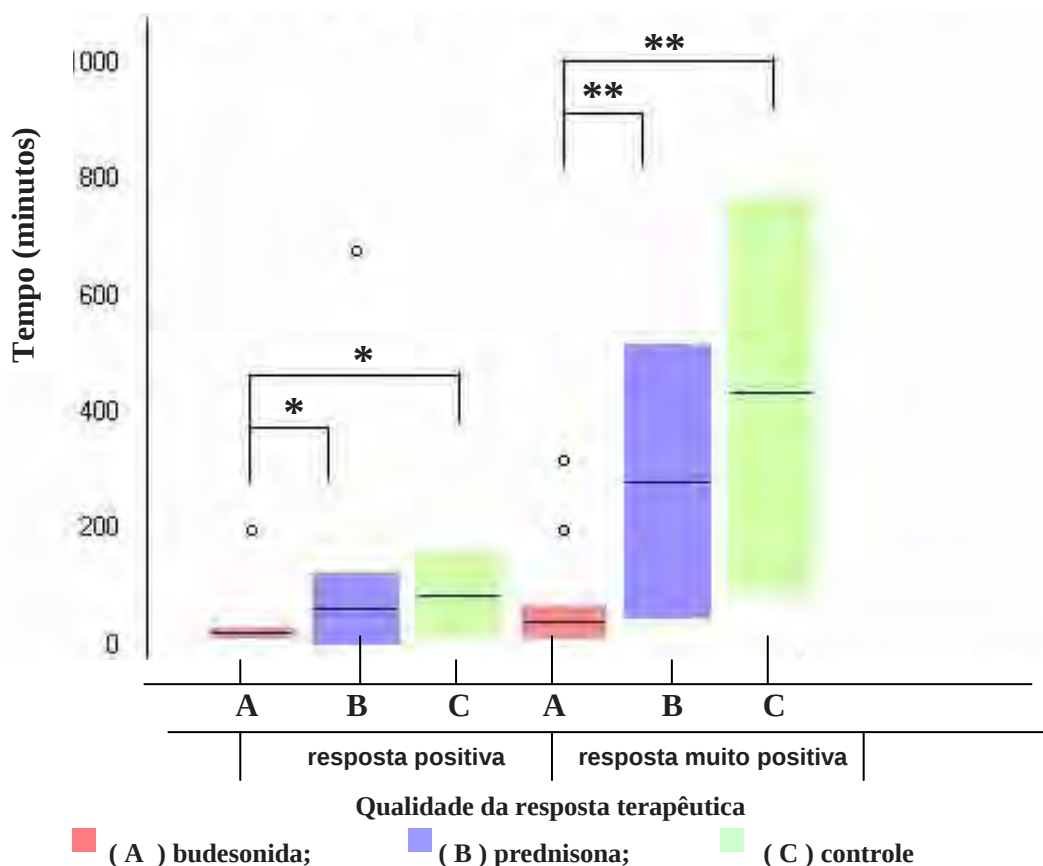
resposta positiva: redução mínima do escore clínico em um ponto com oximetria de pulso ≥ 91%

resposta muito positiva: redução mínima do escore clínico em dois pontos com oximetria de pulso ≥ 95%

* $p=0,0163$ ** $p=0,0000$ (Mann Whitney)

No estudo foi observado que a redução do grau da intensidade da crise de sibilância com oxigenação adequada (acima de 95%) ocorreu de forma muito significativa e mais rápida para a BUD ($p < 0,0000$, Mann Whitney) (Gráfico 11), com um tempo médio de 33 minutos (BUD versus PRED, $p=0,0304$; BUD versus controle, $p=0,0193$, teste t amostras independentes).

GRÁFICO 11- Tempo de recuperação do escore clínico nas primeiras 24h da terapêutica entre os subgrupos



resposta positiva: redução mínima do escore clínico em um ponto com oximetria de pulso ≥ 91%

resposta muito positiva: redução mínima do escore clínico em dois pontos com oximetria de pulso ≥ 95%

* $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$, Mann Whitney

Fatores que poderiam interferir na qualidade de resposta terapêutica, como idade, sibilância prévia, chiado perene, antecedente de atopia, tempo de crise e uso de antibioticoterapia foram avaliados e não mostraram ter significado estatístico ($p > 0,05$, qui-quadrado, teste exato de Fisher).

Recaídas e falhas terapêuticas a partir do momento de introdução do CE até as primeiras 24 h, tiveram predominância significativa em uso de PRED. A probabilidade do uso de PRED em predispor falha terapêutica e recidiva foi 7,7 vezes superior à observada com BUD (OR: $p = 0,0033$, IC 95% = $1,7659 \leq \mu \leq 34,2381$).

5.1.3- Análise dos subgrupos de falha terapêutica

Os casos que evoluíram com piora clínica e troca do tratamento duplo cego por BUD conhecida foram representados, especificando-se o período (em horas) de interrupção (Quadro 3).

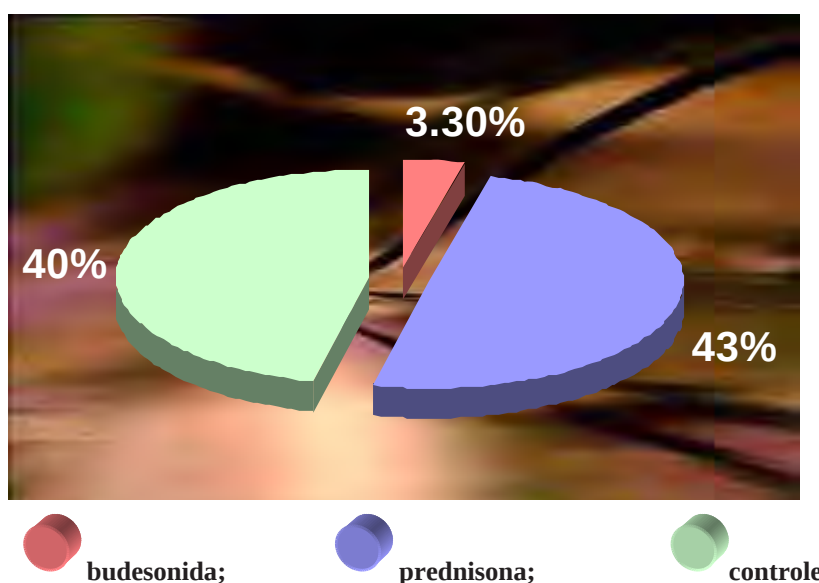
QUADRO 3- Substituição da terapêutica randomizada por budesonida conhecida nos subgrupos

subgrupos	número de casos (%)	período de interrupção duplo-cego (h)	escore na admissão hospitalar	variação do escore no momento da saída por falha
controle (n=15)	6 (40%)	10	4	2 → 5
		14	5	5 → 8
		15	4	4 → 7
		17	4	3 → 6
		9	4	3 → 7
		12	4	3 → 8
prednisona (n=30)	13 (43%)	21	5	2 → 8
		84	4	2 → 5
		70	9	3 → 7
		17	4	4 → 9
		79	6	3 → 7
		24	7	5 → 8
		9	4	3 → 6
		36	4	3 → 9
		12	6	2 → 8
		24	5	4 → 9
		84	4	3 → 8
		9	4	2 → 6
		48	4	4 → 9
Budesonida (n=30)	1 (3,3%)	72	6	2 → 5

Vinte crianças evoluíram para uso de BUD conhecida por falha terapêutica em vigência de PRED (43% do subgrupo B), BUD (3,3% do subgrupo A) e não uso de CE (40% do subgrupo C).

Comparando falha terapêutica sob PRED com o subgrupo BUD, nota-se nítida predominância para a corticoterapia sistêmica ($p = 0,001$, qui-quadrado), com risco relativo 13 vezes maior ($p = 0,0004$; IC 95% = $1,81 \leq \mu \leq 93,22$). Falha entre PRED e controle não mostrou diferença estatística ($p = 1,0$, qui-quadrado). Da mesma forma, foi calculado o risco relativo para controle levar à falha terapêutica, obtendo-se um valor 12 vezes maior em relação à BUD ($p = 0,0029$; IC 95% = $1,585 \leq \mu \leq 90,847$). (Gráfico 12)

GRÁFICO 12- Percentual de evolução para budesonida conhecida



risco relativo para prednisona = 13, $p = 0,0004$, IC 95%: $1,81 \leq \mu \leq 93,22$

risco relativo para controle = 12, $p = 0,0029$, IC 95%: $1,58 \leq \mu \leq 90,84$

risco relativo para budesonida = 0,078, $p = 0,0003$, IC 95%: $0,011 \leq \mu \leq 0,558$

A distribuição em frequência por intensidade de crise de sibilância, avaliada pelo escore de Wood Downes, no início do tratamento com BUD conhecida nos casos de falha terapêutica está representada na tabela 5.

TABELA 5- Intensidade da crise de sibilância nos casos de falha terapêutica na admissão para tratamento com budesonida conhecida

percentual			
Intensidade da crise	Valor de escore clínico	Falha controle	Falha prednisona
Moderada	4.0 — 5.0	0.00 %	0.00 %
Grave	5.0 — 6.0	16.67 %	15.38 %
	6.0 — 7.0	16.67 %	7.69 %
	7.0 — 8.0	50.00 %	7.69 %
Muito grave	8.0 — 9.0	16.67 %	38.46 %
	9.0 — 10.0	0.00 %	30.77 %
total		6	13

Gráfico 13 representa a variação do escore clínico nos casos de falha, a partir dos valores observados na admissão e no momento da saída da terapêutica randomizada, incluindo os obtidos após 20 minutos de BUD conhecida. Notou-se nítida diferença entre os escores clínicos observados na fase de admissão do paciente com o momento de piora clínica e saída do esquema terapêutico proposto ($p = 0,0000$, ANOVA, $p < 0,01$, Dunnet). Todavia, após a administração de BUD conhecida, os valores de escore clínico reduziram, aproximando-se dos valores do recrutamento para esquema duplo-cego (escore admissão versus escore pós 20 minutos de BUD conhecida $p = 0,2664$, Wilcoxon; escore na vigência de saída da randomização versus pós 20 minutos de BUD conhecida, $p = 0,0001$). A recuperação do escore clínico, nas primeiras 24h no uso de BUD conhecida foi ilustrada pelos Gráficos 14 e 15.

Nos primeiros 20 minutos de uso de BUD conhecida já foi evidente a redução do escore clínico, relacionado ao valor de entrada, de forma significativa, mantendo-se até ao fim de 24 h do tratamento ($p = 0,0000$, ANOVA; $p = 0,0015$, Wilcoxon). (Gráficos 16 e 17).

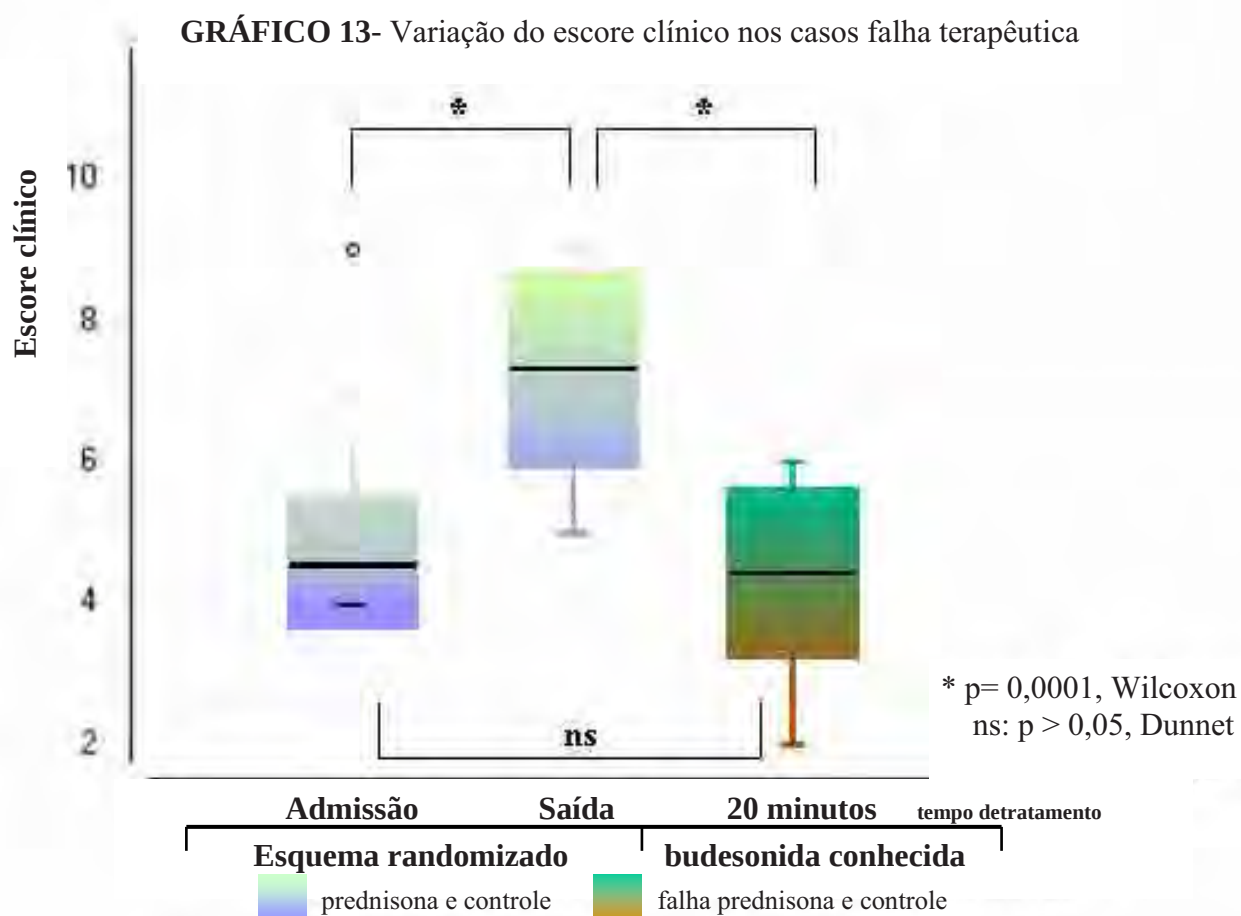


GRÁFICO 14- Variação do escore clínico nas primeiras 24 h de budesonida conhecida nos casos falha prednisona

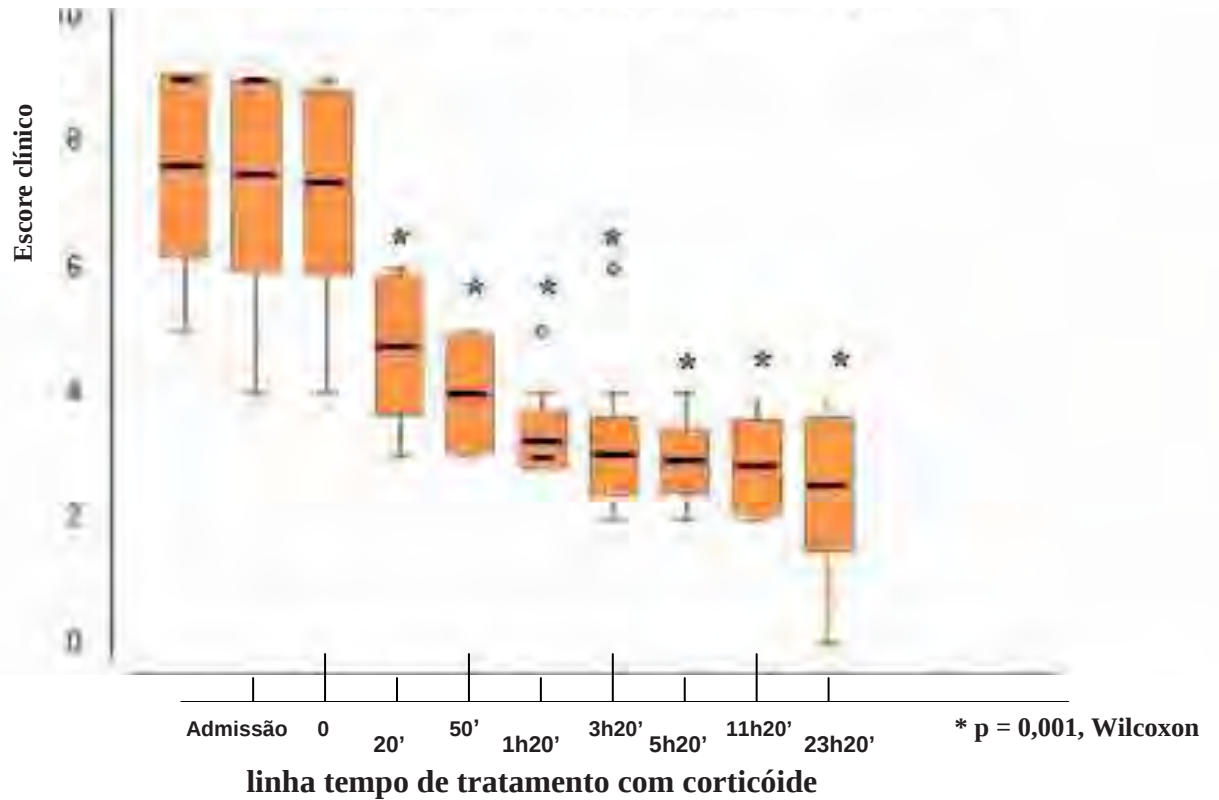


GRÁFICO 15- Variação máxima e mínima do escore clínico nas primeiras 24 h de budesonida conhecida nos casos falha controle

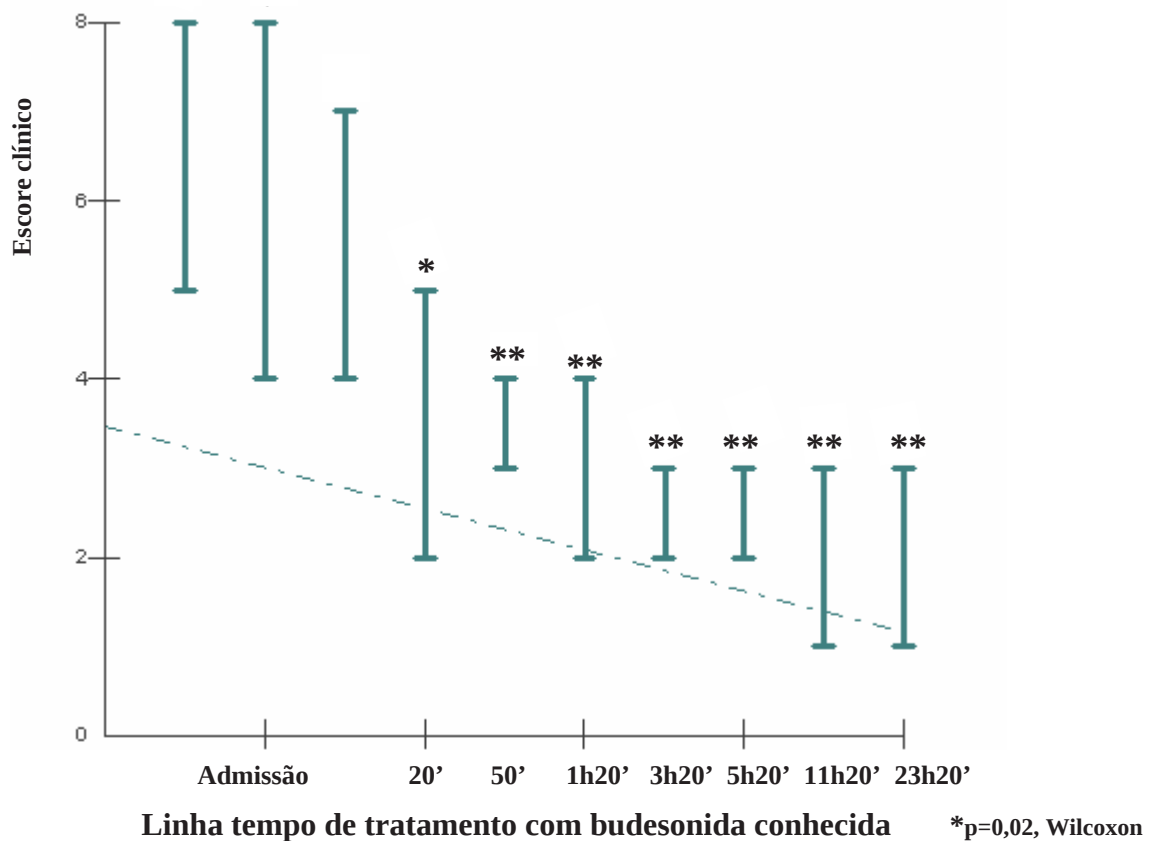


GRÁFICO 16- Escore clínico após 20 minutos de budesonida conhecida nos casos falha prednisona

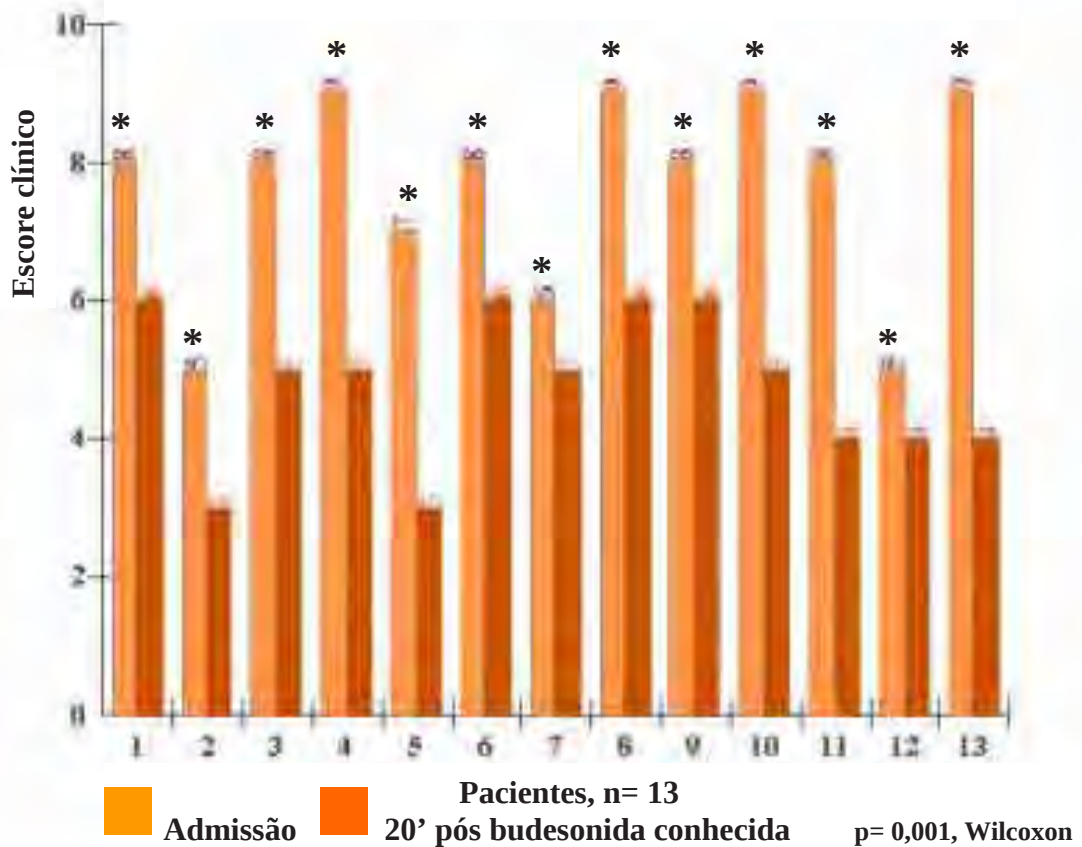
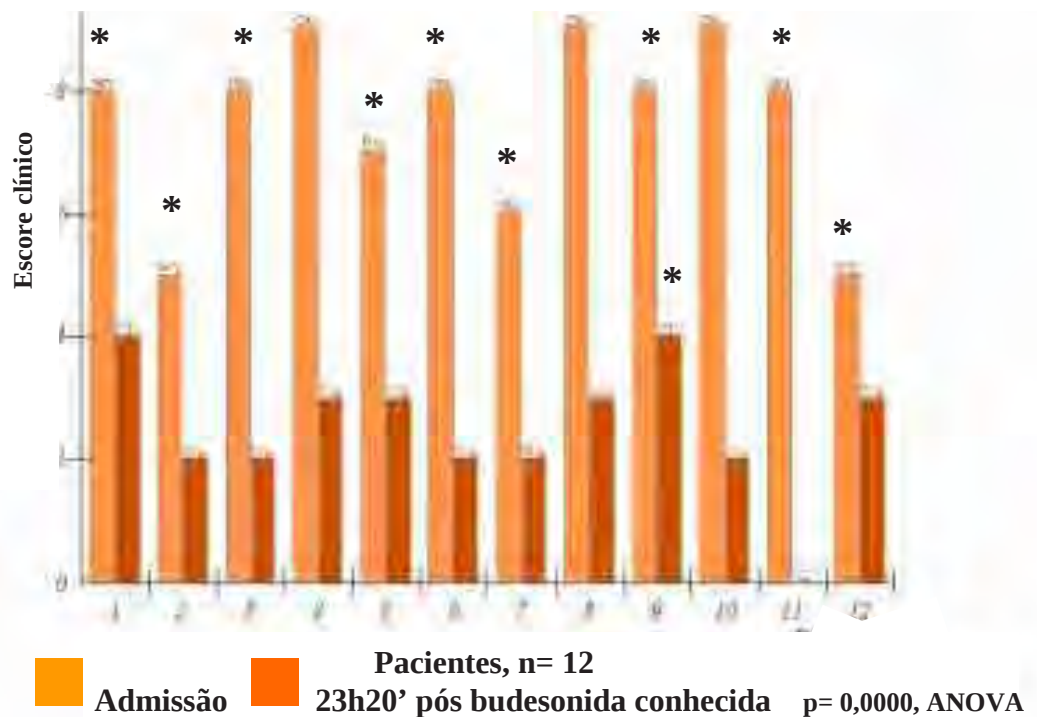


GRÁFICO 17- Escore clínico após 24 h de budesonida conhecida nos casos falha prednisona



Pacientes do subgrupo controle (C) que evoluíram com piora clínica, apresentaram resposta satisfatória sob BUD conhecida, a partir da primeira hora (p < 0,05, Mann Whitney) (Gráfico 18) e nas 24 h (Gráfico 19), respondendo de forma semelhante ao observado em situação de falha sob PRED.

GRÁFICO 18- Escore clínico após 20 minutos de budesonida conhecida nos casos falha controle

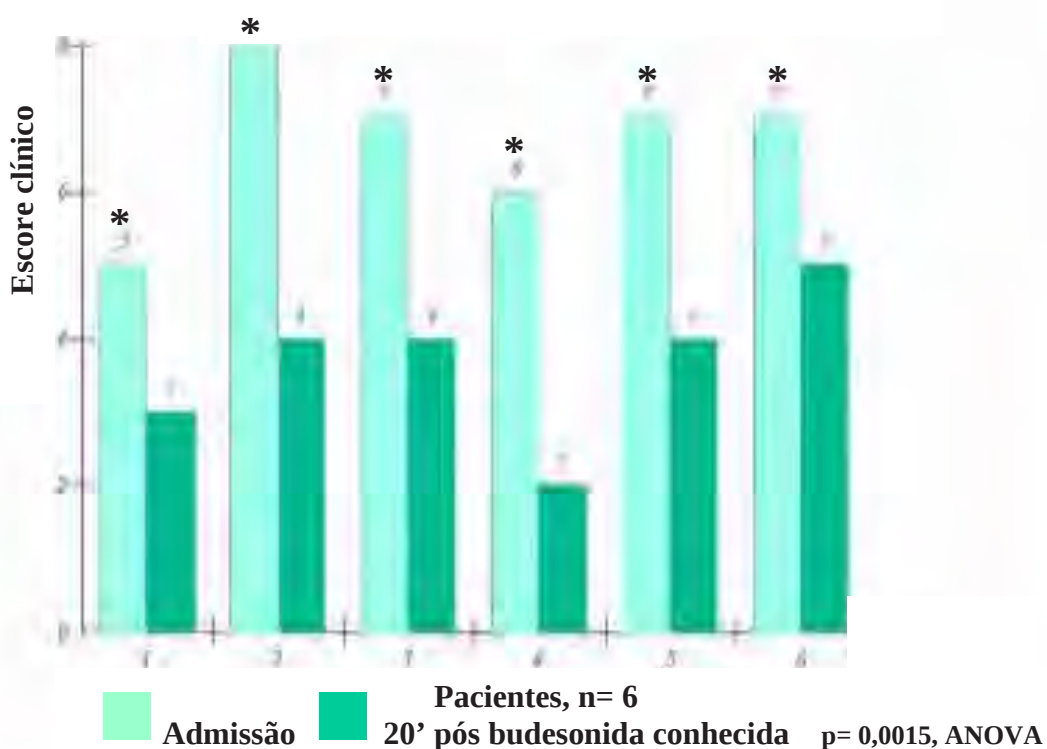
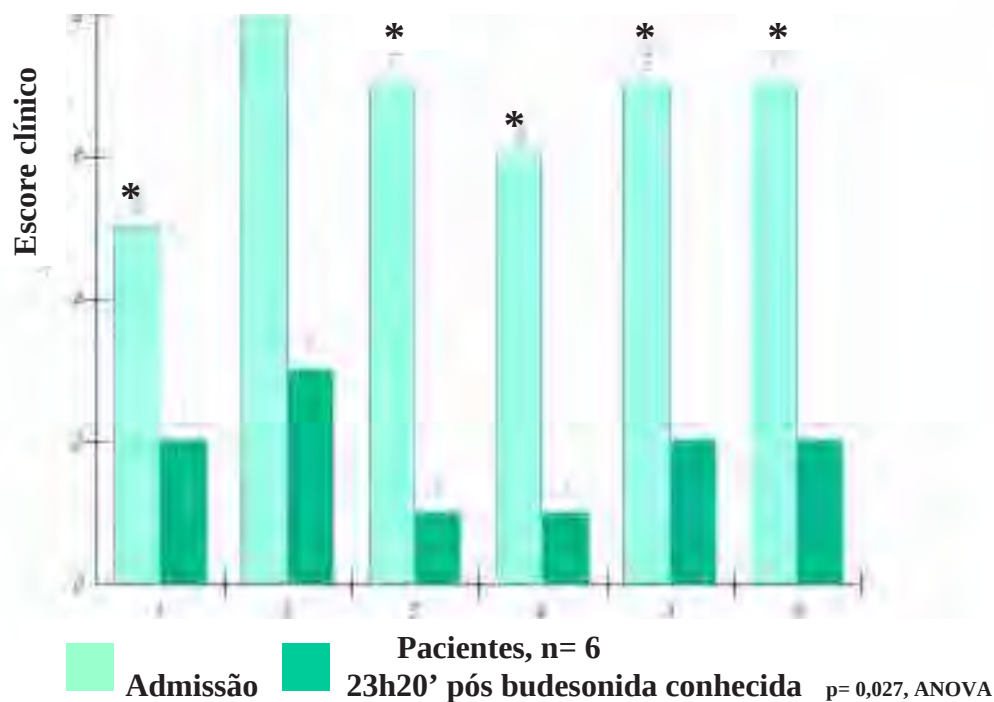
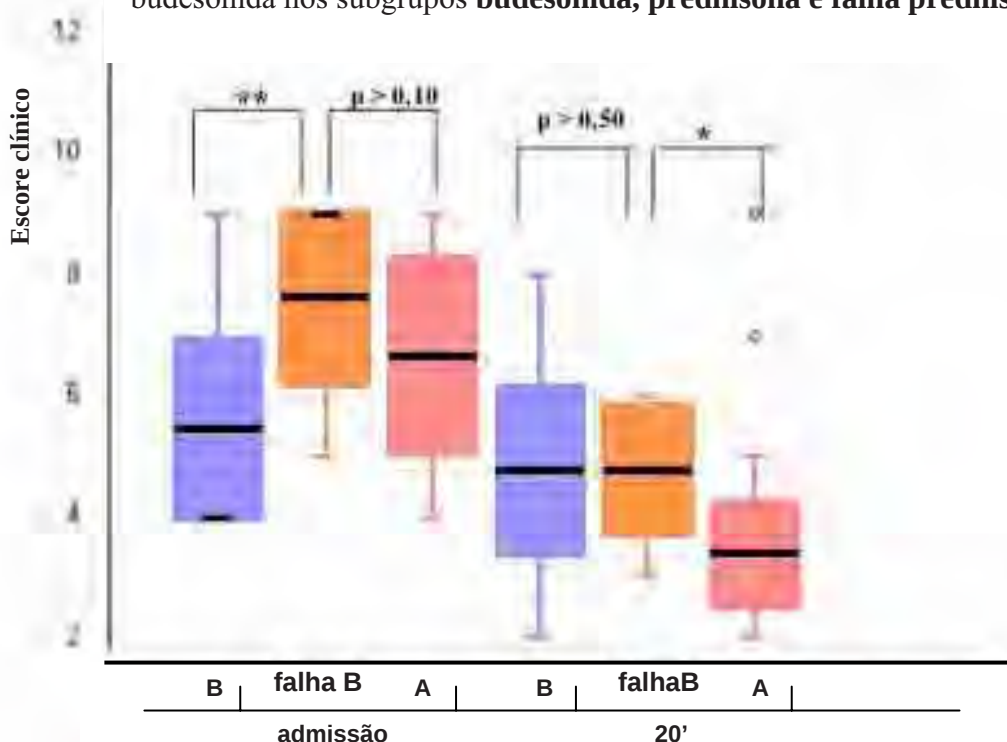


GRÁFICO 19- Escore clínico após 24h de budesonida conhecida nos casos falha controle



Na admissão foi notada maior pontuação de escore clínico nos pacientes que evoluíram para falha terapêutica do que em uso de PRED ($p=0,0005$, Mann Whitney), sendo oposto para o subgrupo BUD (BUD versus falha: $p=0,1067$, Mann Whitney). Após 20 minutos de BUD conhecida foi possível notar recuperação do escore nos casos falha, porém em níveis inferiores aos observados no subgrupo BUD (PRED versus falha, $p=0,8325$; BUD versus falha, $p=0,0120$, Mann Whitney). Somente a partir da 2ª h do tratamento, os valores do escore clínico entre subgrupo A e falha não tiveram diferença estatística ($p=0,169$, Mann Whitney). (Gráfico 20)

GRÁFICO 20- Escore clínico na admissão e vinte minutos após budesonida nos subgrupos budesonida, prednisona e falha prednisona



linha tempo de tratamento com corticóide * $p=0,01$, ** $p<0,001$, Mann Whitney

■ A: budesonida; ■ B: prednisona; ■ falha B: prednisona para budesonida conhecida

5.1.4- Variáveis Interferentes

A análise das variáveis interferentes a respeito da evolução para falha terapêutica, como idade, medidas antropométricas, tempo de crise, antibioticoterapia, manifestação por primeira crise, antecedentes pessoais de chiado perene, atopia familiar, ventilação mecânica e exposição ao tabaco, não mostraram diferença de significado estatístico ($p > 0,05$, qui-quadrado, teste exato de Fisher, Mann Whitney). O mesmo foi verificado quanto ao uso de antibiótico. No entanto, a variável tempo de evolução para falha terapêutica, teve valor estatístico ($p=0,0000$, Mann Whitney).

O melhor ponto de corte foi determinado pela curva de ROC. Notado que o tempo de tratamento, em relação à falha, acima de 430 minutos, mostrou ter altíssimas sensibilidade e especificidade para diagnosticar falha terapêutica (Gráfico 21).

Para representar a tendência de falha ao longo do tempo, conforme os subgrupos foi aplicado a análise de sobrevivência Log-Rank Test (Cox- Mantel) (Gráficos 22 a 24).

GRÁFICO 21- Sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da falha terapêutica

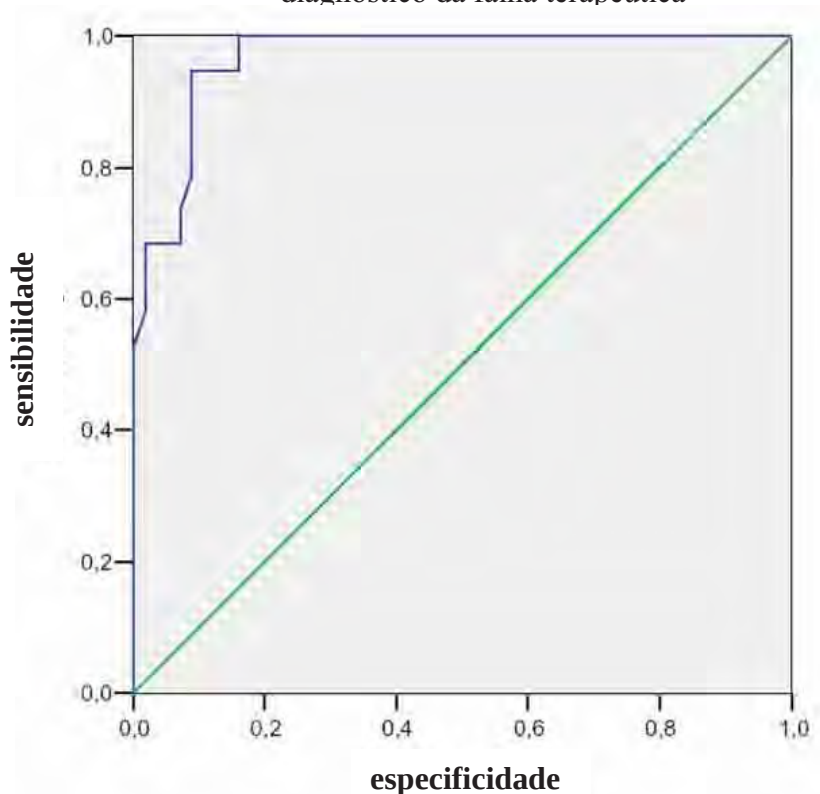


GRÁFICO 22- Probabilidade de ocorrência de falha terapêutica em uso de prednisona e budesonida em relação ao tempo

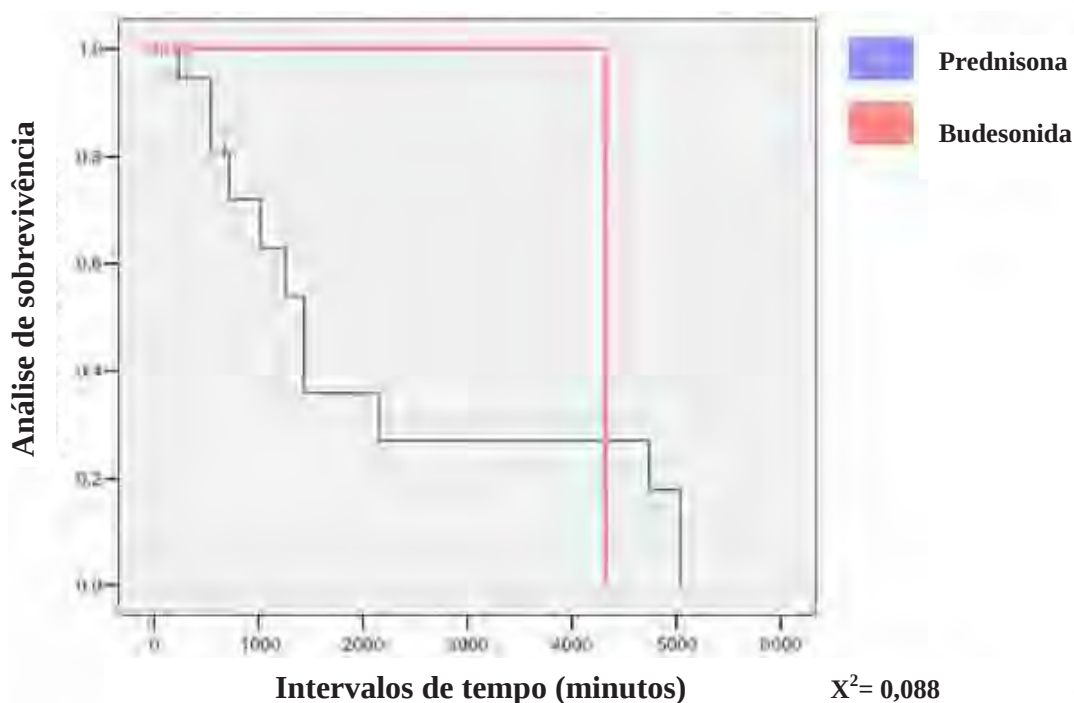


GRÁFICO 23- Probabilidade de ocorrência de falha terapêutica em uso de prednisona e controle em relação ao tempo

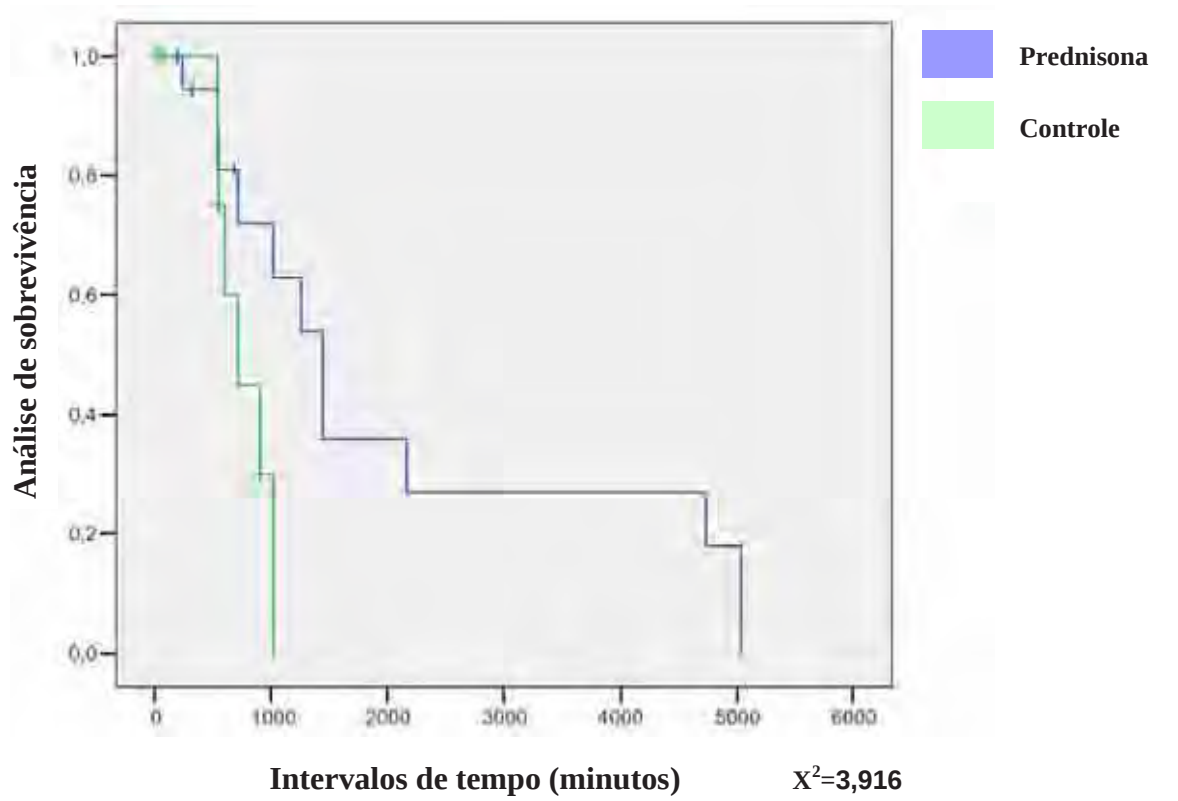
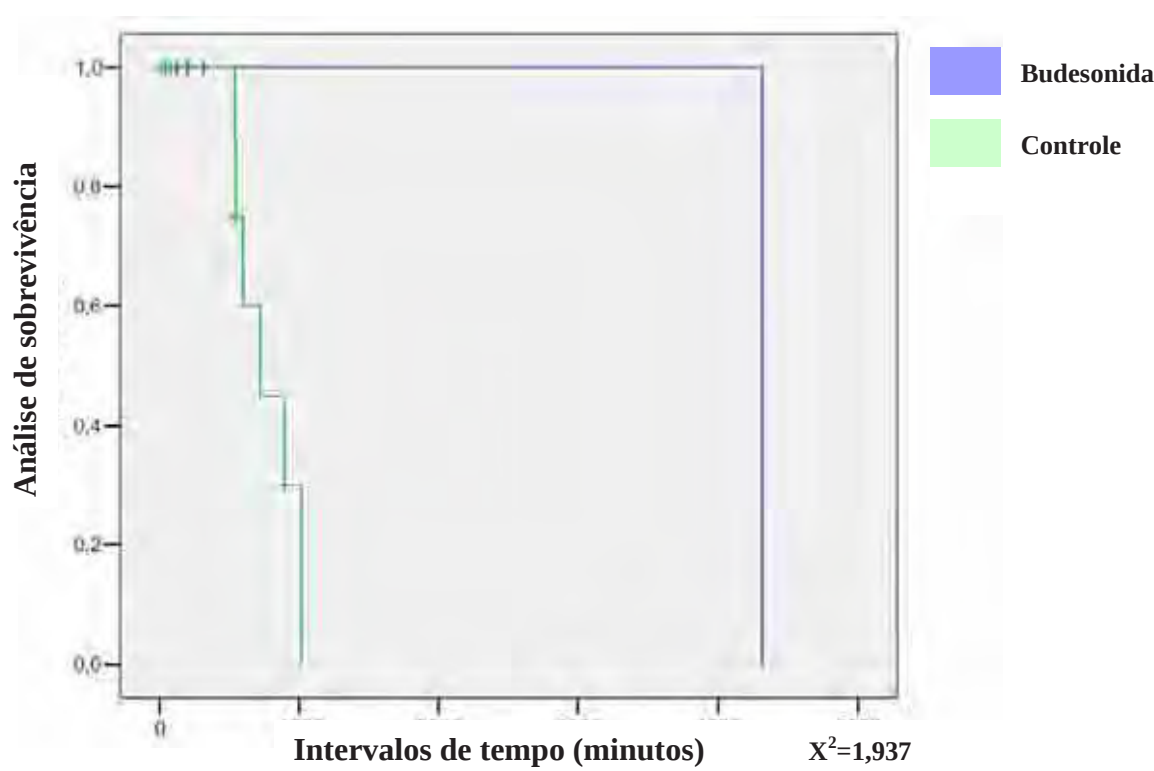
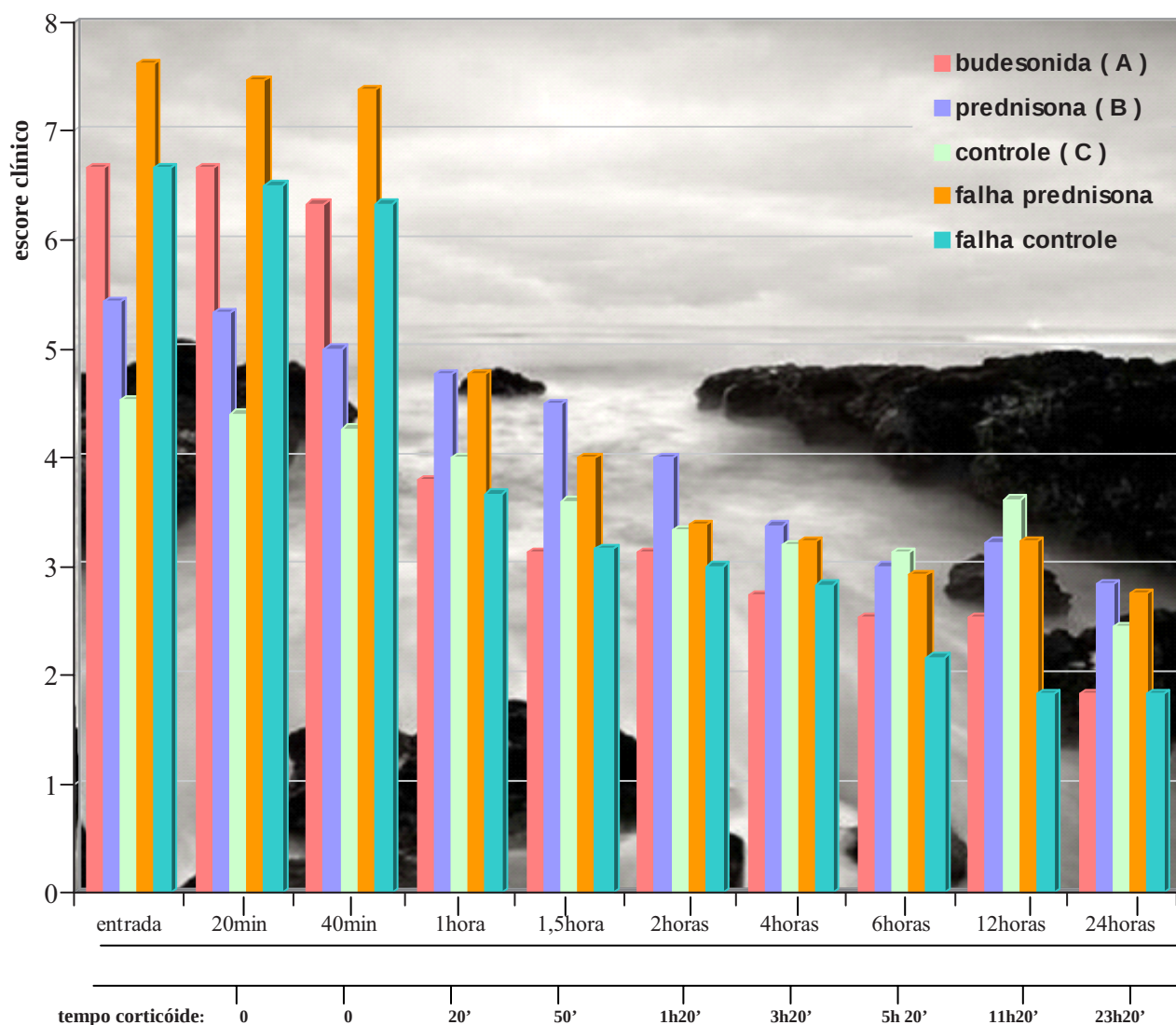


GRÁFICO 24- Probabilidade de ocorrência de falha terapêutica em uso de budesonida e controle em relação ao tempo



O gráfico 25 representa a recuperação do escore clínico em todos dos subgrupos durante as primeiras 24 h do tratamento.

GRÁFICO 25- Valores médios do escore clínico nas primeiras 24 h, conforme a corticoterapia entre os subgrupos

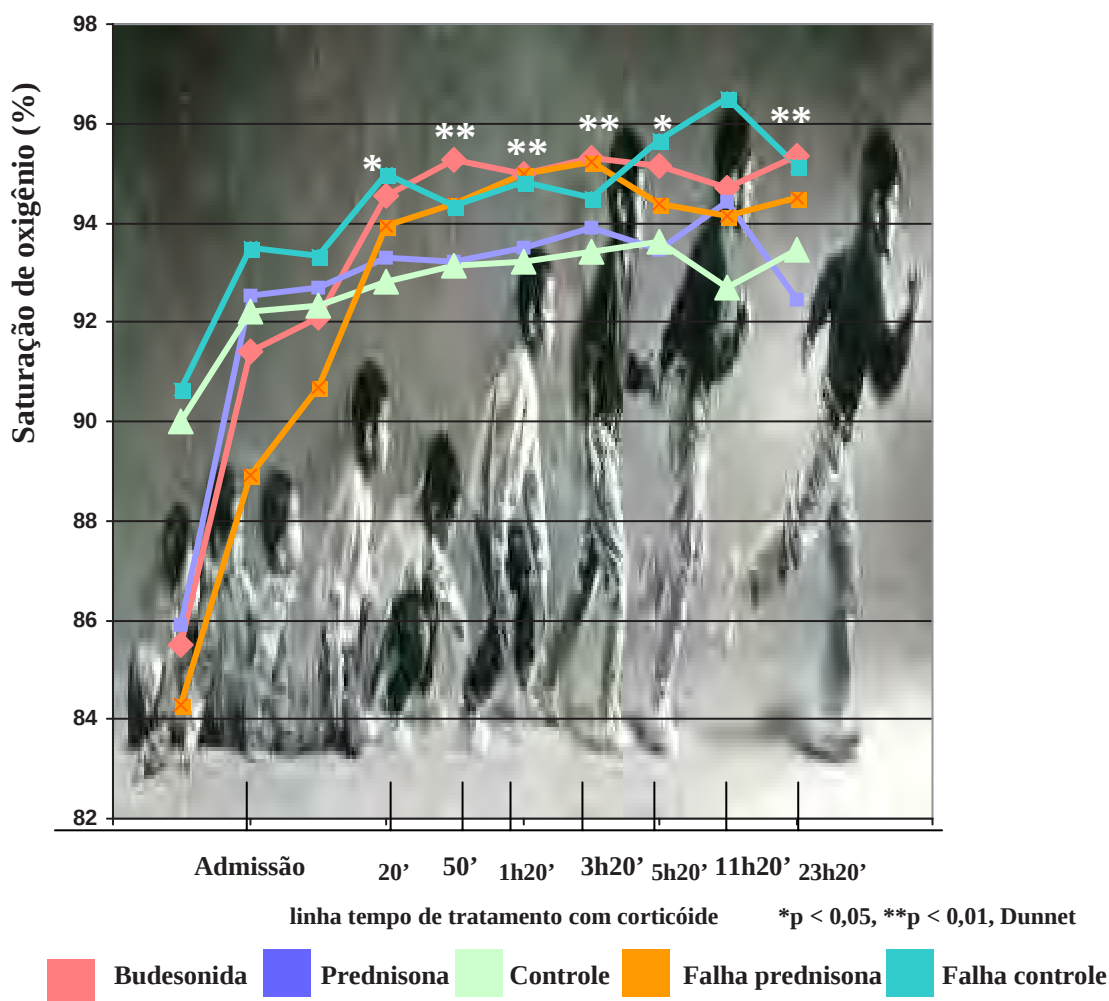


Considerando os resultados observados dentro das 24h a análise da diferença da média dos valores de escore clínico na admissão e após 24h, além do desvio padrão da diferença, o estudo mostrou um poder de teste de 95%, com nível alfa de 0,01.

A avaliação da saturação de oxigênio, medida por oximetria de pulso, mostrou recuperação significativa a partir de 20 minutos da administração de corticoterapia em uso de BUD ($p=0,0122$, Dunnet). Aos 50 minutos esta diferença entre os subgrupos favorecendo BUD, foi mais significativa ($p=0,0077$, Dunnet) até às

primeiras 6 horas do tratamento, quando então as diferenças entre os grupos PRED e BUD não foram mais significativas. Às 24h de tratamento, a saturometria voltou a apresentar expressiva diferença, com vantagem para o grupo BUD ($p = 0,0009$, Dunnet). A análise de variância entre os casos falha e subgrupo BUD não houve valor estatístico ($p > 0,05$). (Gráfico 26)

GRÁFICO 26- Valores médios de saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso entre os grupos nas primeiras 24h de tratamento



5.1.5- Avaliação nos dias subsequentes da internação

A comparação do escore clínico, entre os subgrupos e nos casos falha por ANOVA após as 24h de corticoterapia até à alta, está representada na tabela 6. A presença de $p < 0,05$ foi salientada com o símbolo(*), especificando-se o grupo.

Alteração significativa foi observada na manhã do primeiro dia de tratamento, onde ($p = 0,0042$, Dunnet). Comparando os valores de escore clínico neste

período teve-se que o uso de BUD proporcionou melhora clínica mais significativa do que o uso de placebo ($p= 0,0132$, Mann Whitney) (Gráfico 27).

TABELA 6- Análise do escore clínico entre os subgrupos após 24h de tratamento

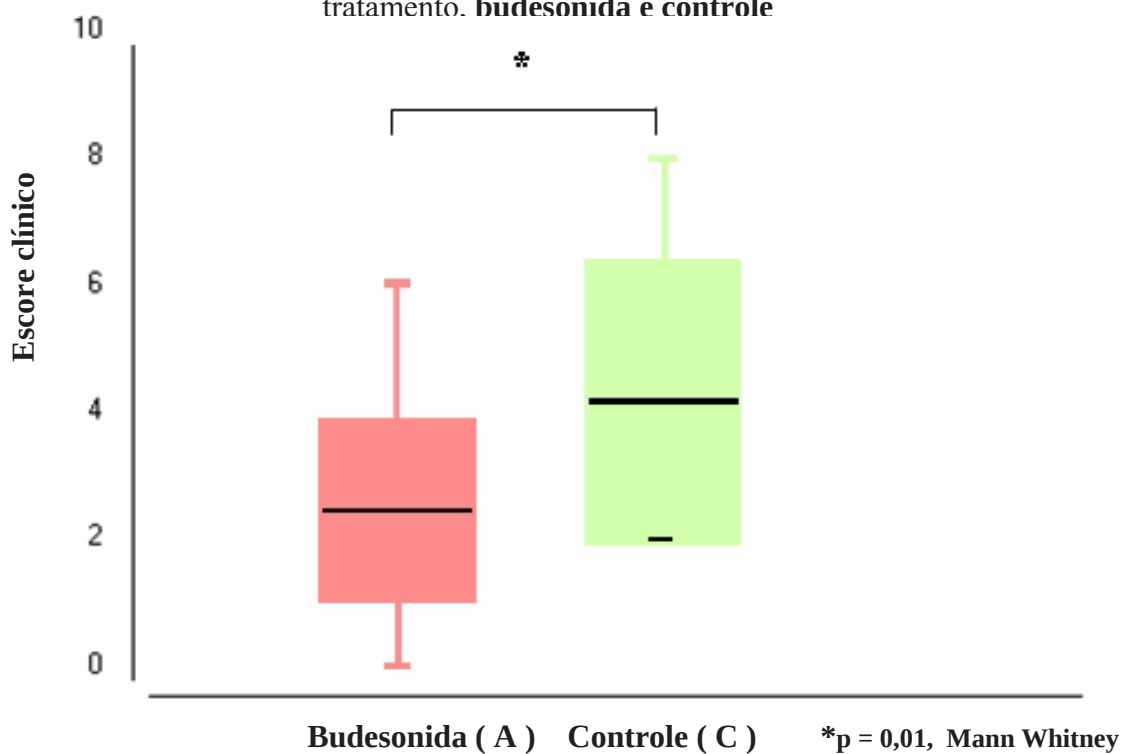
períodos	Subgrupos					p valor
	Escore	Budesonida (A)	Prednisona (B)	Controle (C)	Falha	
1° dia manhã	N	30	23	12	18	
	Média	2,43	2,65	4,16	2,61	
	Mediana	2	2	3	3	
	Desvio padrão	1,43	0,98	2,20	0,97	
	Mínimo máximo	0 6	1 5	2 8	1 4	
1° dia tarde	N	30	23	9	18	* 0, (A cedo e C cedo)
	Média	2,13	2,17	2,66	2,38	
	Mediana	2	2	3	2,5	
	Desvio padrão	1,0	0,98	0,70	0,84	
	Mínimo máximo	0 4	0 4	2 4	1 4	
1° dia noite	N	30	23	9	18	
	Média	2,16	2,56	2,33	2,50	
	Mediana	2	2	2	2	
	Desvio padrão	1,20	2,08	0,70	1,09	
	Mínimo máximo	0 4	0 9	1 3	1 5	
2° dia manhã	N	29	21	9	18	
	Média	1,68	2,42	2,55	2,27	
	Mediana	1	3	2	2,50	
	Desvio padrão	1,19	1,20	1,01	1,27	
	Mínimo máximo	0 4	0 5	1 4	0 4	
2° dia tarde	N	29	21	9	18	> 0, 004210
	Média	1,62	2,33	2,22	2,27	
	Mediana	1	2	2	2	
	Desvio padrão	1,23	1,82	0,66	1,44	
	Mínimo máximo	0 4	0 9	1 3	0 6	
2° dia noite	N	29	20	9	18	
	Média	1,58	2,50	2,11	2,11	
	Mediana	2	2	2	2	
	Desvio padrão	1,15	1,79	0,78	1,13	
	Mínimo máximo	0 4	0 8	1 3	0 4	
3° dia manhã	N	29	18	9	18	
	Média	1,41	1,55	1,11	1,83	
	Mediana	1	2	1	2	
	Desvio padrão	1,21	1,04	1,36	1,20	
	Mínimo máximo	0 3	0 3	0 4	0 4	
3° dia tarde	N	29	18	9	17	> 0,5
	Média	1,41	1,44	0,77	1,58	
	Mediana	1	1	0	2	
	Desvio padrão	1,21	0,98	1,09	1,32	
	Mínimo máximo	0 4	0 3	0 3	0 4	
3° dia noite	N	29	18	9	17	
	Média	1,31	1,55	1,11	1,58	
	Mediana	1	1,5	1	2	
	Desvio padrão	1,19	1,33	1,05	1,32	
	Mínimo máximo	0 4	0 6	0 3	0 4	
4° dia manhã	N	28	18	9	17	0,8506
	Média	1,25	1,61	1,44	1,41	
	Mediana	1	2	2	1	
	Desvio padrão	1,10	0,91	1,01	1,32	
	Mínimo máximo	0 3	0 3	0 3	0 4	

TABELA 6- Análise do escore clínico entre os subgrupos após 24h de tratamento

períodos	Subgrupos				p valor
	Escore	Budesonida (A)	Prednisona (B)	Controle (C)	
4° dia tarde	N	28	17	9	17
	Média	1,14	1,23	1,44	1,70
	Mediana	1	1	2	2
	Desvio padrão	1,20	1,03	1,23	1,26
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	4	3	3	4
4° dia noite	N	28	17	9	17
	Média	1,74	1,17	1,66	1,47
	Mediana	1	1	2	1
	Desvio padrão	1,14	0,95	1,11	1,23
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	3	3	3
5° dia manhã	N	25	16	9	17
	Média	1,32	0,75	1,55	1,05
	Mediana	1	1	2	1
	Desvio padrão	1,74	0,77	1,13	1,14
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	7	2	3	3
5° dia tarde	N	24	16	9	17
	Média	0,95	0,50	1,22	1,17
	Mediana	1	0	1	1
	Desvio padrão	1,23	0,63	1,29	1,13
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	2	3	3
5° dia noite	N	24	16	9	17
	Média	0,95	0,68	1,22	1,11
	Mediana	1	1	1	1
	Desvio padrão	1,04	0,60	0,97	1,16
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	2	3	3
6° dia manhã	N	22	16	9	17
	Média	0,77	0,5	0,77	1,23
	Mediana	0,5	0,5	0	1
	Desvio padrão	0,92	0,51	1,09	1,09
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	1	3	3
6° dia tarde	N	22	16	9	17
	Média	0,59	0,5	0,88	1,23
	Mediana	0	0	0	1
	Desvio padrão	0,85	0,63	1,26	1,09
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	2	3	3
6° dia noite	N	22	16	9	17
	Média	0,45	0,43	1,11	1,23
	Mediana	0	0	1	1
	Desvio padrão	0,85	0,51	1,16	1,14
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	1	3	3
7° dia manhã	N	19	13	5	14
	Média	0,47	0,46	0,44	1,14
	Mediana	0	0	0	1
	Desvio padrão	0,90	0,66	0,89	1,23
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	2	2	3
7° dia tarde	N	19	13	5	14
	Média	0,57	0,53	0,44	1,14
	Mediana	0	0	0	1
	Desvio padrão	1,01	0,87	0,54	1,23
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	3	1	3
7° dia noite	N	19	13	5	14
	Média	0,57	0,38	0,60	1,14
	Mediana	0	0	0	1
	Desvio padrão	0,96	0,62	0,54	1,23
	Mínimo	0	0	0	0
	máximo	3	2	1	3

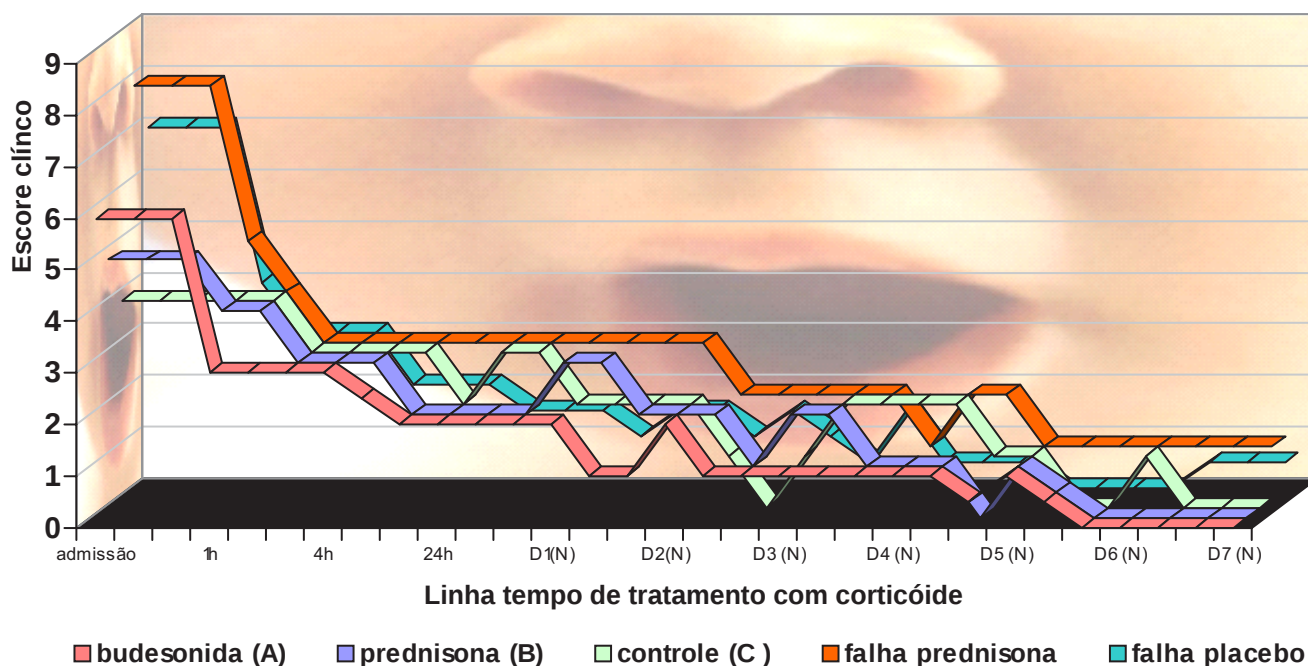
ns: sem significado estatístico; * p < 0,01

GRÁFICO 27- Escore clínico no **primeiro dia** de tratamento. **budesonida e controle**



A variação das pontuações do escore clínico entre os subgrupos de tratamento, BUD, PRED, Controle e casos de falha terapêutica foi apresentada no gráfico 28, mostrando a recuperação clínica em todos os grupos.

GRÁFICO 28- Escore clínico mediano do primeiro ao sétimo dia de tratamento



Períodos observados:

Primeiras 24h: admissão: 20', 50', 1h20', 3h20', 5h20', 11h20', 23h20'

1º ao 7º dias: manhã (M), tarde (T), noite (N)

Após 24h de tratamento, todos os grupos apresentaram recuperação clínica. Três pacientes de falha terapêutica, em uso de BUD conhecida foram excluídos do estudo por piora clínica, sendo que: em um caso houve a constatação posterior de se tratar de aspiração de corpo estranho; em outro foi observado concomitante piora infecciosa, constatada por avaliação clínica, radiológica e exames laboratoriais.

No caso do tratamento com BUD, dois pacientes foram eliminados. Destes um caso ocorreu por piora clínica real às 72 h do tratamento e, o outro foi perdido por interferência inadvertida na conduta médica, sem apresentar aumento do escore clínico ou alteração gasométrica.

O tempo médio de internação entre as diferentes terapêuticas não foi diferente, assim como a existência de reinternações, que quando presentes, ocorreram em período superior a 12 dias da alta médica ($p > 0,05$). As recidivas de sibilância tiveram maior frequência nos casos de falha terapêutica.(Tabela 7).

TABELA 7- Desfecho terapêutico entre os grupos

		subgrupo				valor p
		Budesonida (A) N= 28	Prednisona (B) N= 17	Controle (C) N= 9	Falha N= 17	
Exclusões	falha	*1	13	6	-	0,001
	Saída real	-	-	-	3	
	Saída iatrogênica	1	-	-	-	
Tempo internação (média $\pm$ desvio padrão)		7,32 $\pm$ 3,12	8,26 $\pm$ 2,68	8 $\pm$ 2,69	8,94 $\pm$ 2,58	0,680
8 a 30 dias de acompanhamento	número (%)					
	recidiva	2 (7%)	3 (17,6%)	0	* 6 (60%)	0,017
	reinternação	1(3,5%)	2 (11,7%)	1 (11,1%)	4 (40%)	> 0,05

saída real: interrupção terapêutica por piora clínica

saída iatrogênica: interrupção terapêutica por interferência, sem constituir de fato piora da sibilância

teste exato de Fisher

5.2 avaliação laboratorial

A dosagem de cortisol foi analisada em duplicata a partir de amostras de saliva obtidas de 74 pacientes, provenientes do grupo tratado e 25 crianças do grupo estresse.

A amostra do grupo estresse foi obtida por conveniência e ocorreu no mesmo local e período utilizado para o grupo tratado, e foi assim justificada: das 105 internações, envolvendo menores de 3 anos, foram excluídos 45 casos, em consideração aos critérios da metodologia referentes ao não uso prévio de CE e avaliação nutricional. Foram também excluídos 20 por jejum acima de 48 horas, 8 por vômitos no momento da coleta, 3 por não completarem a coleta nos períodos manhã e tarde e, finalmente 4 excluídos por falta de consentimento.

A casuística entre os subgrupos nos diferentes dias de coleta está descrita no quadro 4.

QUADRO 4- Características quanto à coleta salivar entre os grupos

Subgrupo	Número de amostras	Descrição do número amostral
A- Budesonida N= 30	29 crianças (18, sexo masculino) 249 amostras	1 caso não houve a coleta de saliva por interrupção do tratamento randomizado às 40h Das 29 crianças: 1 exclusão após 3º dia por falha terapêutica 6 casos no 10º dia, 11 no 15º dia não tiveram coleta por: não retorno ambulatorial (n= 8), monilíase oral (n= 4), vômitos (n= 2) e por opção pessoal (n= 3)
B- Prednisona N= 30	19 crianças (13, sexo masculino) 159 amostras	11 excluídas por falha terapêutica randomizada antes de 72h Das 19 crianças: 2 exclusões após 3º dia por falha terapêutica 4 casos do 15º dia, 3 do 10º dia e 1 do 7º dia de acompanhamento não tiveram dosagem por: material insuficiente (n=2), ausência de retorno ambulatorial (n= 2), vômitos (n=2), lesão oral com sangramento (n=2)
C- Controle N= 15	9 crianças (9, sexo masculino) 59 amostras	6 excluídas por falha terapêutica randomizada antes de 72h Das 9 crianças: 2 casos no 3º dia, 1 no 5º dia, 3 no 7º dia, 4 no 10º dia, 6 no 15º dia não tiveram coleta por: não retorno ambulatorial (n= 8), monilíase oral (n=2), vômitos (n= 3) e por opção pessoal (n= 3)
Falha N= 19	17 crianças (9, sexo masculino) 157 amostras	1 excluída por interrupção terapêutica antes 72h 1 excluída por piora da sibilância antes das 72h Das 17 crianças: 1 caso no 10º dia, 5 no 15º dia não tiveram coleta por: não retorno ambulatorial (n=2), material insuficiente (n=1) e por opção pessoal (n= 1), monilíase oral (=2)

As características descritivas dos pacientes, assim como a representação dos fatores inerentes a cada grupo estão nas tabelas 8 e 11.

TABELA 8- Análise descritiva, grupo tratado

		Budesonida (n= 29)	Prednisona (n= 19)	Falha (n= 17)	Controle (n=9)	Total (n=74)
Idade (dias) (mediana)		360	291	220	168	276
Sexo (M) (%)		18 (62.1%)	13 (68,4%)	7 (41,2%)	9 (100%)	47 (63,5%)
Peso (gramas) (média ± DP)		9803,6 ± 2929,8	8368,7 ± 2791,9	8584,4 ± 2309,3	8477,8 ± 2501,1	2739,1
Altura (centímetros) (média ± DP)		75,3 ± 11,3	70,8 ± 10,2	68 ± 8,6	67,5 ± 9,2	71,5 ± 10,5
Circunferência braço		14, 71 ± 1.88	14,5 ± 1.70	14.72 ± 1.50	14.16 ± 2.50	14.62 ± 1.75
Hora coleta cedo h (média ± DP)	3º dia	8,8 ± 0,8	9,1 ± 0,8	9,1 ± 0,8	8,9 ± 0,7	9,0 ± 0,8
	5º dia	9,0 ± 0,8	9,0 ± 0,7	8,8 ± 0,8	8,6 ± 1,0	8,9 ± 0,8
	7º dia	8,8 ± 0,8	9,1 ± 0,8	8,6 ± 0,9	8,8 ± 0,9	8,8 ± 0,8
	10º dia	8,9 ± 0,8	8,5 ± 0,7	8,9 ± 0,8	8,7 ± 1,4	8,8 ± 0,8
	15º dia	8,6 ± 0,9	9,1 ± 0,8	8,8 ± 0,8	8,3 ± 0,7	8,8 ± 0,8
Hora coleta tarde h (média ± DP)	3º dia	18,3 ± 0,8	18,4 ± 0,6	18,8 ± 0,3	18,6 ± 0,6	18,5 ± 0,7
	5º dia	18,2 ± 0,9	18,2 ± 0,6	18,8 ± 0,4	18,7 ± 0,6	18,4 ± 0,7
	7º dia	17,6 ± 1,9	18,3 ± 0,6	18,6 ± 0,6	17,6 ± 1,0	18,0 ± 0,4
	10º dia	17,6 ± 0,9	17,3 ± 0,7	17,4 ± 2,5	18,0 ± 0,5	17,5 ± 0,4
	15º dia	17,5 ± 1,0	17,6 ± 0,9	17,8 ± 1,2	17,3 ± 1,3	17,6 ± 1,0
Intervalo dieta cedo min (média ± DP)	3º dia	133,1 ± 131,5	121,3 ± 53,7	93,8 ± 49,9	114,4 ± 53,2	118,8 ± 92,3
	5º dia	123,6 ± 83,7	125,0 ± 82,3	86,2 ± 47,1	108,3 ± 63,6	113,0 ± 74,0
	7º dia	134,5 ± 106,2	128,1 ± 62,7	130,0 ± 68,1	100,0 ± 26,3	128,7 ± 82,3
	10º dia	120,0 ± 62,1	183,6 ± 164,0	100,6 ± 31,8	117,5 ± 53,2	130,2 ± 96,4
	15º dia	240,3 ± 213,1	230,8 ± 231,5	117,3 ± 96,0	100,0 ± 37,8	197,2 ± 84,3
Intervalo dieta tarde min (média ± DP)	3º dia	122,6 ± 98,8	110,5 ± 56,1	86,8 ± 48,4	88,3 ± 44,9	107,9 ± 75,0
	5º dia	115,2 ± 57,4	140,9 ± 78,6	101,5 ± 50,5	128,1 ± 43,1	119,6 ± 60,9
	7º dia	97,5 ± 58,8	110,6 ± 53,9	164,4 ± 172,4	120,7 ± 24,6	119,7 ± 99,7
	10º dia	107,5 ± 44,1	144,7 ± 152,2	117,1 ± 55,7	129,0 ± 17,5	121,6 ± 86,4
	15º dia	116,9 ± 79,8	126,2 ± 61,7	108,3 ± 48,6	110,0 ± 45,8	116,9 ± 64,4
Intervalo coleta e sono dia min(média ± DP)	3º dia	111,0 ± 75,1	98,2 ± 73,1	90,6 ± 59,9	99,4 ± 82,1	101,6 ± 71,1
	5º dia	100,9 ± 67,7	112,7 ± 85,3	90,6 ± 69,8	89,4 ± 67,9	99,8 ± 71,8
	7º dia	113,8 ± 70,4	110,6 ± 63,8	103,8 ± 79,7	103,3 ± 73,4	109,6 ± 70,2
	10º dia	129,09 ± 117,82	102,14 ± 58,33	113,75 ± 50,84	101,25 ± 103,47	115,98 ± 86,7
	15º dia	117,9 ± 135,7	55,0 ± 41,1	87,7 ± 34,7	90,0 ± 30,0	89,9 ± 91,2
Intervalo coleta e sono tarde min (média ± DP)	3º dia	151,4 ± 133,2	142,4 ± 113,1	83,2 ± 83,8	93,3 ± 53,9	127,8 ± 114,4
	5º dia	153,0 ± 160,0	96,8 ± 96,7	148,2 ± 73,1	63,8 ± 76,0	128,0 ± 122,8
	7º dia	153,9 ± 153,9	138,4 ± 141,4	126,5 ± 90,8	96,4 ± 58,7	137,5 ± 128,9
	10º dia	119,77 ± 80,11	131,67 ± 147,28	131,88 ± 58,79	138 ± 78,23	127,76 ± 95,2
	15º dia	173,9 ± 147,0	151,5 ± 115,1	148,3 ± 51,5	190,0 ± 121,2	162,0 ± 114,8

DP: Desvio padrão; p > 0,05 Kruskal Wallis, qui-quadrado

TABELA 9 – Características descritivas quanto aos fatores estressores no grupo tratado

			grupo							
			Budesonida		Predinisona		Falha		Controle	
			N	%	N	%	N	%	N	%
procedimentos	3º dia	nenhum	2	6,9%	2	10,5%	3	17,6%		
		Mínimo	27	93,1%	16	84,2%	14	82,4%	8	100,0%
		Médio			1	5,3%				
	5º dia	nenhum	15	53,6%	8	47,1%	11	64,7%	7	77,8%
		Mínimo	13	46,4%	9	52,9%	6	35,3%	1	11,1%
		Médio							1	11,1%
	7º dia	nenhum	19	67,9%	10	62,5%	11	64,7%	6	85,7%
		Mínimo	9	32,1%	6	37,5%	6	35,3%	1	14,3%
	10º dia	nenhum	16	88,9%	10	83,3%	11	91,7%	3	100,0%
		Mínimo	2	11,1%	2	16,7%	1	8,3%		
	15º dia	nenhum	16	88,9%	10	83,3%	11	91,7%	3	100,0%
		Mínimo	2	11,1%	2	16,7%	1	8,3%		
Interrupções do sono noturno	3º dia	nenhum	1	3,5%						
		1 a 2	24	82,8%	16	84,2%	16	94,1%	7	87,5%
		3 ou mais	4	13,8%	3	15,8%	1	5,9%	1	12,5%
	5º dia	nenhum	4	14,3%						
		1 a 2	23	82,1%	16	84,2%	17	100%	9	100%
		3 ou mais	1	3,5%	3	15,8%				
	7º dia	nenhum	5	17,86%	1	6,25%	1	5,9%		
		1 a 2	23	82,1%	15	93,7%	15	88,2%	7	100%
		3 ou mais					1	5,9%		
	10º dia	nenhum	12	54,5%	9	60%	6	37,5%		
		1 a 2	10	45,4%	6	40%	10	62,5%	3	100%
		3 ou mais					2	12,0%		
	15º dia	nenhum	14	77,8%	11	84,6%	11	91,6%		
		1 a 2	4	22,2%	2	15,4%	1	8,4%	1	100%
		3 ou mais								
Número de punções venosas	3º dia	nenhum	1	3,5%	1	5,2%	4	23,5%		
		Até 5	22	75,8%	13	68,4%	11	64,7%	3	37,5%
		Acima de 5	6	20,7%	5	26,4%	1	5,8%	5	62,5%
	5º dia	nenhum	18	64,3%	12	70,6%	13	76,5%		
		Até 5	8	28,5%	5	29,4%	4	23,5%	1	100%
		Acima de 5	2	17,2%						
	7º dia	nenhum	22	78,6%	10	62,5%	13	76,5%		
		Até 5	5	17,9%	6	37,5%	4	23,5%	2	100%
		Acima de 5	1	3,5%						
	10º dia	nenhum	18	81,8%	13	86,7%	14	87,5%		
		Até 5	4	18,2%	2	13,3%	1	6,2%	1	50%
		Acima de 5					1	6,2%	1	50%
	15º dia	nenhum					2	100%		
		Até 5	1	100%	2	100%				
		Acima de 5							1	100%

TABELA 10- Análise descritiva em relação ao grupo estresse

N		25
Idade (dias) (mediana)		382
Sexo (M) (%)		16 (64%)
Peso (gramas) (média ± DP)		9015,4 ± 3337,49
Altura (centímetros) (média ± DP)		76,16 ± 17,19
Circunferência braço (centímetros) (média ± DP)		13,76 ± 1,71
Horário coleta cedo (h) (média ± DP)		9,027 ± 0,9033
Horário coleta tarde (h) (média ± DP)		17,27 ± 1,2314
Intervalo de coleta cedo e dieta (min) (média ± DP)		114,37 ± 54,8950
Intervalo de coleta tarde e dieta (min) (média ± DP)		113,4 ± 55,2592
Intervalo de coleta e sono cedo (min) (média ± DP)		98,4 ± 67,4030
Intervalo de coleta e sono tarde (min) (média ± DP)		118,2 ± 137,4385
Número de refeições diárias (média ± DP)	Abaixo de 6: número (%)	1 (4%)
	Até 6: número (%)	16 (64%)
	Acima de 6: número (%)	8 (32%)
	Nenhum: número (%)	0
Procedimentos	Mínimo: número (%)	15 (62,5%)
	Médio: número (%)	5 (20,8%)
	Intenso: número (%)	4 (16,6%)
	Nenhum: número (%)	2 (8%)
Punções venosas diárias	Até cinco vezes: número (%)	15 (68%)
	Acima de cinco vezes: número (%)	8 (32%)
	Nenhum: número (%)	12 (48%)
Interrupções do sono noturno (média ± DP)	Uma a duas vezes: número (%)	1 (4%)
	Três ou mais: número (%)	12 (48%)

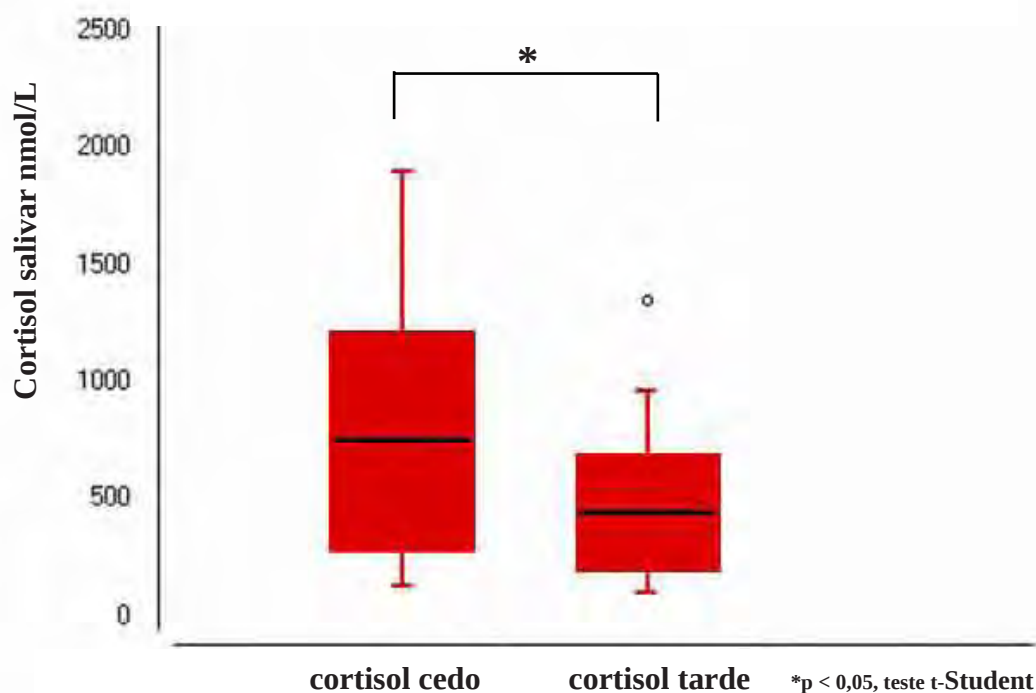
TABELA 11 – Características descritivas quanto aos fatores estressores no grupo estresse

Procedimentos	Nenhum: número (%)	0
	Mínimo: número (%)	15 (62,5%)
	Médio: número (%)	5 (20,8%)
	Intenso: número (%)	4 (16,6%)
Punções venosas diárias	Nenhum: número (%)	2 (8%)
	Até cinco vezes: número (%)	15 (68%)
	Acima de cinco vezes: número (%)	8 (32%)
Interrupções do sono noturno (média ± DP)	Nenhum: número (%)	12 (48%)
	Uma a duas vezes: número (%)	1 (4%)
	Três ou mais: : número (%)	12 (48%)

5.2.1- análise estatística: grupo estresse

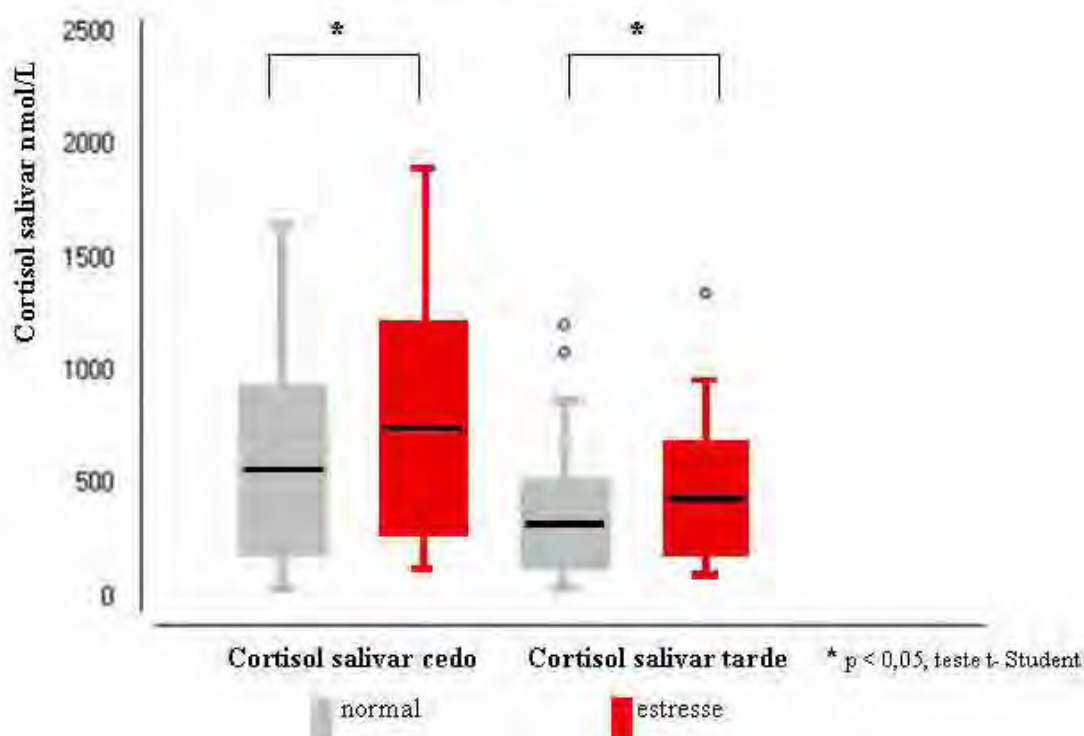
5.2.1a) Comparação entre as medidas de cortisol cedo e tarde para o grupo com estresse

Os valores médios de cortisol cedo foram $745,7 \pm 467,9$ nmo/L e tarde foram $475,1 \pm 367,1$ nos pacientes do grupo estresse. A comparação das medidas entre os períodos evidenciou que a medida matutina era, em média, maior que a vespertina ($p = 0,026$, teste t-Student para amostras emparelhadas) (Gráfico 29).

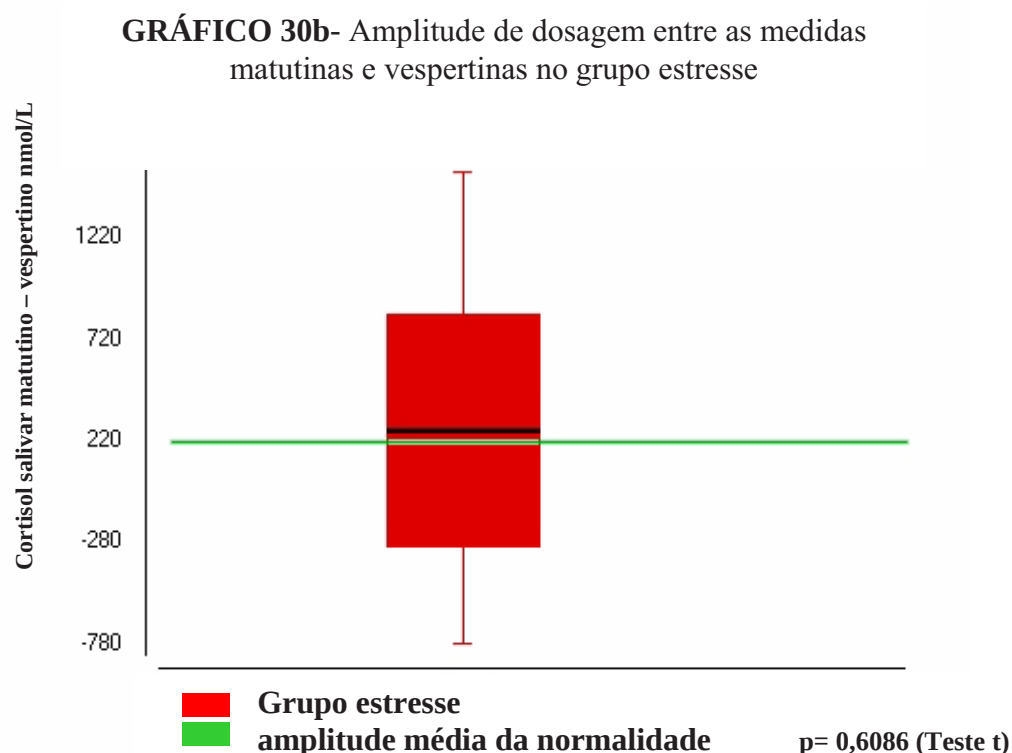
GRÁFICO 29- Cortisol matutino e vespertino no **grupo estresse**

5.2.1_b) Comparação das medidas de cortisol entre o grupo estresse e valores de normalidade

As dosagens de cortisol matutino e vespertino do grupo estresse foram comparadas com os valores de 91 crianças normais de um estudo anterior (Silva et al, 2007). Observada diferença nos dois períodos (cedo: $p=0,033$; tarde: $p=0,020$, teste t-Student), favorecendo a predominância das medidas de dosagem do grupo estresse.

GRÁFICO 30- Cortisol salivar matutino e vespertino do grupo **estresse** em relação aos **valores de normalidade**

A amplitude, ou seja a diferença entre a medida matutina e vespertina foi apresentada no Gráfico 30b. A comparação destes valores com a amplitude média observada em situação de normalidade, não foi observada diferença ($p= 0,6086$, Teste-t).



5.2.2- análise estatística: grupo tratado

5.2.2a) Comparações dos valores matutinos e vespertino de cortisol entre os Subgrupos

As medidas de cortisol cedo e tarde foram comparadas entre os 4 grupos, PRED, BUD, Controle e Falha, para verificar a presença de interação entre os mesmos em todos os dias de coleta.

3º dia (Tabela 12)

TABELA 12- Comparação dos valores de cortisol salivar no terceiro dia de tratamento

		grupo			
		Budesonida	Prednisona	Falha	Controle
CORT cedo - 3° dia	N	29	19	17	8
	Média	563,1	2403,1	924,5	742,1
	Mediana	445,1	1482,7	488,4	633,0
	Desvio padrão	365,0	3187,2	1056,7	518,4
	Mínimo	66,5	66,5	97,1	254,6
	Máximo	1526,0	11907,5	4248,6	1725,4
CORT tarde - 3° dia	N	29	19	17	6
	Média	369,1	648,1	342,9	387,9
	Mediana	216,5	260,1	169,4	214,7
	Desvio padrão	373,3	1239,7	375,9	403,7
	Mínimo	66,5	66,5	66,5	66,5
	Máximo	1563,6	5491,3	1320,8	1138,7

Efeito de interação: p-valor = 0,043

Efeito de grupo: p-valor = 0,002 (verifica se há diferença entre os grupos, independente do período)

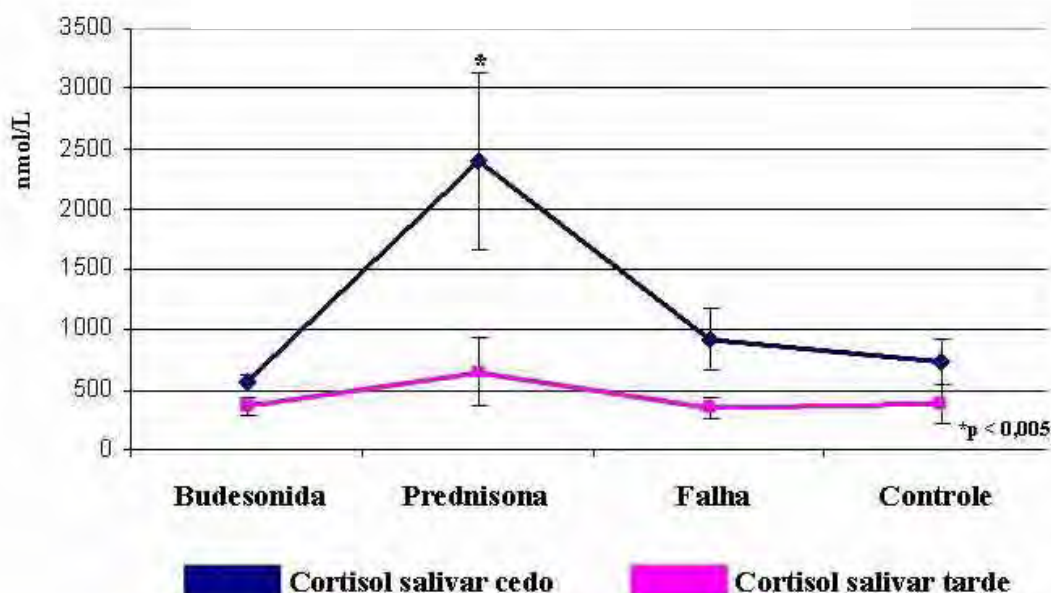
Efeito de período: p-valor= 0,005 (verifica se há diferença entre períodos avaliados [cedo e tarde], independente do grupo)

Como houve interação, foram realizadas comparações múltiplas (duas a duas), de início entre os períodos e fixando os grupos, após entre os grupos com fixação no período, cedo e tarde separadamente. Notada a diferença entre os períodos cedo e tarde apenas para o grupo PRED (Tabela 13). Na comparação dos grupos para as dosagens matutinas, pode-se verificar que houve diferença entre o grupo PRED e os demais grupos. (Gráfico 31) O mesmo não foi verificado para tarde.

TABELA 13- Comparações múltiplas - 3° dia

fixo	comparação	p-valor
budesonida	cedo x tarde	0.5797
prednisona	cedo x tarde	<.0001*
falha	cedo x tarde	0.2049
controle	cedo x tarde	0.6230
cedo -	Budesonida x prednisona	<.0001*
cedo -	Budesonida x falha	0.3757
cedo -	Budesonida x controle	0.7369
cedo -	Prednisona x falha	0.0011*
cedo -	Prednisona x controle	0.0036*
cedo -	Falha x controle	0.7497

*p < 0,005, comparações múltiplas

GRÁFICO 31- Terceiro dia de tratamento

5º dia (Tabela 14)

5º dia

TABELA 14- Comparação dos valores de cortisol salivar no quinto dia de tratamento

		grupo			
		Budesonida	Prednisona	Falha	Controle
CORT cedo - 5º dia	N	28	17	17	9
	Média	442,3	1895,2	529,1	419,1
	Mediana	367,1	1017,3	442,2	433,5
	Desvio padrão	325,6	3356,9	363,1	274,7
	Mínimo	99,7	92,5	66,5	66,5
	Máximo	1531,8	14450,9	1260,1	1031,8
CORT tarde - 5º dia	N	28	17	17	8
	Média	283,1	212,2	276,8	213,6
	Mediana	256,7	146,8	276,3	100,1
	Desvio padrão	273,1	159,7	195,7	221,5
	Mínimo	66,5	69,4	66,5	66,5
	Máximo	1424,9	575,1	852,6	708,1

Efeito de interação: p-valor = 0,021

Efeito de grupo: p-valor = 0,039 (verifica se há diferença entre os grupos, independente do período)

Efeito de período: p-valor= 0,010 (verifica se há diferença entre períodos avaliados [cedo e tarde], independente do grupo)

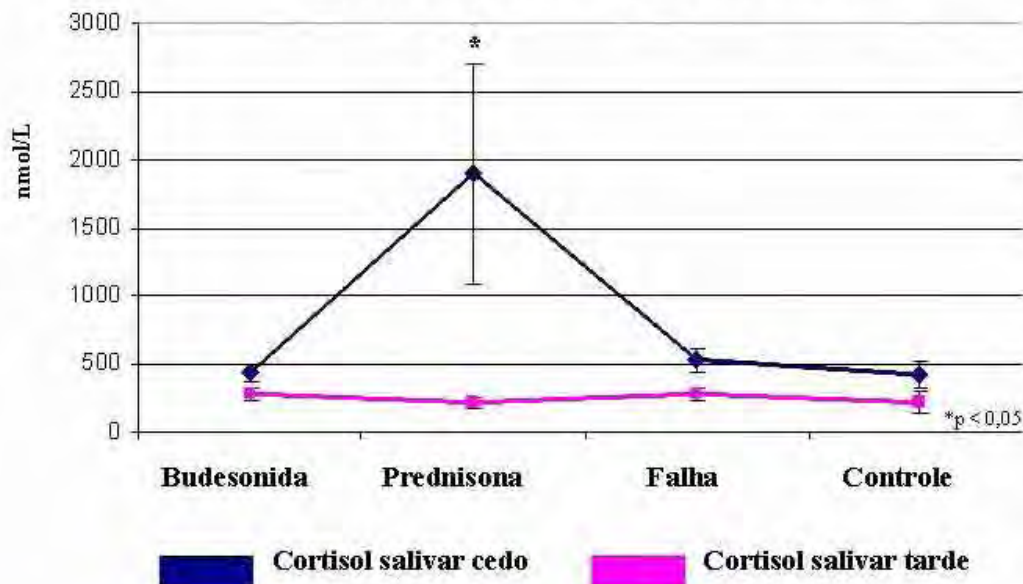
Como houve efeito de interação foram realizadas as comparações múltiplas da mesma forma que a anterior. Observada diferença entre cedo e tarde no grupo PRED. Para a comparação dos grupos nas medições realizadas cedo, pode-se verificar que houve diferença entre o PRED e os demais grupos. (Tabela 15) (Gráfico 32). O mesmo não foi verificado para tarde.

TABELA 15- Comparações múltiplas – 5º dia

fixo	comparação	p-valor
budesonida	cedo x tarde	0.6184
prednisona	cedo x tarde	<.0001*
falha	cedo x tarde	0.5386
controle	cedo x tarde	0.7235
cedo -	budesonida x prednisona	0.0001*
cedo -	budesonida x falha	0.8134
cedo -	budesonida x controle	0.9596
cedo -	prednisona x falha	0.0011*
cedo -	prednisona x controle	0.0032*
cedo -	falha x controle	0.8234

*p < 0,005, comparações múltiplas

GRÁFICO 32- Avaliação no quinto dia de tratamento



7º dia (Tabela 16)

TABELA 16- Comparação dos valores de cortisol salivar no sétimo dia de tratamento

		grupo			
		Budesonida	Prednisona	Falha	Controle
CORT cedo - 7º dia	n	28	16	17	6
	Média	509,3	853,4	571,8	426,8
	Mediana	351,2	745,7	343,9	339,6
	Desvio padrão	424,4	680,9	526,0	367,8
	Mínimo	79,8	66,5	135,3	83,0
	Máximo	1979,8	2580,9	2156,1	1147,4
CORT tarde - 7º dia	n	28	16	17	7
	Média	224,7	377,0	281,3	204,7
	Mediana	225,7	270,2	263,9	224,3
	Desvio padrão	120,0	488,3	147,1	90,1
	Mínimo	66,5	66,5	101,5	79,5
	Máximo	526,0	2043,4	618,5	317,9

Efeito de interação: p-valor = 0,684

Efeito de grupo: p-valor = 0,035 (verifica se há diferença entre os grupos, independente do período)

Efeito de período: p-valor<0,001 (verifica se há diferença entre períodos avaliados [cedo e tarde], independente do grupo)

Na comparação não houve efeito de interação, mas ocorreu o efeito de grupo e de período. Observando os valores descritivos na tabela acima e o resultado apresentado, notou-se para todos os grupos, o valor cedo foi maior do que o valor apresentado à tarde.

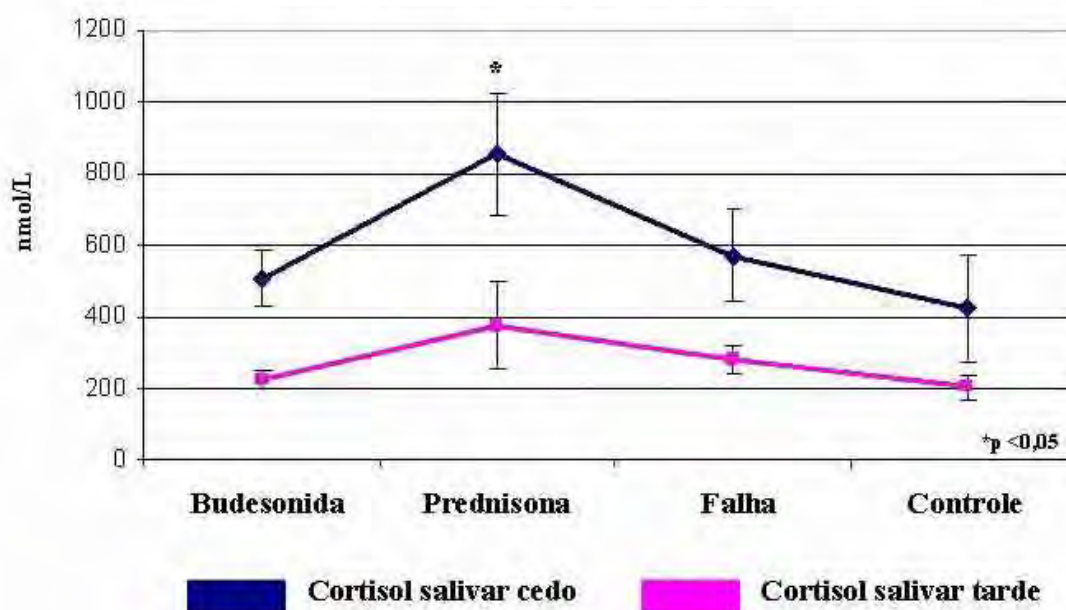
Para a identificação dos grupos que se diferenciavam entre si, foram realizadas comparações múltiplas. Notada diferença apenas entre os grupos PRED e Controle, com a predominância dos valores de PRED, independente do período (Tabela 17) (Gráfico 33)

TABELA 17- Comparação entre os períodos fixando os grupos – 7º dia

Comparação	p-valor
budesonida x prednisona	0.0068
budesonida x falha	0.5022
budesonida x controle	0.7068
prednisona x falha	0.0620
prednisona x controle	0.0291*
falha x controle	0.4226

* p < 0,05, comparações múltiplas

GRÁFICO 33- Avaliação Sétimo dia de tratamento



10º dia (Tabela 18)

10º dia

TABELA 18- Comparação dos valores de cortisol salivar no décimo dia de tratamento

		grupo			
		Budesonida	Prednisona	Falha	Controle
CORT cedo - 10º dia	n	22	14	16	4
	Média	425,4	686,9	544,1	820,1
	Mediana	381,5	592,5	437,9	680,6
	Desvio padrão	304,0	479,6	486,6	586,7
	Mínimo	127,5	66,5	84,1	312,1
	Máximo	1647,4	1332,4	2031,8	1606,9
CORT tarde - 10º dia	n	22	15	16	5
	Média	169,8	337,9	241,6	382,7
	Mediana	100,9	210,7	173,6	206,9
	Desvio padrão	139,5	538,7	155,8	450,0
	Mínimo	66,5	66,5	66,5	94,2
	Máximo	578,0	2228,3	526,0	1173,4

Efeito de interação: p-valor = 0,906

Efeito de grupo: p-valor = 0,045 (verifica se há diferença entre os grupos, independente do período)

Efeito de período: p-valor= 0,001 (verifica se há diferença entre períodos avaliados [cedo e tarde], independente do grupo)

Para este período não foi verificada a presença de interação. Porém, ocorreram os efeitos de período e de grupo. Observando os valores descritivos apresentados na tabela, teve-se que para todos os grupos o valor apresentado cedo foi maior do que à tarde.

As comparações múltiplas constataram diferença entre grupo BUD, grupo PRED e Controle, indicando que BUD tinha valores menores que os dois grupos, independente do período (Tabela 19).

TABELA 19- Comparação entre os períodos fixando os grupos – 10º dia

<i>comparação</i>	<i>p-valor</i>
budesonida x prednisona	0.0184*
budesonida x falha	0.2753
budesonida x controle	0.0324*
prednisona x falha	0.2179
prednisona x controle	0.5646
falha x controle	0.1567

*p < 0,05, comparações múltiplas

Comparando a dosagem vespertina de cortisol no subgrupo BUD entre os diferentes dias de tratamento foi possível observar uma queda significativa de cortisol no dia 10 de acompanhamento (= 0,0000, Mann Whitney). Porém esta queda não persistiu no dia 15 (p= 0,1220). (Gráfico 34 e 35)

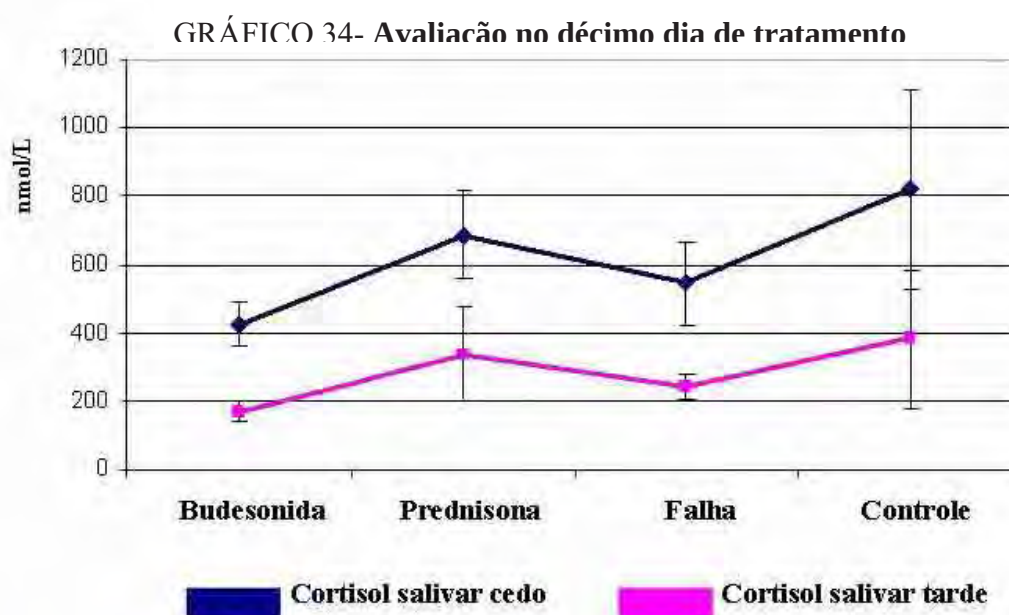
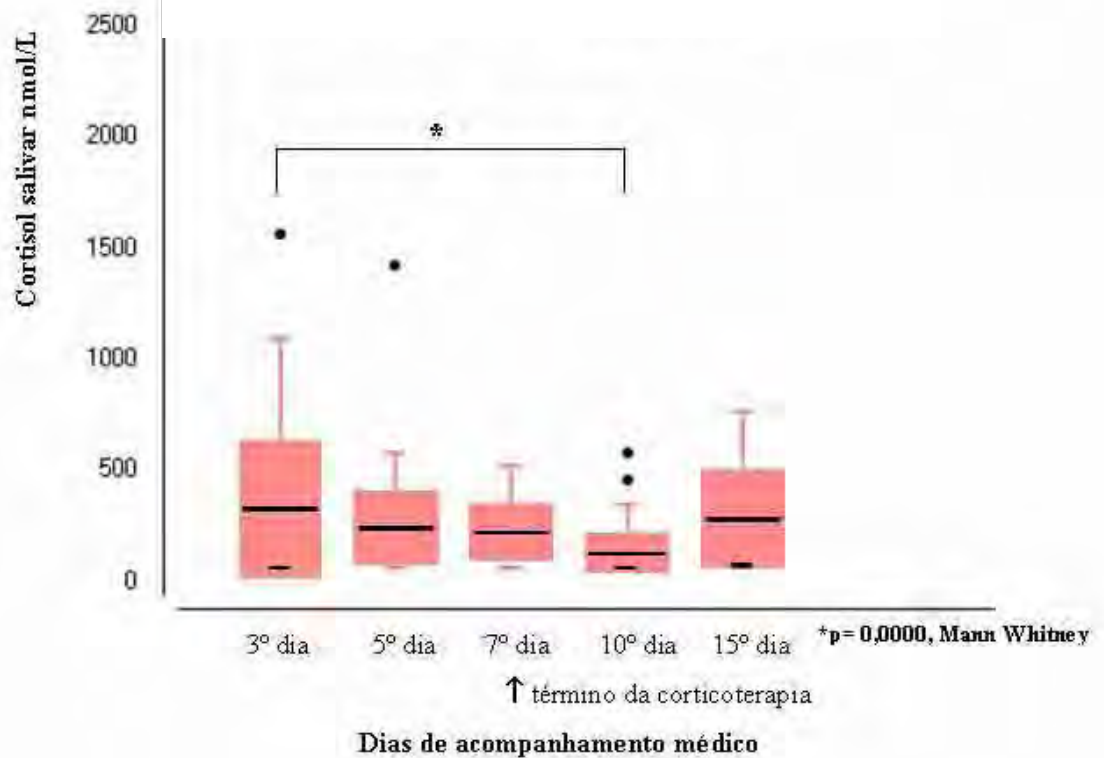


GRÁFICO 35- Dosagem vespertina de cortisol salivar durante o tratamento com budesonida



15º dia (Tabela 20)

15º dia

TABELA 20- Comparação dos valores de cortisol salivar no 15º dia de tratamento

		grupo			
		Budesonida	Prednisona	Falha	Controle
CORT cedo - 15º dia	N	17	13	11	3
	Média	577,3	657,4	514,2	176,8
	Mediana	479,8	531,8	401,7	112,7
	Desvio padrão	342,7	463,5	322,0	138,1
	Mínimo	66,5	85,0	123,4	82,4
	Máximo	1482,7	1566,5	1118,5	335,3
CORT tarde - 15º dia	N	18	13	12	3
	Média	282,1	306,4	230,4	214,4
	Mediana	208,2	189,6	171,2	198,0
	Desvio padrão	211,2	452,4	151,6	113,6
	Mínimo	66,5	66,5	75,1	109,8
	Máximo	765,9	1771,7	474,0	335,3

Efeito de interação: p-valor = 0,013

Efeito de grupo: p-valor = 0,256 (verifica se há diferença entre os grupos, independente período)

Efeito de período: p-valor= 0,013 (verifica se há diferença entre períodos avaliados (cedo e tarde), independente do grupo)

Foi observado apenas efeito de período, ou seja, a diferença entre os períodos independente do grupo (Tabela 20). Como não houve diferença entre os grupos, para a compreensão dos resultados foi construída a tabela abaixo com as

descritivas de cada período, cedo e tarde, que mostraram ser a medida cedo superior a da tarde em todos os grupos. (Tabela 21)

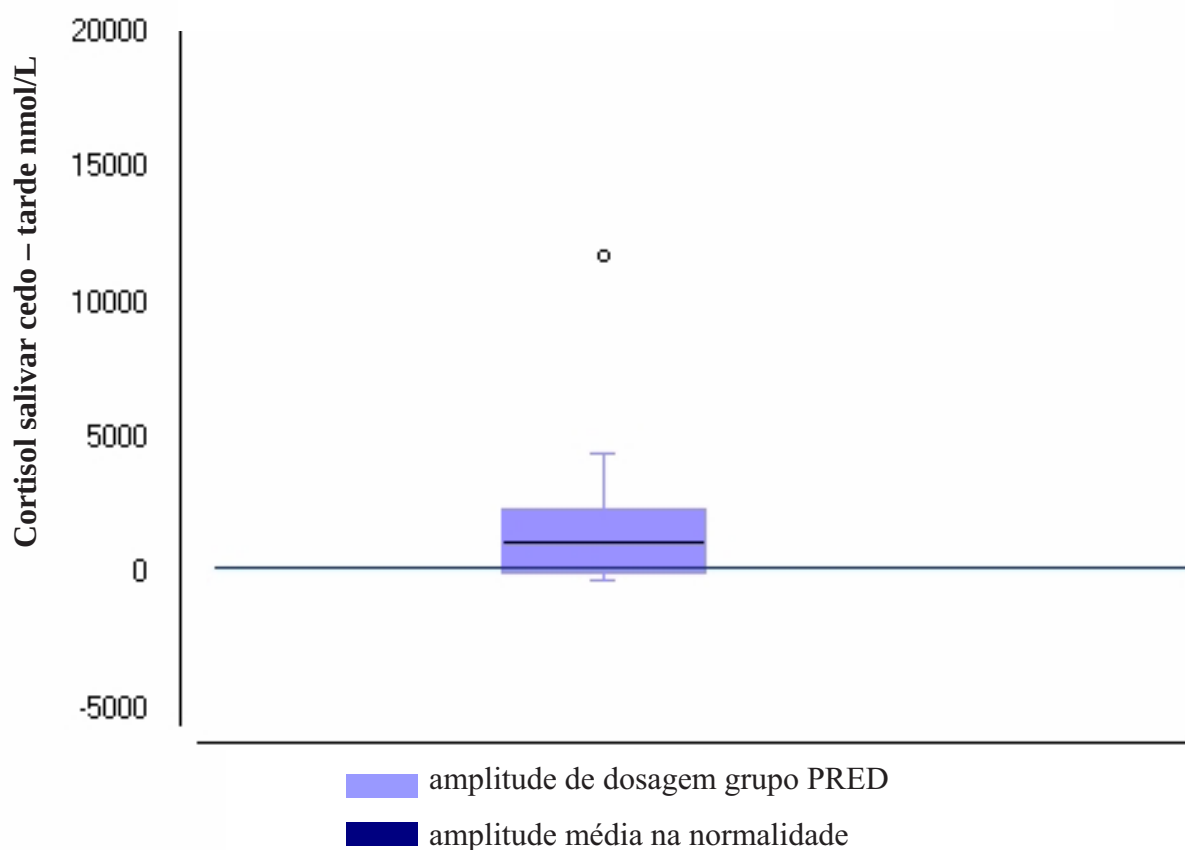
TABELA 21- Descrição dos valores de dosagem de cortisol no 15º dia de acompanhamento

	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
CORT cedo - 15º dia	N=44	557,9	466,8	377,4	66,5	1566
CORT tarde - 15º dia	N=46	271,1	193,8	280,5	66,5	1772

A diferença de dosagem das medidas matutinas com as vespertinas em todos os períodos determinou a amplitude. Esta comparada com a observada com os valores de normalidade não mostra diferença estatística ($p > 0,05$, Teste-t). Isto identifica que o ritmo circadiano com o uso da BUD não foi alterado.

Todavia, esta mesma comparação com o grupo PRED evidenciou diferença no 3º dia de tratamento (amplitude PRED versus média da amplitude na normalidade: $p = 0,0109$, Teste-t), identificando o comprometimento do ritmo circadiano. (Gráfico 36)

GRÁFICO 36- Amplitude de dosagem no grupo PRED



5. 2.2_b) - análise estatística: grupo tratado e valores de normalidade

Pela Análise de Variância (ANOVA) foram comparados os valores de dosagem de cortisol salivar entre os subgrupos, budesonida (A), prednisona (B) e controle (C), incluindo os valores de normalidade de referência na literatura (Silva et al., 2007) nos diferentes dias de tratamento. Foi observada diferença entre os grupos exclusivamente para a medida de cortisol avaliada cedo no terceiro dia de tratamento. (Tabela 22)

As comparações múltiplas identificaram os pares de grupos que se diferenciavam entre si (Tabela 23). Desta forma, foi notada a diferença exclusivamente no subgrupo PRED em relação aos demais subgrupos e aos valores de normalidade, o qual na análise anterior já havia demonstrado níveis superiores no terceiro dia de tratamento. (Gráfico 37)

TABELA 22- Comparações múltiplas entre os subgrupos

	comparação		p-valor
crianças normais	x	Budesonida	>0,999
crianças normais	x	Prednisona	<0,001*
crianças normais	x	Falha	>0,999
crianças normais	x	Controle	>0,999
Budesonida	x	Prednisona	<0,001*
Budesonida	x	Falha	>0,999
Budesonida	x	Controle	>0,999
Prednisona	x	Falha	0,002*
Prednisona	x	Controle	0,010*
Falha	x	Controle	>0,999

* p < 0,05, ANOVA

GRÁFICO 37- Avaliação no Terceiro dia de tratamento

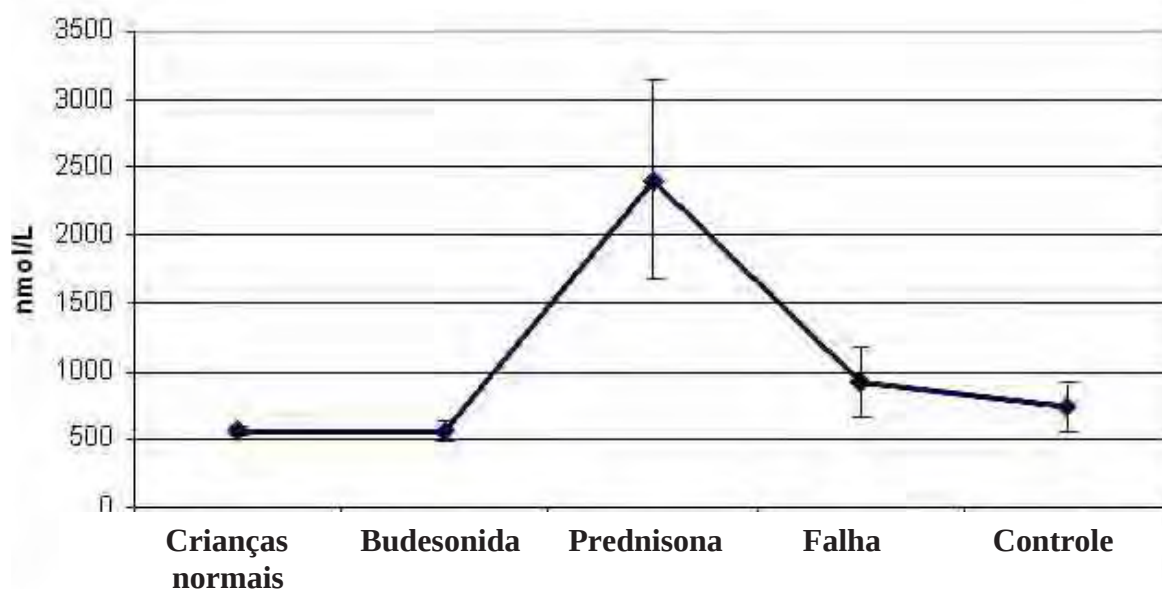


TABELA 23- Cortisol salivar entre os subgrupos e os valores de normalidade

		Grupos					p-valor
		crianças normais	Budesonida	Prednisona	Falha	Controle	
CORT cedo - 3° dia	N	N=91	N=29	N=19	N=17	N=8	0,003*
	Média	557,9	563,1	2403,1	924,5	742,1	
	Mediana	462,4	445,1	1482,7	488,4	633,0	
	Desvio padrão	359,9	365,0	3187,2	1056,7	518,4	
	Mínimo	41,6	66,5	66,5	97,1	254,6	
	Máximo	1647,4	1526,0	11907,5	4248,6	1725,4	
CORT tarde - 3° dia	N	N=91	N=29	N=19	N=17	N=6	0,513
	Média	346,4	369,1	648,1	342,9	387,9	
	Mediana	289,0	216,5	260,1	169,4	214,7	
	Desvio padrão	223,5	373,3	1239,7	375,9	403,7	
	Mínimo	48,0	66,5	66,5	66,5	66,5	
	Máximo	1213,9	1563,6	5491,3	1320,8	1138,7	
CORT cedo - 5° dia	N	N=91	N=28	N=17	N=17	N=9	0,060
	Média	557,9	442,3	1895,2	529,1	419,1	
	Mediana	462,4	367,1	1017,3	442,2	433,5	
	Desvio padrão	359,9	325,6	3356,9	363,1	274,7	
	Mínimo	41,6	99,7	92,5	66,5	66,5	
	Máximo	1647,4	1531,8	14450,9	1260,1	1031,8	
CORT tarde - 5° dia	N	N=91	N=28	N=17	N=17	N=8	0,104
	Média	346,4	283,1	212,2	276,8	213,6	
	Mediana	289,0	256,7	146,8	276,3	100,1	
	Desvio padrão	223,5	273,1	159,7	195,7	221,5	
	Mínimo	48,0	66,5	69,4	66,5	66,5	
	Máximo	1213,9	1424,9	575,1	852,6	708,1	
CORT cedo - 7° dia	N	N=91	N=28	N=16	N=17	N=6	0,209
	Média	557,9	509,3	853,4	571,8	426,8	
	Mediana	462,4	351,2	745,7	343,9	339,6	
	Desvio padrão	359,9	424,4	680,9	526,0	367,8	
	Mínimo	41,6	79,8	66,5	135,3	83,0	
	Máximo	1647,4	1979,8	2580,9	2156,1	1147,4	
CORT tarde - 7° dia	N	N=91	N=28	N=16	N=17	N=7	0,169
	Média	346,4	224,7	377,0	281,3	204,7	
	Mediana	289,0	225,7	270,2	263,9	224,3	
	Desvio padrão	223,5	120,0	488,3	147,1	90,1	
	Mínimo	48,0	66,5	66,5	101,5	79,5	
	Máximo	1213,9	526,0	2043,4	618,5	317,9	
CORT cedo - 10° dia	N	N=91	N=22	N=14	N=16	N=4	0,425
	Média	557,9	425,4	686,9	544,1	820,1	
	Mediana	462,4	381,5	592,5	437,9	680,6	
	Desvio padrão	359,9	304,0	479,6	486,6	586,7	
	Mínimo	41,6	127,5	66,5	84,1	312,1	
	Máximo	1647,4	1647,4	1332,4	2031,8	1606,9	
CORT tarde - 10° dia	N	N=91	N=22	N=15	N=16	N=5	0,309
	Média	346,4	169,8	337,9	241,6	382,7	
	Mediana	289,0	100,9	210,7	173,6	206,9	
	Desvio padrão	223,5	139,5	538,7	155,8	450,0	
	Mínimo	48,0	66,5	66,5	66,5	94,2	
	Máximo	1213,9	578,0	2228,3	526,0	1173,4	
CORT cedo - 15° dia	N	N=91	N=17	N=13	N=11	N=3	0,350
	Média	557,9	577,3	657,4	514,2	176,8	
	Mediana	462,4	479,8	531,8	401,7	112,7	
	Desvio padrão	359,9	342,7	463,5	322,0	138,1	
	Mínimo	41,6	66,5	85,0	123,4	82,4	
	Máximo	1647,4	1482,7	1566,5	1118,5	335,3	
CORT tarde - 15° dia	N	N=91	N=18	N=13	N=12	N=3	0,458
	Média	346,4	282,1	306,4	230,4	214,4	
	Mediana	289,0	208,2	189,6	171,2	198,0	
	Desvio padrão	223,5	211,2	452,4	151,6	113,6	
	Mínimo	48,0	66,5	66,5	75,1	109,8	
	Máximo	1213,9	765,9	1771,7	474,0	335,3	

* p < 0,05, ANOVA

Para a construção de gráficos comparativos entre os grupos e os valores de normalidade para cada dia de tratamento e período (cedo ou tarde) foram classificados em normais e alterados (altos e baixos), de acordo com a tabela de percentis de normalidade para a dosagem de cortisol salivar (Silva et al., 2007), a saber: (Tabelas 24 e 25)

- valores alterados (baixos) : valores abaixo do percentil 10
- valores alterados (baixos) : são aqueles acima do percentil 97,5
- valores normais: demais resultados

TABELA 24- Distribuição dos valores após classificação, avaliados cedo para cada grupo

		valores alterados (baixos)		valores normais		valores alterados (altos)	
		N	%	N	%	N	%
grupo	CORT cedo - 3° dia	1	3,4%	28	96,6%		
	CORT cedo - 5° dia			28	100,0%		
	Budesonida CORT cedo - 7° dia			27	96,4%	1	3,6%
	CORT cedo - 10° dia			21	95,5%	1	4,5%
	CORT cedo - 15° dia	2	11,1%	16	88,9%		
	CORT cedo - 3° dia	1	5,3%	10	52,6%	8	42,1%
	CORT cedo - 5° dia			12	70,6%	5	29,4%
	Prednisona CORT cedo - 7° dia	1	6,3%	13	81,3%	2	12,5%
	CORT cedo - 10° dia	2	13,3%	13	86,7%		
	CORT cedo - 15° dia			13	100,0%		
	CORT cedo - 3° dia			14	82,4%	3	17,6%
	CORT cedo - 5° dia	2	11,8%	15	88,2%		
	Falha CORT cedo - 7° dia			16	94,1%	1	5,9%
	CORT cedo - 10° dia			15	93,8%	1	6,3%
	CORT cedo - 15° dia			11	100,0%		
	CORT cedo - 3° dia			7	87,5%	1	12,5%
	CORT cedo - 5° dia	1	11,1%	8	88,9%		
	Controle CORT cedo - 7° dia			6	100,0%		
	CORT cedo - 10° dia			4	100,0%		
	CORT cedo - 15° dia			3	100,0%		

TABELA 25- Distribuição dos valores após classificação, avaliados cedo para cada grupo

		valores alterados (baixos)		valores normais		valores alterados (altos)	
		N	%	N	%	N	%
grupo	CORT tarde - 3° dia			28	96,6%	1	3,4%
	CORT tarde - 5° dia			27	96,4%	1	3,6%
	Budesonida CORT tarde - 7° dia			28	100,0%		
	CORT tarde - 10° dia			22	100,0%		
	CORT tarde - 15° dia			18	100,0%		
	CORT tarde - 3° dia			16	84,2%	3	15,8%
	CORT tarde - 5° dia			17	100,0%		
	Prednisona CORT tarde - 7° dia			15	93,8%	1	6,3%
	CORT tarde - 10° dia			14	93,3%	1	6,7%
	CORT tarde - 15° dia			12	92,3%	1	7,7%
	CORT tarde - 3° dia			16	94,1%	1	5,9%
	CORT tarde - 5° dia			17	100,0%		
	Falha CORT tarde - 7° dia			17	100,0%		
	CORT tarde - 10° dia			16	100,0%		
	CORT tarde - 15° dia			12	100,0%		
	CORT tarde - 3° dia	2	25,0%	6	75,0%		
	CORT tarde - 5° dia	1	11,1%	8	88,9%		
	Controle CORT tarde - 7° dia			7	100,0%		
	CORT tarde - 10° dia			4	80,0%	1	20,0%
	CORT tarde - 15° dia			3	100,0%		

A dosagem de cortisol salivar entre os grupos em relação ao percentual de normalidade, conforme especificado nas tabelas anteriores, foi apresentada nos gráficos 38 a 47.

GRÁFICO 38- Terceiro dia – Medida matutina

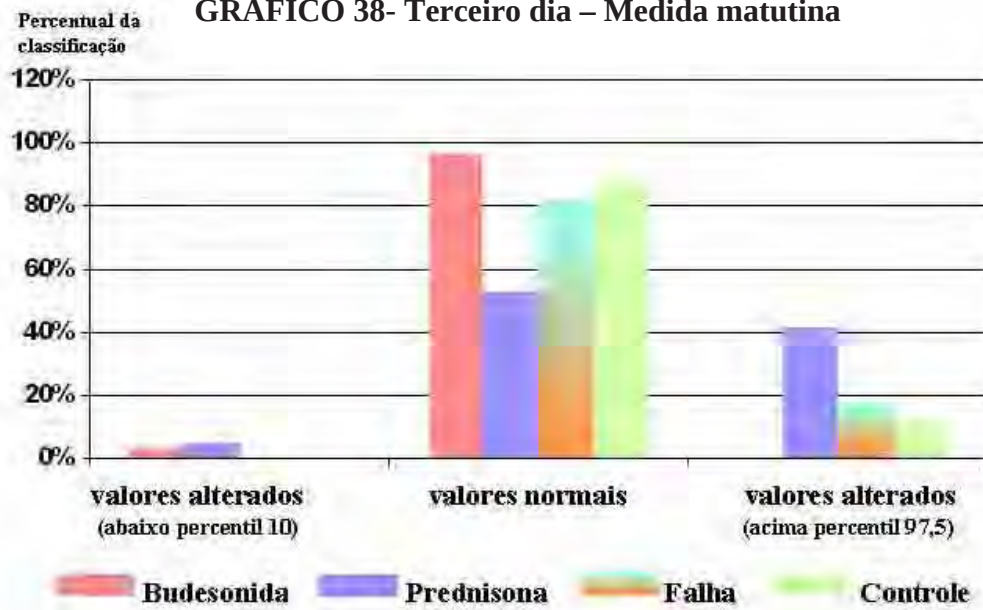


GRÁFICO 39- Terceiro dia – Medida vespertina

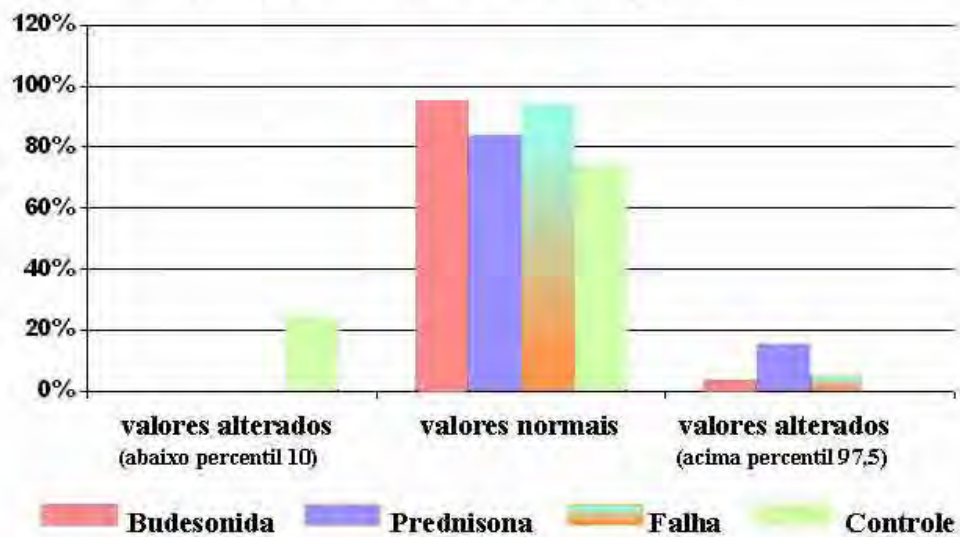


GRÁFICO 40- Quinto dia - Medida matutina

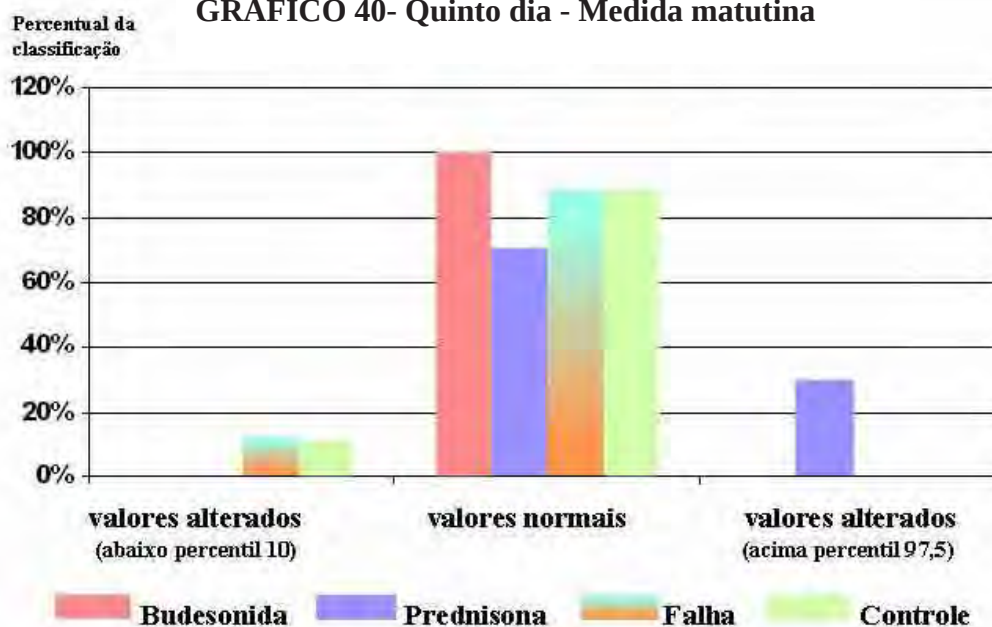
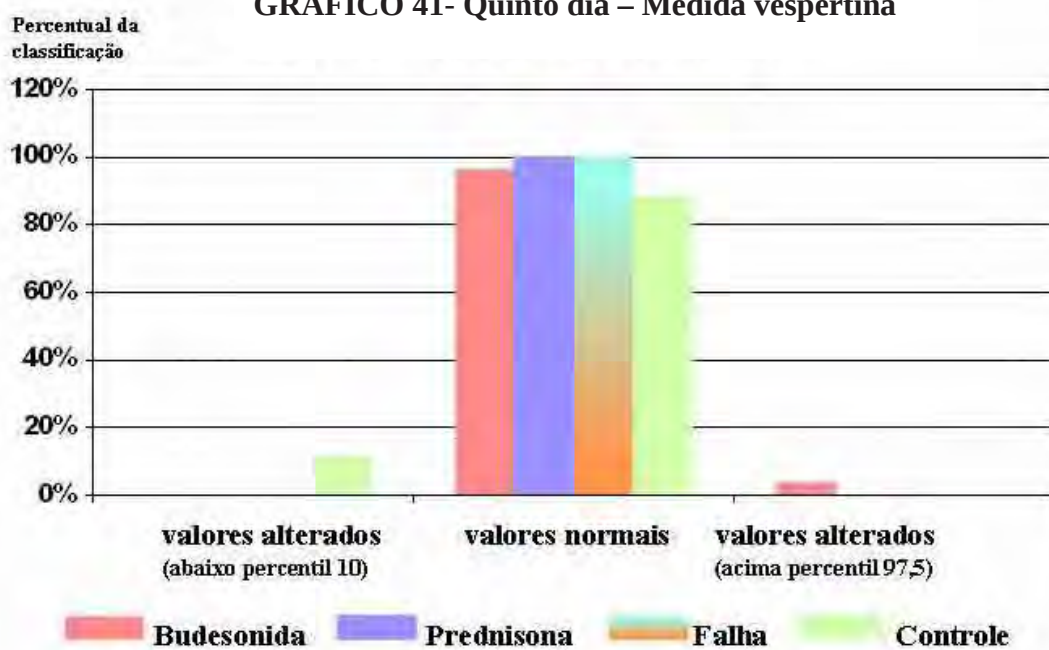


GRÁFICO 41- Quinto dia – Medida vespertina



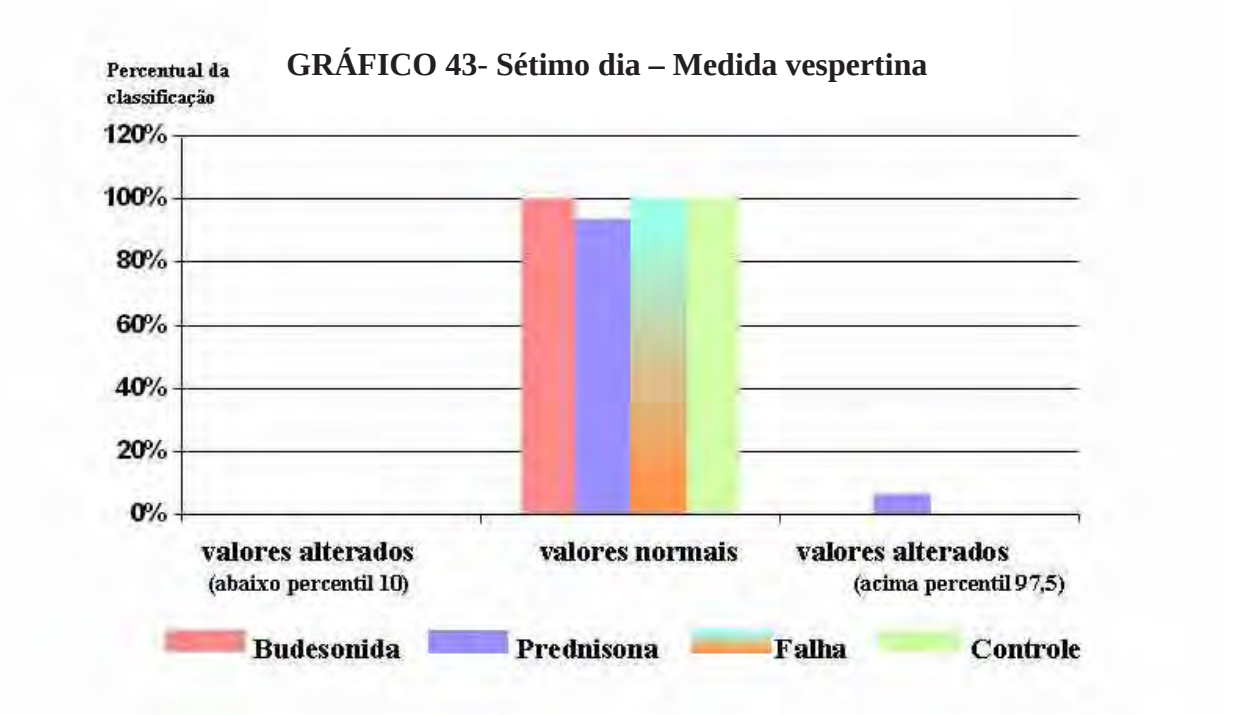
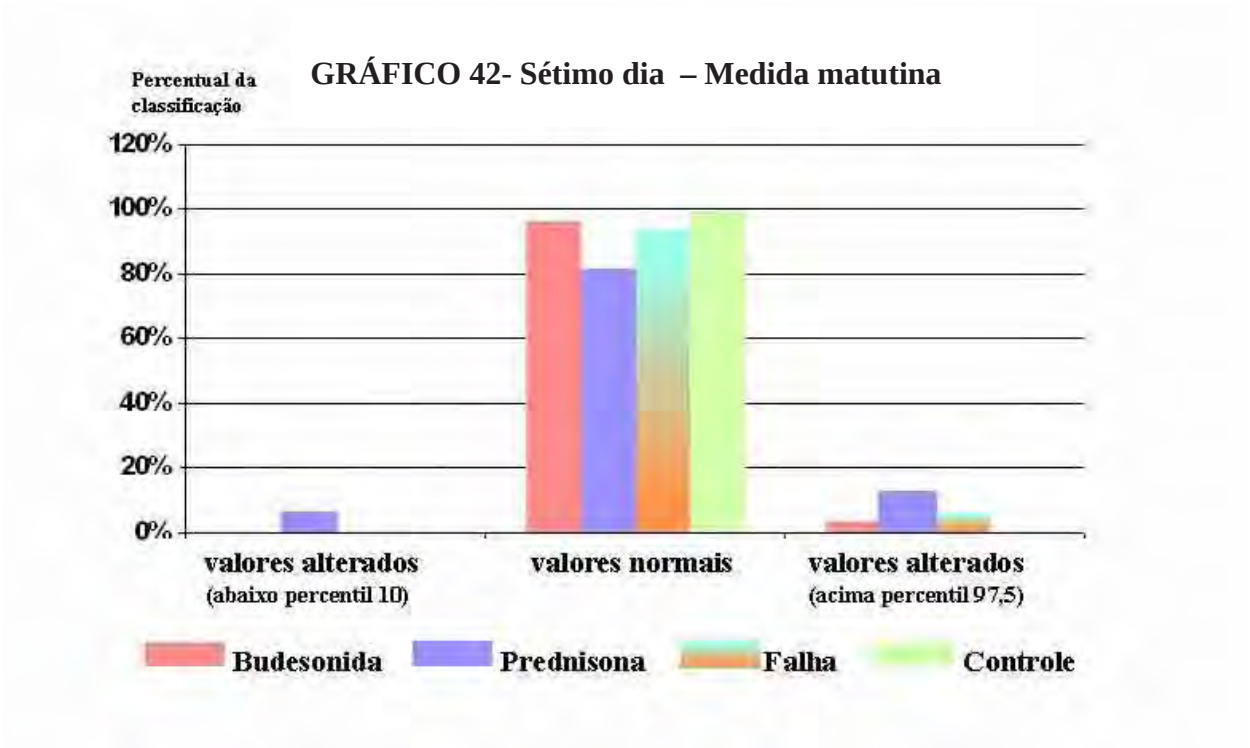


GRÁFICO 44- Décimo dia – Medida matutina

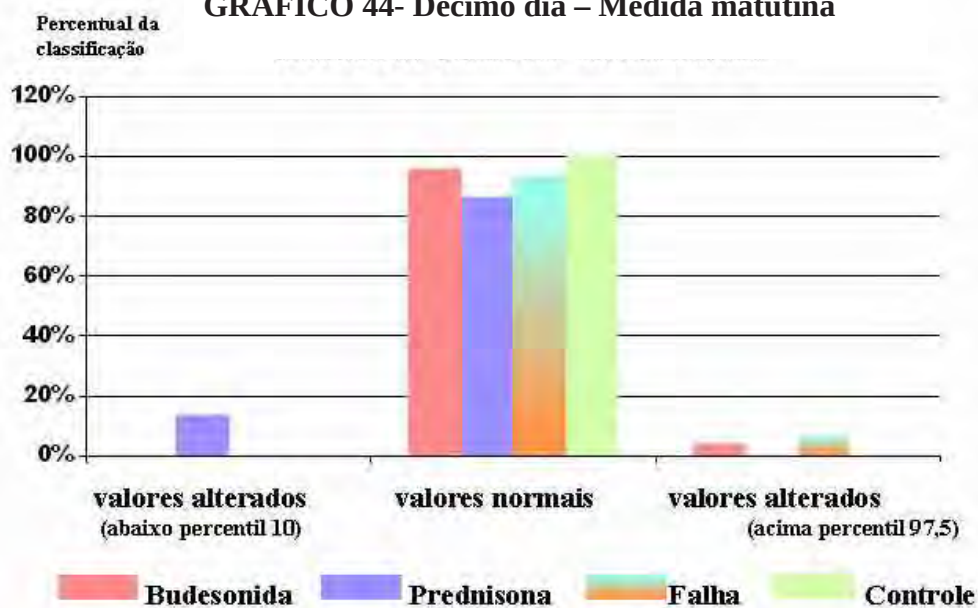
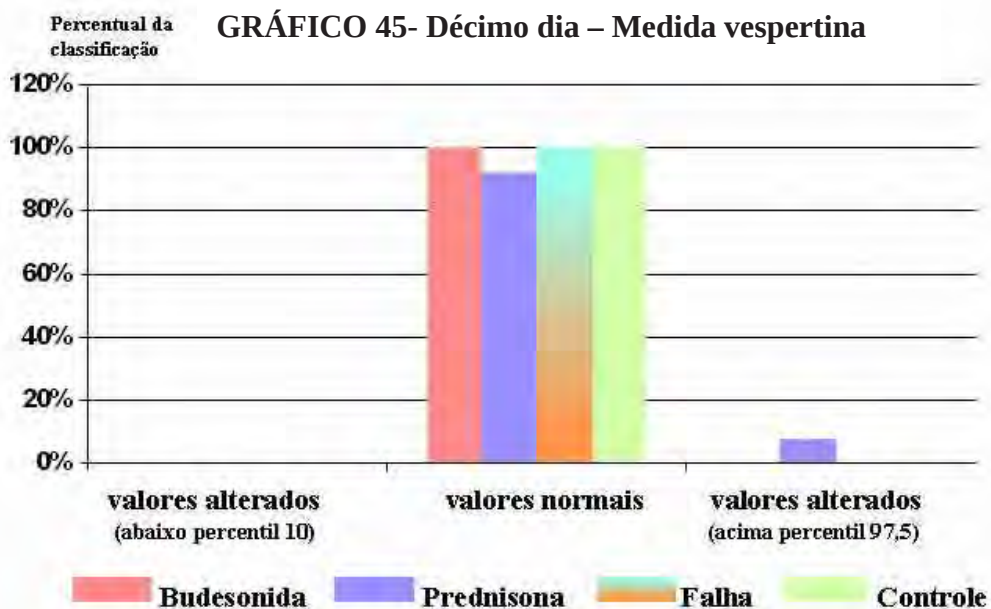
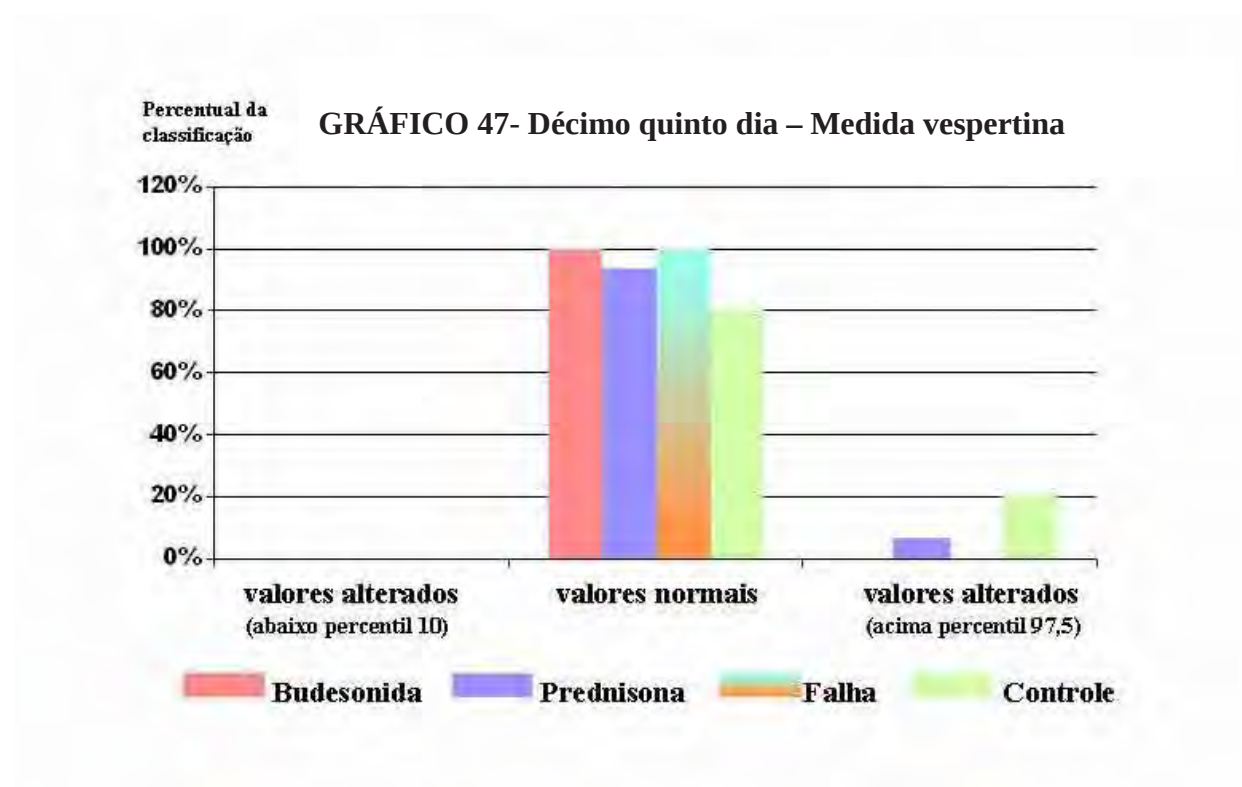
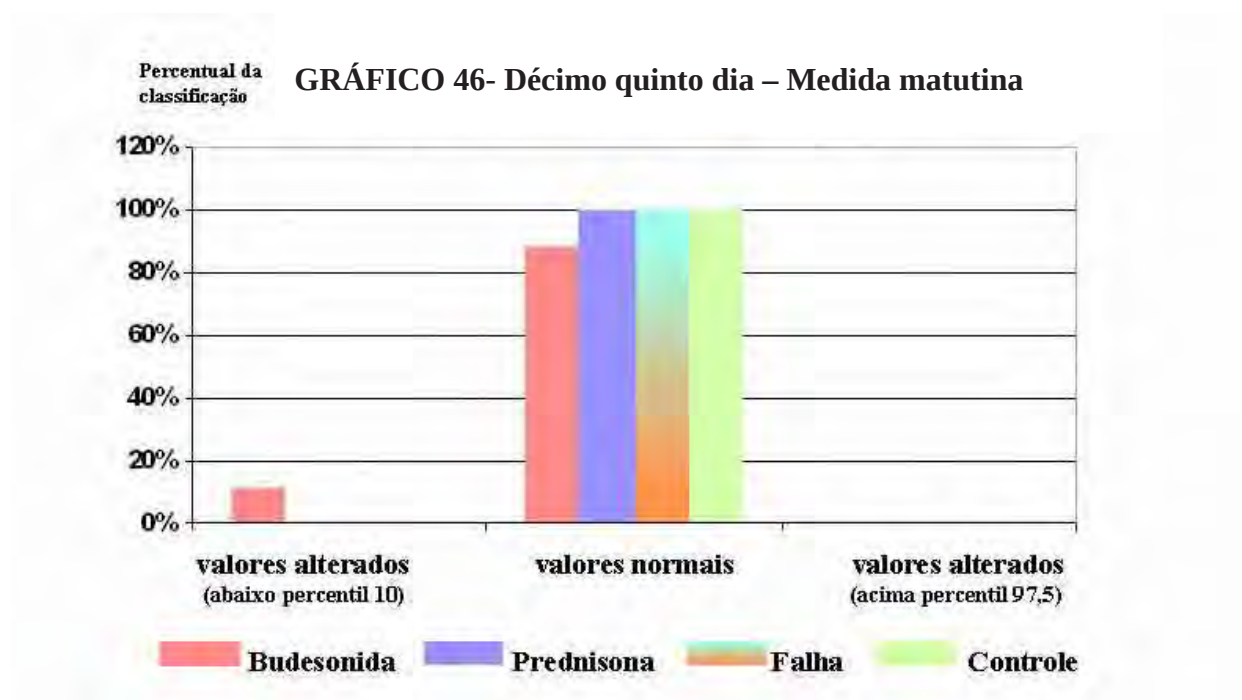


GRÁFICO 45- Décimo dia – Medida vespertina





Os gráficos 48 e 49 ilustram a relação das medidas de cortisol pela manhã e tarde, respectivamente nos grupos tratados com PRED e BUD com os valores em percentis obtidos a partir de pacientes normais (SILVA et al., 2007).

GRÁFICO 48- Evolução das dosagens matutinas medianas de cortisol salivar, de acordo com o período terapêutico e percentis de normalidade

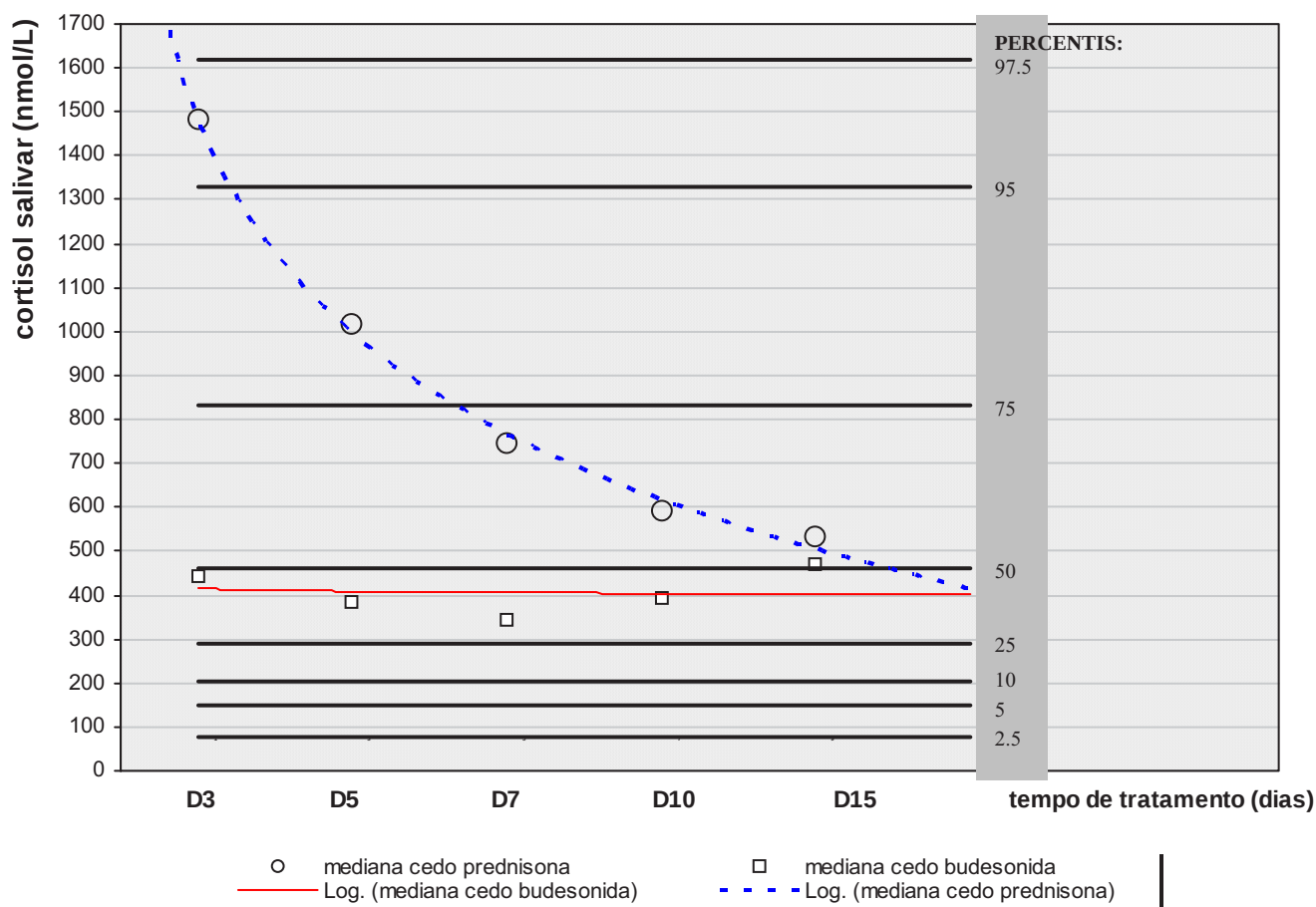
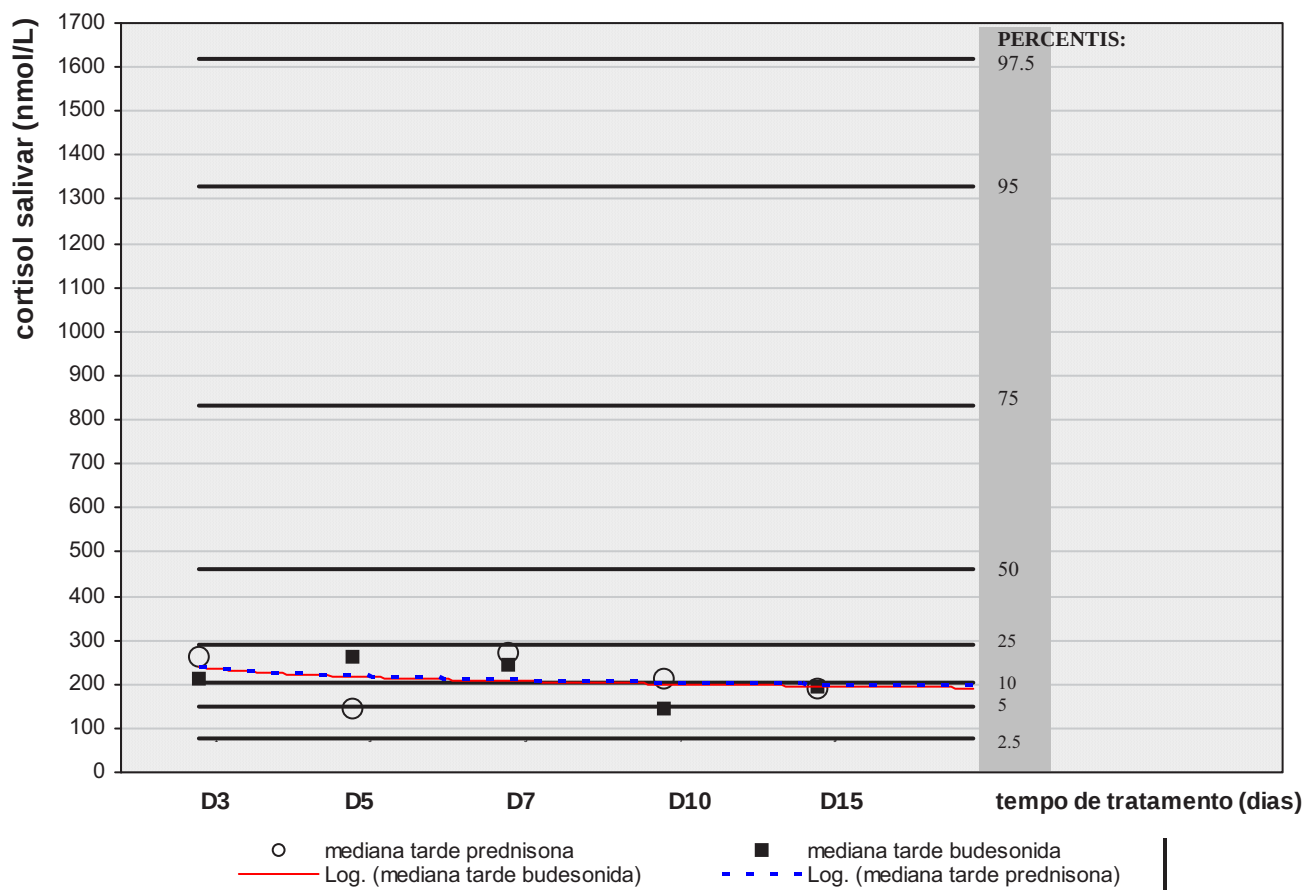


GRÁFICO 49- Evolução das dosagens vespertinas medianas de cortisol salivar, de acordo com o período terapêutico e percentis de normalidade



5.2.2 b) Avaliações dos fatores interferentes

Com o intuito de identificar os fatores de risco para as medidas de cortisol se apresentarem alteradas, foi realizada a análise de Regressão Logística, considerando alfa 5%. Esta análise foi realizada para cada dia e período. As variáveis analisadas foram: idade, peso, altura, horário de coleta, intervalo entre a coleta e a última refeição, intervalo entre a coleta e de acordar do último repouso, atitude da criança durante a coleta, número de refeições diárias, número de interrupções do sono noturno e grau de estresse (Tabela 26). Observou-se que, exclusivamente, para o 3º dia cedo a única variável que influenciou o modelo foi o número de refeições diárias, indicando que:

- a cada uma unidade diária de refeição realizada a mais, diminui em 80% $[(1-0,20)*100]$ a chance de ter um valor alterado no 3º dia cedo.

-

TABELA 26- Fatores de Interferência

	Coeficiente	Nível descritivo (p-valor)	Odds ratio (Exp(coef))	Limite Inferior	Limite Superior
idade	0,01	0,103	1,006	0,999	1,01
peso	0,000	0,691	1,000	0,999	1,00
altura	-0,15	0,249	0,86	0,67	1,11
horário de coleta	0,79	0,153	2,21	0,75	6,53
intervalo entre a coleta e a última refeição	0,001	0,824	1,001	0,99	1,01
intervalo entre a coleta e de acordar do último repouso	-0,01	0,267	0,99	0,98	1,01
atitude (choro)	-0,35	0,674	0,70	0,14	3,60
número de refeições diárias	-1,61	0,010*	0,20	0,06	0,68
número de interrupções do sono noturno	0,29	0,752	1,33	0,22	7,97
estresse (nenhum)		0,565	1		
mínimo	-1,32	0,285	0,27	0,02	3,00
médio			-	-	-

* p < 0,05, Análise de Regressão Logística

6 DISCUSSÃO

Os sibilos expressam um dos sinais mais fiéis de sofrimento respiratório nas crianças (Santana JCB et al., 1997), originários a partir de inúmeras etiologias, dentre as quais a mais lembrada é a asma (Taussig LM., 1997; De Blic J., 1998; Bergmann RA., 1998). Os dados epidemiológicos mostram que a asma, geralmente inicia antes dos cinco anos e 35% abaixo dos dois anos de vida, sendo a exacerbação do episódio agudo de sibilância uma grande causa de internações hospitalares em lactentes e pré-escolares (CDC, 2001). Somando-se a estes números, a tosse e o chiado são as queixas mais freqüentes de consulta pediátrica, de especial predomínio no lactente (Silverman M., 2002).

Estes dados justificaram a opção do estudo em considerar crianças mais jovens, idade mediana de 278 dias, que evoluíram com crise aguda de sibilância. O perfil dos pacientes estudados foi homogêneo, caracterizado pelo predomínio do sexo masculino (BUD: 56%, PRED: 67%, Controle: 73%), com história de sibilância recorrente acima de 40% dos subgrupos, hospitalização prévia por BE de 20 a 36% dos casos, atopia familiar e exposição ao tabaco em mais da metade da amostra, chiado perene (BUD 23,3%, PRED 13,3%, controle 20%), fatores estes, aliás, de forte correlação com o diagnóstico de asma. (Taussig LM., 1997) (Tabela 1) (Gráfico 1)

Provavelmente, a predominância do comprometimento respiratório no paciente jovem ocorra em virtude das diferenças anatômicas da via aérea, que pelo menor calibre, torna-se vulnerável aos processos obstrutivos, além da imaturidade imunológica, facilitando processos infecciosos, com hiperreatividade, edema, acúmulo de muco e espasmo da musculatura bronquiolar. (Fontes MJF et al., 2005)

A sibilância aguda por doenças respiratórias virais, é freqüente nas crianças jovens e, pode ser responsável por um risco sete vezes maior para a pneumonia (Pereira JCR., Escuder MM., 1997). A inter-relação BE e infecção respiratória também foi ilustrada por Santana JCB et al. (1997), que identificaram a pneumonia de etiologia bacteriana como a causa de 42% das complicações em sibilantes menores de um ano, internados na unidade intensiva.

No entanto, em meio às vantagens terapêuticas do CE no episódio agudo de sibilância e, na coexistência do BE e processo infeccioso da via aérea, poderia existir o limite ao uso de esteróide por risco de imunossupressão. Todavia, a literatura mostra que esta possibilidade não é considerável num curto período de corticoterapia (Pereira JCR., Escuder MM., 1997)

Com a atenção a estes aspectos, o estudo diferenciou o tratamento corticoterápico em duas situações: na indicação de antibioticoterapia por processo broncopneumônico e na ausência deste. Notamos que em todos os grupos o uso de antibiótico não mostrou influência sobre a evolução da resposta terapêutica da sibilância. Isto viabilizou a análise integral das amostras para verificar a resposta corticoterápica.

6.1 – eficácia terapêutica

A resposta clínica entre os subgrupos do estudo mostrou queda significativa da pontuação do escore clínico apenas nos pacientes que receberam CE, sendo o intervalo de tempo entre a administração medicamentosa e a resposta, muito superior em uso de BUD (BUD: 20 minutos, PRED: 4 horas, $p=0,0000$, Wilcoxon). (Tabela 2) Estes dados vêm a esclarecer uma questão levantada por Edmonds ML et al (2003) a respeito da evidência terapêutica em uso isolado de CI na crise aguda e, ainda mostram uma capacidade de recuperação mais rápida e sustentada dos sintomas de tosse e sibilância sob BUD, coincidindo com outros autores. (Shapiro G et al., 1998; Devidayal et al., 1999; Svedmyr J et al., 1999; Sano F., 2000; Edmonds ML et al., 2002; Rodrigo GJ, 2006). (Gráficos 6 a 10)

É importante ressaltar que a melhora clínica em uso de BUD ocorreu em pacientes que apresentavam uma diferença estatística em relação aos demais subgrupos, quanto aos valores na admissão de escore clínico (sibilância muito grave: BUD 43,3%, PRED 20%, controle 0%), da frequência respiratória e presença de tiragem universal, caracterizando um quadro de sibilância aguda de maior gravidade. (Tabela 3) (Gráfico 2).

Também, mais graves, eram os pacientes do nosso estudo comparativamente aos de Milani GKM et al (2004), que não consideraram pertinente o uso de BUD na crise aguda. Os critérios de exclusão por Milani foram: saturimetria de pulso

inferior a 88%, escore clínico grave, presença de esforço respiratório e risco para fadiga. Ao contrário, nossos doentes sob BUD apresentavam oximetria de pulso mínima de 56%, intensidade de crise grave ou muito grave pelo escore clínico e um n amostral duas vezes maior. Todavia, é possível que a resposta do CI também dependa da intensidade da crise. Há estudos mostrando que a corticoterapia pode não ser tão benéfica num quadro de sibilância leve, porém com resposta superior em crises de maior gravidade (Van Woensel JBM et al., 2001)

Um outro aspecto importante do trabalho de Milani GKM et al. (2004), foi a atribuição da melhora do escore clínico, a partir dos 30 minutos, ao uso de broncodilatador β_2 agonista. Este efeito não ocorreu em nosso estudo, uma vez que todos os pacientes receberam previamente β_2 inalado 0,10mg/Kg/dose (3 doses) e 0,15 mg/Kg/dose (2 doses) com intervalos de 20 minutos, representando um período de 100 minutos que antecedeu a corticoterapia inalatória, sendo nítida a reversão clínica somente após o tratamento com o CE. (Gráficos 3 a 5)

Os resultados também contradizem à observação de Chao LC et al. (2003), no qual o uso de BUD em menores de 24 meses de idade, sibilantes não conferiu vantagem em relação ao placebo. A amostra tratada com BUD era composta por 70% de crianças com história de sibilância recorrente, 23% de crises perenes e 36% de hospitalização prévia por BE. Desta forma, o estudo coloca a possibilidade de eficácia clínica nestas situações.

BUD pode ser administrada por nebulização e é o único CI aprovado pelo FDA (EUA) (Scarfone RJ, Friedlaender 2003; Berger WE, 2004) para uso em crianças abaixo de 12 meses de idade. Apresenta atividade tópica capaz, de suprimir as células inflamatórias e a hiperreatividade brônquica (Hvizdos KM, Jarvis B, 2000; Gibson PG, et al. 2001). Sua ação antiinflamatória imediata em crianças foi sugerida pela diminuição do número de eosinófilos no escarro e de óxido nítrico exalado, após uma única dose de BUD (6 de 12). Isto reforça os efeitos do CI na exacerbação da sibilância (Tsai-Güen, et al. 2001; Scarfone RJ, Friedlaender E., 2003).

Um atraso na introdução medicamentosa pode explicar a pobre resposta do CE na crise (Brunette MG, et al., 1988). Na análise, observou-se que a

velocidade da recuperação clínica foi correlacionada ao tipo de CE e não ao tempo de administração, uma vez que não houve diferença do período de dispnéia até à oferta terapêutica entre os grupos. Milani GKM et al. (2004) não enfatizaram este aspecto, permitindo, dúvidas quanto à possibilidade de ineficácia da BUD.

O CE, por interação com elementos específicos do ácido desoxirribonucléico leva à síntese de proteínas responsáveis pelo seu efeito. Isto torna compreensível, a presença de um intervalo de tempo, a partir do uso do CE, para a evidência da melhora clínica. (Rodrigo C., Rodrigo G., 1994)

A PRED para ser absorvida e iniciar seus efeitos, demora em média 3 a 4 horas (Scarfone RJ, et al., 1993; Rowe BH, et al., 2000), podendo estender para 6 a 12 horas (Rodrigo GJ., 2006). O CE endovenoso, metiprednisolona, de acordo com estudos relatados em crianças, condiciona à melhora do escore clínico após 3 horas (Tal A et al., 1990). Por outro lado, a BUD é um potente esteróide, não halogenado, que tem atividade local alta e mínimo efeito sistêmico, com meia-vida de 1 hora e meia. Sua velocidade de ação está relacionada à alta afinidade e potência deste esteróide. Há evidência de que o CI possa agir em 2 a 6 horas da administração, incluindo relatos em menor tempo (Singhi SC et al., 1999; Gibson PG et al., 2001; Rodrigo GJ., 2006).

Num experimento animal, o uso tópico de BUD “in vitro” induziu efeito antiinflamatório após 30 a 60 minutos (1 de 25). Sung et al. (1998), em tratamento com BUD suspensão (2000 μ g) (n=24) e salbutamol para pacientes de 6 meses a 18 anos com crise aguda moderada a grave, observaram queda do escore clínico em um ponto após uma hora ($p = 0,07$). Revertendo esta observação para nosso estudo, a diminuição do escore em uma unidade ocorreu aos 33 minutos de uso de BUD, representando um valor três vezes mais rápido do que para PRED ($p=0,01$). Devidayal et al. (1999) também obtiveram diminuição do escore clínico em menor tempo para BUD (BUD: $1,7 \pm 0,6$ horas; PRED: $2,5 \pm 1,2$ horas, $p < 0,01$). No estudo, a garantia de regressão do grau de crise, evidenciada por queda de dois pontos no valor de escore clínico, com oximetria acima de 95% foi, em relação ao CE sistêmico, ocorreu cinco vezes mais rápida para BUD (BUD: 56 minutos, PRED: 282 minutos; placebo: 434 minutos, $p= 0,0000$, Mann Whitney). (Tabela 4) (Gráfico 11)

Para explicar as diferenças temporais no tratamento proposto pelas pesquisas, McCarthy TP. (1990) colocou que o período de ação da BUD pode estar relacionado à concentração da droga, onde quanto maior for a dosagem, mais rápido é o efeito terapêutico. Ainda, não há uma explicação comprovada para tanto, mas especula-se que o CI, em alta dosagem, poderia provocar espasmo da vasculatura das vias aéreas, modificando agudamente a obstrução brônquica (Rodrigo GJ., 2006).

A opção do estudo do uso diário de 2000 μ g de BUD foi baseada pela existência da segurança estabelecida por estudos prévios (McCarthy TP, 1990; Curtis P., 1995; Francis P, et al. 1997; Manjra AI et al., 1997; Bingha A et al., 1998; Sung L et al., 1998). O esquema de redução progressiva para BUD e PRED, teve como modelo o estudo de Volovitz B et al. (1998), com o objetivo de garantir a menor interferência sobre o eixo HHA. Quanto ao fracionamento da dose nos intervalos de 6 horas, também foi justificado na literatura, que coloca ser este procedimento uma medida para diminuir as chances de recidivas, com maior eficácia do que doses diárias (Brunette MG et al., 1988; Devidayal et al., 1999).

Alguns autores colocam as vantagens do uso da BUD em doses bem superiores às empregadas na pesquisa (Connet GJ et al., 1994; Mitchell CA et al., 1995; Daugbjerg P et al., 1993). Como exemplo, o estudo de Matthews EE et al. (1999), cuja a dose de BUD nebulizada em crianças internadas por exacerbação de crise grave foi de 2000 μ g/dose de 8/8horas e PRED de 2mg/kg/dia.

Outra diferença notada na resposta terapêutica em nosso estudo com Milani GKM et al. (2004) foi a respeito da saturometria de pulso, na qual Milani et al. colocaram uma recuperação desfavorável para BUD (tempo de recuperação: PRED 2 horas, BUD 4 horas). De forma oposta, mas em concordância com outros autores (Devidayal et al., 1999; Makolkin VI et al., 2004), os dados mostraram que os pacientes sob BUD apresentaram melhora significativa da saturação de oxigênio, a partir de 20 minutos do CI ($p = 0,01$). Esta diferença na recuperação da saturometria, comparativamente ao uso de PRED e de placebo, manteve-se presente até às 6 horas do tratamento ($p = 0,007$), ilustrando que a BUD pode levar à recuperação da oximetria de forma mais rápida, sem recaídas. (Gráfico 26)

Ainda, referente ao tempo, notamos na pesquisa que as primeiras 7 horas de tratamento foram essenciais para definir a eficácia medicamentosa, representando este período um parâmetro de alta sensibilidade e especificidade para a ocorrência de falha terapêutica (Gráficos 21 a 24). Brunette MG et al.(1988) colocaram que o momento de expressão do efeito do CE depende da fase evolutiva do BE em que a corticoterapia foi empregada. Quando o CE é administrado bem no início, o efeito medicamentoso surge mais rapidamente (Harvis JB et al., 1987). Um atraso na introdução da corticoterapia, aguardando a falência dos outros esquemas terapêuticos, pode explicar a pobre resposta do CE na crise (Webb MSC et al. 1986).

O importante não é apenas saber qual tratamento é mais veloz, mas também é extremamente válido identificar a qualidade desta resposta, em relação às recidivas e às falhas terapêuticas. Esta avaliação torna-se prejudicada para a maioria dos estudos, os quais exibem geralmente metodologias com acompanhamento médio curto, em torno de 4 horas a três dias (Milani GKM et al., 2004; Rodrigo GJ., 2006). Partindo desta preocupação, o estudo propôs um acompanhamento hospitalar com monitorização diária em três turnos até à alta, por um tempo médio de sete dias, com reavaliações ambulatoriais, completando 15 dias.

O tratamento com PRED favoreceu, de forma semelhante ao placebo, 13 vezes mais chance de recaídas e falhas terapêuticas do que BUD (PRED 43%, BUD 3,3%, placebo 40%, $p < 0,001$). (Gráfico 12) Pela piora clínica, o tratamento randomizado foi interrompido e iniciado a administração de BUD conhecida. Neste momento os pacientes apresentavam intensidade de crise grave 33% e muito grave em 67% dos casos, com diferença significativa em relação aos escores clínicos na admissão hospitalar.(Quadro 3) (Tabela 5) O mais interessante é que estes mesmos doentes que tiveram intensificação da crise em uso de PRED, apresentaram recuperação clínica com BUD, em 87,5% dos casos. Isto reforça a possibilidade de que o uso de CI na exacerbação aguda possa controlar as recidivas, em concordância com a observação de outros autores , de forma superior à corticoterapia sistêmica. (Blic J et al., 1996; Rodrigo G, Rodrigo C., 1998; Sung L et al. 1998, Volovitz B et al., 2001; Rodrigo GJ., 2006)

Semelhante à recuperação clínica observada no subgrupo BUD, os casos de falha terapêutica apresentaram já nos primeiros 20 minutos do CI uma queda

significativa do escore clínico, mantendo esta diferença em relação ao início do tratamento nas 24 horas analisadas ($p=0,001$). (Gráficos 13 a 19)

Ao compararmos o escore clínico entre subgrupo A e casos falha, foi verificado que aos 20 minutos de uso do CI, havia resposta terapêutica mais expressiva para A ($p=0,01$) (Gráfico 20) e, as recidivas nos 30 dias de acompanhamento médico tiveram maior frequência nos casos falha ($p= 0,01$) (Tabela 7). Pela análise, como não observamos outros fatores interferentes de valor estatístico, isto vem a reafirmar que o tempo é primordial para o tratamento da sibilância aguda, em concordância com outros autores, colocando a possibilidade de que um atraso na introdução da BUD pode retardar a recuperação clínica (Brunette MG et al., 1988).

Na pesquisa a BUD garantiu a estabilidade clínica, sendo esta de qualidade superior no primeiro dia de tratamento em relação ao placebo, com equivalência nos dias subseqüentes ($p=0,004$). (Tabela 6) (Gráfico 25, 27 e 28). A incidência de reinternação até aos 30 dias de acompanhamento clínico não foi correlacionada com o tipo de CE empregado (BUD 3,5%, PRED 11,7%, $p > 0,05$) e o mesmo ocorreu para a presença de recidivas (BUD 7%, PRED 17,6%). (Tabela 7)

6.2- segurança terapêutica

6.2.1 aspectos gerais

O CI por ter uma ação rápida, de atividade local, proporciona uma terapêutica sob menores doses, com reduzidos efeitos colaterais, comparativamente às apresentações intravenosa, intramuscular e oral (Kamada AK et al., 1992; Volovitz B et al., 1998). No entanto, as complicações sistêmicas da corticoterapia inalatória podem ocorrer e, dependem diretamente da farmacocinética da droga, do tipo de sistema de administração, assim como da dose (Lipworth BJ., 1999; Eid N et al., 2002; Allen DB., 2002; Mortimer KJ et al., 2006).

Para eficácia e segurança terapêutica, o ideal é um CI de alta biodisponibilidade pulmonar e discreta oral, com rápida metabolização hepática. Dentre os CEs nebulizados, a BUD apresenta biodisponibilidade oral menor do que a dipropionato de beclometasona (DBP), 11 e 26% respectivamente (Mollmann H et al., 1998, Daley-Yates

PT et al., 2001, Berger WE., 2004). Como outras propriedades importantes, acrescentam-se a ligação protéica e a atividade hidrofílica, que favorecem mínima afinidade com o receptor específico, aumento do clearance da droga, garantindo menor absorção (Barnes PJ., 1998). Estas características inerentes à BUD, colocam este CI a um risco três vezes menor de supressão do eixo, quando comparado ao PF em crianças asmáticas (Lipworth BJ et al., 1997). Para ilustrar, Todd GRG et al. (2002b) constataram 33 casos de insuficiência adrenal por uso de CI, dos quais 91% eram representados por PF, em doses orientadas pelas diretrizes de tratamento da asma.

A deposição das partículas medicamentosas nas vias aéreas espásticas, pode ser comprometida, em especial na criança, que anatomicamente apresenta calibre brônquico reduzido (Salman B et al., 1990; *American Association for Respiratory Care*, 1991; Dolovich M., 1991; Barry PW, O'Callaghan C., 1993). Neste aspecto, torna-se importante a consideração da fisiopatologia respiratória, na fase aguda de sibilância, para a escolha do dispositivo inalatório mais adequado. Os nebulizadores são bem indicados nas crises de sibilância nas crianças de baixa idade, superando os inaladores dosimetrados acoplados ao espaçador e à máscara, por garantirem oferta gradual e contínua da droga, com broncodilatação crescente (Souza LSF., 1998; Kajosaari M. et al., 2000).

À disposição comercial, existem os nebulizadores a jato de fluxo contínuo que são comumente utilizados nos hospitais e domicílios e, os nebulizadores a jato sincronizados com a respiração. Estes últimos apresentam uma válvula que se fecha durante a expiração, impedindo a perda da droga nesta fase (Nikander K., 1994; Nikander K., Bisgaard H., 1999; Bellany DBEM., 1999). Nikander K. et al. (2000), mostraram que, em crianças asmáticas ou saudáveis, a massa inalada de BUD era maior para o tipo sincronizado (sincronizado 30,1%; fluxo constante 18,1%). Isto reforça que a técnica sincronizada com a respiração, em crianças, garante maior quantidade de droga inalada, com reduzida perda de aerosol na fase expiratória (Coates AL, HO SL., 1998; Nikander K; Bisgaard A., 1999)

Quanto à dose no tratamento da sibilância, é importante a caracterização de duas situações: a primeira, o uso crônico do CE como profilático e a segunda em crise aguda. A criança em crise de BE, pelo comprometimento da via aérea,

tem menor depósito da droga nebulizada no pulmão, em torno de 9% (Lödrup Carlsen et al., 1998). Este problema pode ser amenizado mediante a oferta de maior dose de CI (Singhi S et al., 1999). Mas, no conceito de que a curva dose-resposta do CI exibe a partir de certo ponto, benefício significativo, torna esta conduta questionável (Price JF., 1997; Bousquet J et al., 2002).

É certo que, o emprego de alta dose de CI em pediatria precisa de melhor avaliação quanto aos efeitos colaterais (Garret J et al., 1998). No entanto, os estudos a respeito da toxicidade colocam que os efeitos sistêmicos da BUD são de baixa frequência ou, no máximo, são proporcionais aos observados com outros glicocorticóides. A segurança do uso de doses altas de CI na crise aguda tem apoio da literatura (Daugbjerg P et al., 1993; Nana A et al., 1998; Marik PE., Varon J., 2002), que também propõe nessa situação um escalonamento gradativo das doses de CI (Nana A et al, 1998; Volovitz B., Nussinovitch M., 2001).

Para estabelecer as melhores condições de análise a respeito de segurança da corticoterapia, na metodologia do estudo foram considerados estes três pontos: tipo de CE, sistema de administração e dose. Neste critério, justificaram na pesquisa a eleição do CI BUD, fornecida por meio de nebulizador sincronizado com a respiração (nebulizador Pulmipar®), em doses diárias de 2000µg, com redução progressiva.

6.2.2- comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal

A corticoterapia inalatória, mesmo em curto período terapêutico, em doses orientadas pelas diretrizes de tratamento de asma, pode comprometer o eixo HHA, retratando a maior importância da monitorização clínica e laboratorial durante o uso de CE (Toogood JH., 1998). (Nassif E et al., 1987; Toogood JH., 1998; Nelson HS et al., 2002)

Num levantamento por questionários aos médicos, foi possível observar que, mesmo em uso prolongado de CE, os profissionais não tinham a rotina de monitorizar o eixo e, 37,5% dos entrevistados desconheciam os métodos laboratoriais

específicos. Esta pesquisa, provavelmente, pode refletir a necessidade de maior divulgação de pesquisas sobre o assunto. (Oliveira R., 2007)

A maioria dos trabalhos coloca a possibilidade do CE em comprometer o eixo, mediante tratamento prolongado. Todavia, alguns questionam tal fato, exemplificando situações de supressão do eixo, mesmo em curtos períodos de uso. O prejuízo do eixo sob prednisolona foi observado por Volovitz et al. (1998) no sétimo dia de terapêutica e, Zora JA et al. (1986) com cinco dias de prednisona (2 mg/kg/dia). Kannisto et al. (2000), mostraram que duas semanas de BUD (800µg/dia) reduziram o cortisol basal.

Numa atividade normal do eixo HHA é observada síntese endógena de cortisol alta pela manhã, que reduz gradativamente no decorrer do dia, determinando um sincronismo de produção, chamado ritmo circadiano. A existência de um biorritmo adequado, permite o organismo a se proteger contra os eventos periódicos no ambiente, por meio de mecanismos compensatórios adaptativos para a homeostase interna e estabilização orgânica (Van Cauter E , Turek FW., 1995).

Inúmeros fatores ambientais e comportamentais, denominados de sincronizadores, facilitam a interferência na dosagem de cortisol e, portanto na expressão do ritmo circadiano (Gunnar MR et al., 1992). Um sincronizador não cria um ritmo, ele apenas influencia a sua expressão, alterando o período do seu pico relacionado à hora do dia e, como exemplos clássicos têm-se a dieta e o repouso (Leal AMO et al., 1995; Santiago LB et al., 1996). A interferência nutricional foi ilustrada por Oliveira MHA et al., (1993), ao observarem maior taxa de corticosterona pela manhã, durante a restrição de dieta em animais, sem o comprometimento da dosagem vespertina. No estudo de Silva et al. (2007) foi colocado que a privação de sono e da dieta pode representar estresse, elevando a síntese matutina de cortisol, conforme outros relatos na literatura (Gunnar M et al., 1985; Tennes K., Vernadakis A., 1977).

Um outro aspecto que pode influenciar os resultados de dosagem é a presença de cortisol no leite materno e nas fórmulas lácteas (Magnano CL. et al., 1989). Por isso é importante que o material de coleta de saliva seja obtido dentro de um intervalo da ingesta, evitando as amostras onde, na coleta, houve refluxo e contaminação. Este

cuidado foi considerado no estudo, tendo também a certeza da ausência de resíduo alimentar com a inspeção prévia da cavidade oral.

Muitas vezes, os trabalhos não relatam estes detalhes técnicos, prejudicando toda a análise. Dieta, repouso, contaminação na coleta, ou até mesmo a submissão ao estresse são minúcias técnicas que podem estar embutidas no contexto de uma pesquisa e, que se não forem valorizadas e analisadas, comprometem a veracidade dos resultados. Talvez, estes fatos expliquem as discordâncias das observações entre os autores.

Mesmo na criança mais jovem, que se encontra em processo de amadurecimento da resposta metabólica, é possível notar a influência do estresse na dosagem de cortisol (Motta GM et al., 2002). Sensações de medo, dor, ansiedade têm maior ênfase na criança, que por se sentir mais frágil, não consegue controlar estes sentimentos, predispondo, desta forma, uma maior influência do estresse. (Field T et al., 1988; Ashman SB et al., 2002; Fogaça MC et al., 2005).

Visando a interferência do estresse sobre a dosagem de cortisol, o estudo inseriu um grupo de 25 crianças (16 do sexo masculino), com idade mediana de 382 dias, que foram submetidas a uma situação de estresse representada pela internação hospitalar. A mensuração do estresse foi realizada no estudo por convenção de uma escala de intensidade de procedimentos (Ashman SB et al., 2002), os quais foram controlados por observação diária, do momento de ingresso hospitalar até à coleta do exame. Nesta análise, foi confirmada a concepção de outros autores (Giuntini PB, 2006; Cunha et al., 2002) na literatura de que o estresse pode interferir no eixo, elevando os valores de dosagem matutina e vespertina de cortisol ($p < 0,05$, teste t-Student) (Gráfico 30). Também foi verificada diferença da dosagem entre as medidas matutina e vespertina nos pacientes sob estresse, representando a ausência de alteração rítmica, apesar do aumento da concentração de cortisol. (Gráfico 29, 30b)

O período mínimo estabelecido para a coleta de exame das crianças foi de 48 h de internação, tempo este já suficiente para demonstrar possível anormalidade, uma vez que a literatura coloca que 30 minutos de submissão aos fatores estressores,

como punção venosa, dor, calor, medo pode evidenciar as alterações do cortisol em saliva (Gil A, et al. 2002).

O ritmo circadiano pode ser comprometido na corticoterapia, mediante mecanismo de *feed-back* negativo, que bloqueia a síntese endógena de cortisol na adrenal, levando à chamada insuficiência adrenal secundária. Covar RA., et al (2000) evidenciou que crianças asmáticas graves, em tratamento com CI contínuo e corticoterapia sistêmica apresentaram, como principal efeito adverso, a supressão do eixo HHA (56%). Em acréscimo, alguns autores enfatizam que a incidência da crise adrenal aguda pode ser mais alta do que se imagina, mesmo em crianças recebendo dose de CI recomendada pelas diretrizes internacionais de tratamento da asma (Todd GRG et al. 2002).

No presente estudo, foram avaliadas 74 crianças (idade mediana de 276 dias), com características descritivas homogêneas, exceto quanto à predominância do sexo masculino (63,5% da amostra) (Tabelas 8, 9) (Quadro 4). Todavia, este fato não prejudicou a análise, uma vez que a literatura coloca que o sexo não interfere na dosagem de cortisol salivar (Francis SJ et al., 1987; Kiess W et al., 1995; Silva et al., 2007). A opção no estudo de avaliar pacientes em faixa etária menor foi importante, em virtude da frequência dos efeitos adversos do CE ser mais expressiva quando a função pulmonar ainda, encontra-se preservada (Brutsche MH et al., 2000; Harrison TW et al., 2001; Tattersfield AE et al., 2004)

As crianças submetidas ao tratamento randomizado tiveram no estudo a monitorização adrenal, por meio de dosagem de cortisol salivar. As coletas foram realizadas pela manhã e tarde, em horários com referência à literatura (Castro M., 2003) nos dias 3,5,7 e 10 do acompanhamento médico. Estes períodos foram importantes porque permitiram avaliar a presença de possível comprometimento do eixo de forma mais precoce (3 dias), durante o uso de CE, o que não é muito explorado na literatura, assim como verificar a existência ou não de recuperação pela retirada do medicamento.

Da análise entre os subgrupos, foi notado que os pacientes sob PRED apresentaram valores elevados de dosagem matutina de cortisol no terceiro dia de uso de CE ($p < 0,005$). No decorrer do tratamento, a dosagem matutina apresentou redução gradativa até o 10º dia, a partir do qual não houve mais diferença. (Tabelas 12 a 21)

(Gráficos 31 a 33). Em comparação com os valores de dosagem de cortisol obtidos de crianças saudáveis (Silva et al., 2007), confirmou-se a predominância da dosagem de cortisol cedo no 3º dia de tratamento ($p=0,003$, ANOVA). (Tabelas 12 a 21) (Gráficos 31 a 33). Em comparação com os valores de dosagem de cortisol obtidos de crianças saudáveis (Silva et al. 2007), confirmou-se a predominância da dosagem de cortisol cedo no 3 dia de tratamento ($p=0,003$, ANOVA) (Tabelas 22 a 25) (Gráficos 37 a 47).

Sabendo que o uso de CE pode predispor ao hipercortisolismo clínico, porém, com baixos níveis de cortisol, por *feed-back* negativo sobre o eixo HHA, haveria a necessidade de uma explicação para estes resultados elevados de cortisol em uso de PRED. Um erro da técnica de dosagem não seria a resposta, uma vez que a dosagem em saliva pelo método de radioimunoensaio e anticorpo anticortisol-3-oxima é um exame de alta especificidade para o cortisol (100%) e de baixa reatividade cruzada com outros esteróides (0,1% BUD e PRED). (Vieira JG et al., 1984). A possibilidade de estresse também foi descartada por não apresentar valor estatístico na análise de regressão logística ($p>0,05$) (Tabelas 9, 11).

Analisando as variáveis interferentes no estudo para os subgrupos, foi notado como único fator possível de interferência, o número de refeições diárias (Tabela 26). Nossos dados ainda sugeriram que a cada unidade somada ao número de refeições diárias, houve a tendência de reduzir em 80% a chance de alteração de cortisol no terceiro dia de tratamento. Também favorável a esta opinião, Silva et al. (2007), colocaram que o número de refeições diárias tem correlação linear negativa com o cortisol matutino. Comparando o número de dietas ao longo do tratamento do grupo PRED, havia um número reduzido de frequência alimentar, explicada pela menor aceitação ou pausa, mediante desconforto respiratório no 3º dia do acompanhamento. Desta forma, este dado é condizente com a observação na literatura e explica a alteração na dosagem observada para o grupo PRED.

Os pacientes sob BUD mostraram valores de dosagem vespertina progressivamente mais baixos, sendo esta diferença de significado estatístico no 10º dia da observação, representando 3 dias do término do CE. (Tabelas 12 a 19) (Gráficos 34 e 35) No 15º dia houve a normalização desta dosagem. (Tabelas 20 e 21) A comparação

destas alterações com os valores de normalidade também foi significativa para o dia 10 exclusivamente (D10 tarde, $p = 0,000$; D15 tarde, $p = 0,534$, Mann Whitney). Isto significa que o uso de BUD levou à supressão do eixo HHA no 10º dia do acompanhamento, mas com recuperação rápida observados aos 8 dias da suspensão do CE (15º dia).

Todos os pacientes sob BUD receberam CI em doses fracionadas distribuídas em horários diurnos e noturnos. Portanto, há o questionamento de que se esta influência sobre a medida vespertina de cortisol poderia ser explicada por uma terapêutica que contradiz o princípio fisiológico do ritmo circadiano. Pensando nisto, muitos estudos indicam na corticoterapia sistêmica, o fracionamento da dose diária em 2/3 manhã e 1/3 tarde (Melby JC., 1974), mas para o CI é orientado usualmente dividir em duas tomadas, sem especificar a distribuição da dose no decorrer do dia (Pedersen S., 1999). No estudo de Krasner AS. (1999) o uso de CI em dose matutina única ou fracionada manhã e fim da tarde (17 h) produziu menor supressão do que à noite. Segundo Utiger RD. (1993), o uso de CI em dose alta à noite, pode aumentar a chance de supressão do eixo. .

Considerando que para haver ritmo circadiano é necessário existir uma amplitude de dosagem, ou seja uma diferença entre os períodos de coleta, observamos que tanto em uso de BUD quanto de PRED isto foi possível. No caso da terapêutica com BUD esta amplitude foi comparada com pacientes normais, não mostrando nenhuma diferença. Isto coloca que apesar da BUD conferir uma supressão após 72h da retirada do CI, ela não compromete o ritmo circadiano.

Porém o mesmo foi verificado em uso de PRED, que por apresentar uma concentração matutina elevada, especialmente no 3º dia de tratamento, mostrou amplitude não compatível com a situação de normalidade (Gráfico 30b).

O Gráfico 48 demonstra claramente a tendência de queda da concentração matinal de cortisol em uso de PRED durante o tratamento. Analisando o risco relativo para reduzir oncentração de cortisol em percentil de normalidade inferior a 5, foi notado que esta chance aumenta em uma vez e meia após a retirada do CE. Isto pode indiretamente, sugerir a possibilidade de supressão do eixo. Porém, este fato não pôde ser identificado na falta da dosagem laboratorial após o 15º dia do acompanhamento.

Apesar dos CIs não serem isentos de efeitos indesejáveis, eles apresentam uma razão de risco-benefício muito melhor do que a obtida com o uso de CEs orais (Barnes PJ., 1998). Contudo, na análise dos resultados laboratoriais deve ser lembrada a influência de outros fatores como a existência de uma variação individual da resposta sistêmica ao CI (Warner J. et al., 1989) e ao método laboratorial empregado. Para exemplificar Clark DJ., et al (1996) não identificaram anormalidade na dosagem de cortisol plasmático matutino em uso de CI, mas confirmaram a alteração por dosagem noturna de cortisol urinário. Os mesmos achados foram identificados por outros autores (Altman LC et al., Wilson AM et al., 1998). Isto torna relevante sempre a consideração da qualidade do método utilizado para avaliar o eixo. Volovitz B et al. (1998), utilizando BUD em dose escalonada por 7 dias, de forma semelhante a nossa metodologia, não observou o comprometimento da dosagem de cortisol, avaliada no 8º dia de tratamento, porém para esta análise foi utilizada a dosagem de cortisol salivar matutina.

7 CONCLUSÕES

Na sibilância moderada a grave de crianças abaixo de três anos hospitalizados, a budesonida em alta dose, associada ao fenoterol mostrou-se eficaz para reduzir o escore clínico e recuperar as taxas de oxigenação.

Comparativamente, a resposta terapêutica da budesonida foi superior à prednisona, mediante melhora clínica três vezes mais rápida, com menor incidência de recaídas e falhas. A eficácia da budesonida sobre a prednisona foi reafirmada, pela possibilidade deste corticóide inalado levar à recuperação clínica, nos casos que falharam pelo tratamento inicial com corticoterapia sistêmica.

Na avaliação adrenal por dosagem de cortisol salivar, durante a corticoterapia, houve elevação das medidas matutinas de cortisol no terceiro dia de tratamento com prednisona, com queda progressiva e em maior velocidade após a retirada do corticóide, evidenciando o comprometimento do ritmo circadiano. A atribuição do aumento desta dosagem no terceiro dia da terapêutica foi pela menor ingesta alimentar, característica esta reconhecida no estudo como fator interferente. Em uso de budesonida houve redução da dosagem vespertina de cortisol salivar após 3 dias da retirada do corticóide, com normalização no 8º dia. Todavia, a alteração rítmica em uso do corticóide inalado não foi observada, colocando desta forma a segurança terapêutica da mesma.

8 REFERÊNCIAS

Afilalo M, Guttman A, Colacone A, Dankoff J, Tselios C, Stern E, Wolkove N, Kreisman H. Efficacy of Inhaled Steroids (Beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the Emergency Department: A randomized Clinical Trial. *Annals of Emergency Medicine*. 1999; 33(3):304-9.

Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CGD. Tests of adrenal insufficiency. *Arch Dis Child*. 1999; 80: 330-33.

Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33 (3): 208-30.

Allen AB, Bronsky EA, LaForce CF, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. *J Pediatr* 1998;132:472-7.

Altman LC, Findlay SR, Lopez M, et al. Adrenal function in adult asthmatics during long-term daily treatment with 800, 1200 and 1600 µg triamcinolone acetonide. *Chest*. 1992; 101: 1250-1256.

American Association for Respiratory Care: Aerosole Consensus Statement, 1991. *Resp Care* 1991;36:916-921.

Ashman SB, Dawson G, Panagioties H, Yamamda E E, Wilkinson CW. Stress hormone levels of children of depressed, mothers. *Dev Psychopathol*. 2002; 14 (2): 333-49.

Barben JU, Robertson CF, Robinson PJ. Implementation of evidence-based management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36: 491-7.

Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102 (4): 531 – 538.

Barnes PJ, Pederson S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (3 Pt 2): S1-53.

Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332(13):868-75.

Barry PW, O'Callaghan C. Optimum use of a spacer device. *Arch Dis Child*. 1993; 69: 693-94.

Bellellany Dbem. Nebuliser therapy GPIAG (GP'S in Asthma Group). Improving respiratory care. 1999; 5: 1-5.

Berger WE. Segurança da posologia diária de budesonida suspensão para nebulização (Pulmicort®) em lactentes de 6 a 12 meses. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology- São Francisco – Estados Unidos, 2004.

Bisgaard H. Use of Inhaled Corticosteroids in Pediatric Asthma. *Pediatric Pulmonology*, Supplement 1997; 15: 27 – 33.

Blic J, Delacourt C, Bourgeois ML, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 14-20.

Bondy PK. Disorders of the adrenal cortex. In: WILSON, J. D.; FASTER, D. W. *Textbook of Endocrinology*. W. B. Saunders Company, 1985. p. 816.

Bousquet J, Ben- Joseph R, Messonnier M, Alemao E, Gould AL. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma. *Clin Ther*. 2002; 24 (1): 1-20.

Brenner BE, Guishard KA, Chavda KK, Wray A, Camargo CA Jr. Randomized trial of high dose inhaled flunisolide versus placebo in asthmatics discharged from the emergency department [abstract]. *Chest*. 1998;114(suppl):298S-299S.

Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988;81:624-9.

Brutsche MH, Brutsche IC, Munavvar M, Langley SJ, Materson CM, Daley-Yates PT, et al. A comparison of pharmacokinetics and systemic effects in inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and health volunteers: a randomise crossover studey. *Lancet*. 2000; 356: 556-561

Calixto, C. et al. Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants. *J Pediatr*. 2002; 140:116-18.

Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:452-57.

Canadian Medical Association. Inhaled glucocorticosteroids in adults and children. *CMAJ*. 1999; 161 (11 Suppl 1): 24-32.

Canny GJ, Reisman J, Healy R, et al. Acute asthma: observations regarding the management of a pediatric emergency room. *Pediatrics* 1989; 83:507-512.

Casale TB, Nelson HS, Strickon WE, Raff H, Newman KB. Suppression of hypothalamic-pituitary adrenal axis activity with inhaled flunisolide and fluticasone propionate in adult asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 87(5): 379-85.

Castro M, Moreira AC. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47 (4): 358-367.

Castro M, Moreira AC. Diagnóstico laboratorial da Síndrome de Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46 (1): 97-19505, 2002.

Castro M, Elias PCL, Quidute AR, Halah FPB, Moreira AC. Outpatient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 878-82.

CDC. department of health and human services – centers for disease control and prevention – national center for health statistics e- stats- division of data services – fact sheet – released 10/05/2001 [cited 2001 Oct 09]. Available from:
<http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma/asthma.htm>.

Chao L.C., Lin Y.Z., Wu W.F., Huang F.Y. Efficacy of nebulized budesonide in hospitalized infants and children younger than 24 months with bronchiolitis. *Acta Paediatr Taiwan* 2003 Nov-Dec; 44(6): 332-5.

Clark DJ, Clark RA, Lipworth BJ. Adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate given by large volume spacer to asthmatic children. *Thorax* 1996; 51: 941-943.

Clinical Window Journal. Once-Daily Alvesco® (ciclesonide) has no effect on HPA-Axis Function in Asthma. [Serial on the Internet]. 2004. Available from:
<http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=8664>

CHRISTY, N.C. HPA failure and glucocorticoid therapy. *Hosp Pract*. 1984; 9: 77-89.

CHRISTY, N.C. Pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy. *N Engl J Med*. 1992; 326: 266-7.

III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 2002; 28 Supl 1: 1-28.

Coates AI, Ho SI. Drug administration by jet nebulization. *Pediatric Pulmonology*. 1998; 26:412-423.

Connet GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Prednisolone and salbutamol in the hospital treatment of acute asthma. *Arch Dis Child*. 1994; 70: 170-3.

Contreras LN, Arregger AL., Persi GG, Gonzales NS, Cardoso EM. A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotropin. *Clinical Endocrinology*. 2004;61: 675-682.

Covar RA, Leung DYM, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn J. Risk factors associated with glucocorticoid – induced adverse effects in children with severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 106: 651-659.

Cunha CF, Silva, IN. Resposta hipofisária- adrenal ao teste de estímulo com o hormônio liberador de corticotrofina em crianças hospitalizadas. *Arq Brás Endocrinol Metab*. 2002; 46 (2): 1-9.

Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, Dallow N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:400.

Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederikson B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. Comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroids (budesonide) and systemic steroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr*. 1993; 82: 547-51.

De Blic J. Asthme du nourrisson: concepts actuels. *Arch Pediatr* 1999; 6: 205-10.

Taussig, LM Wheezing in infancy: When is it asthma? *Pediatr Pulmonol* 1997; 16: 90-1. Bergmann RA. Whole population or high-risk group? *Childhood asthma*. *Eur Respir J* 1998; (Suppl):279s-12.

Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101 :S440 –S446

Devidayal, S Singhi, L Kumar and M Jayshree. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 835-40.

Díaz Atencio V. Consideraciones generales sobre los aerosoles terapéuticos. *Ver Hosp Niño*. 1993; 12 (1): 41-3.

Dluhy RG. Clinical relevance of inhaled corticosteroids and HPA axis suppression. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S447-50.

Dolan LM, Kesarwzla HH, Holroyde JC, Fischer TJ. Short- term, high-dose systemic steroids in children with asthma: the effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J J Allergy Clin Immunol*. 1987; 80: 81-7.

Dolovich M: Clinical aspects of aerosol physics. *Resp Care* 1991;36:931-938.

Drake AJ, Howells RJ, Shield JPH, Prendiville A, Ward PS, Crowne EC. et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ*. 2002; 324: 1081-3.

Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: Influence of drug, dose, age and device. *Allergy* 2001;56:944–948.

Dunlop KA, Carson DJ, McGovern V, McNabol J, Shields MD. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89:713-716.

Dunlop KA, Carson DJ Shields MD. Hypoglycemia due to adrenal suppression secondary to high dose nebulized corticosteroid. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(1):85-6.

Eason J, Markowe HLJ. Controlled investigation of deaths from asthma in hospitals in the North East Thames Region. *British medical Journal*. 1987; 294: 1255-58.

Edmonds ML, Camargo Jr CA, Pollack Jr CA, Pollack Jr CV, Rowe BH. The effectiveness of Inhaled corticosteroids in the Emergency Department Treatment of Acute Asthma: A Meta- Analysis: *Ann Emerg Med*. 2002; 40 (2): 145-54.

Eid N, Morton R, Olds B, Clark P, Sheikh S, Looney S. Decreased morning serum cortisol levels in children with asthma with inhaled Fluticasone propionate. *Paediatrics*. 2002; 109 (2): 217-21.

Elmstahl S, Ekstrom H, Galvard H, Johnnell O, de Verdier MG, Norjavaara E. Is there na association between inhaled corticosteroids and boné density in postmenopausal women ? *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 91-6.

Emmerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, Gibbs MA, Pollack CV Jr, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of relapse form for acute asthma among adults presenting the other emergency department. *Chest*. 1999;115:919-927.

Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. *Arch Dis Child* 1992;67:586-91.

Fanta C, Rossing TH, McFadden Jr ER. Glucocorticoids in acute Asthma *The American Journal of Medicine*. 1987; 74: 845-85.

Field T, Healy B, Goldstein S, Perry S, Bendell D. Infants of depressed mothers show "depressed" behavior even with nondepressed adults. *Child Dev*. 1988;59:1569-79.

Fogaça MC, Carvalho WB, Peres CL, Lora MI, Hayashi LF, Verreschi ITN. Cortisol salivar como indicador da função adrenal em lactentes saudáveis com massagem terapêutica. *Sao Paulo Med J* 2005; 123 (5): 215-18.

Fontes MJF, Fonseca MTM, Camargo PAM, Affonso AGA, Calazans GMC. Asma em menores de cinco anos: dificuldades no diagnóstico e na prescrição da corticoterapia inalatória. *J Brás Pneumol* 2005; 31(3): 244-53.

Francis P, Geelhoed G, Harris MA, Morton J, Efthimiou J, Barnacle H. Effect of nebulised fluticasone propionate 1mg twice daily compared with oral prednisolone in pre-school children aged 48 months or less with an acute exacerbation of asthma. Respiratory Department, Worldwide Clinical Research, Glaxo Wellcome, Greenford, UK. *Eur Respir J* 1997; 10 (P1801): 275-S.

Francis SJ, Walker RF, Riad- Fahmy D, Hughes D, Murphy JF, Gray, OP. Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations. *Journal of Pediatrics* 1987; 11: 129-133.

Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1052-1058.

Fuller R, Johnson M, Bye A. Fluticasone propionate—an update on preclinical and clinic experience. *Respir Med* 1995;89(suppl A):3–18.

Garret J, Willims S, Wong C, Holdawau D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with in increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 12-17.

Gibbs MA, Camargo CA Jr, Rowe BH, et al. Therapeutic controversies in severe acute asthma. *Acad Emerg Med* . 2000;7:800-815.

Gibson PG, Saltos N, Fakes Kellie. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonida in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 32-6.

Gil A, Escosteguy NU, Picon P, Zanei AP, Luz C, Litvin E, et al. A resposta adrenocortical em crianças submetidas a uma situação de estresse (relacionada à observação do comportamento e da interação com os cuidadores, considerando as variáveis – “temperamento e apego “). *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul- SPRS*. 2002; 24 (2): 1- 8.

Gillies J. Overview of delivery system issues in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997; 15: 55-8.

Giuntini, PB. Avaliação do estado de ansiedade em pacientes submetidos a cirurgias eletivas sob regime ambulatorial ou sob regime de internação [tese]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2006.

Global Initiative for Asthma – Global strategy for asthma management and prevention, National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute revised, 2002.

Gomez F, Galvan R, Frenk S, Cravioto J, Chavez R, Vasquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. *J Trop Ped* 1956; 2: 77-83.

Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79: 923–31.

Guidelines for the Diagnosis and management of Asthma National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 425-34.

Gries MD, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *The Journal of Pediatrics*. 2000; 136 (3): 2998- 303

Grunfeld A, Bai A, Shragg DL, et al. High dose inhaled budesonide versus prednisone in patients with acute asthma discharged from the emergency department (ED). *Clin Invest Med*. 1997;20(suppl):S14-S15.

Gunnar MR. Reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system to stressors in normal infants and children. *Pediatrics* 1992; 90 (3 pt 2): 491-497.

Gunnar M, Malone S, Vance G, Fisch RO. Coping with Aversive stimulation in the neonatal period: Quiet sleep and plasma cortisol levels during recovery from circumcision. *Child Development* 1985; 56: 824-834.

Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, Smith G, Milavetz G, Stillerman A. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987;110:627-33.

Harrison BDW, Rees LH, Cayton RM, Nabarro JDN. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function in asthmatics whose oral steroids have been stopped or reduced. *Clinical Endocrinology* 1982; 17: 109-118.

Harrison TW, Wisniewski A, Honour J, Tattersfield AE. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. *Thorax*, 2001; 56:186–191.

Hendeles L, Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbation of asthma in children ?. *J Pediatr*. 2003; 142 (2 Suppl): S26-S33.

Hensen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355:542-5.

Hill JM. Nebulized corticosteroids in the treatment of patients with asthma. *Thorax*. 1999; 54: 661-63.
Hindmarsh P. Commentary: Exogenous glucocorticoids influence adrenal function, but assessment can be difficult. *BMJ* 2002; 324: 1083.

Hoffman IB, Fiel SB. Oral vs repository corticosteroids therapy in acute asthma corticosteroid therapy in acute asthma. *Chest*. 1988; 93: 11-3

Hollman GA, Allen DB. Overt glucocorticoid excess due to inhaled corticosteroid therapy. *Pediatrics* 1988;81:452-5.

Hubbaqrd RB, Smith CJP, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1563-6.

Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonida suspensão para inalação: revisão de sua utilização em lactentes, crianças e adultos portadores de doenças respiratórias inflamatórias. *Drugs* 2000; 60: 1141-78.

Rodrigo C, RodrigoG. Early administration of hydrocortisone in the emergency room treatment of acute asthma: a controlled clinical trial. *Respiratory medicine* 1994; 88: 755-761.

Jerjes WK, Cleare AJ, Wood PJ, Taylor NF. Assessment of subtle changes in glucocorticoid negative feedback using prednisolone: comparison of salivary free cortisol and urinary cortisol metabolites as endpoints. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 279-86.

Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(Suppl 2):169-76.

Johansson SA, Andersson KE, Brattsand R, et al. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *Eur J Respir Dis Supl*. 1982; 122: 74-82.

Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroids effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Kajosaari M, Syvänen P, Förars M, Junturen- Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolites may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; 11: 198-202.

Kamada AK, Parkers DP, Szeffler SJ. Inhaled glucocorticoid therapy in children: how much is safe? *Pediatr Pulmonol* 1992;12:71-72.

Kannisto S, Korppi M, Remes K, *et al.* Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:652–7.

Kattan M, Gurwitz D, Levison H. Corticosteroids in status asthmaticus. *J Pediatr.* 1980; 96 {3 (pt2)}: 596-9.

Kelly WH. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 469-78

Kiess W, Meidert A, Dressendörfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, *et al.* Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: Relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatric Research* 1995; 37 (4): 502-6.

Kokron CM. Lisina-Vasopressina na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de crianças alérgicas tratadas com corticosteróides, oral ou inalatório. [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1992.

Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999; 282: 671-676.

Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guillaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 66: 343-348.

Leal AMO, Forsling ML, Moreira AC. Diurnal variation of the pituitary-adrenal and AVP responses to stress in rats under food restriction. *Life Sciences* 1995; 56: 191-198.

Levy LM, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax.* 1996; 51: 1087-92.

Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):941-55.

Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. *Thorax* 1997;52(8):686-9.

Lipworth BJ. Pharmacokinetics of inhaled drugs. *Br J Clin Pharmacology.* 1996; 42 : 697 –705.

Lodrup Carlsen KC, Nikander K, Carlsen KH. How much nebulized budesonide reaches infants and toddlers? *Arch Dis Child* 1992;67:1077-9.

Luksza AR: Acute severe asthma treated without steroids. *Br J Dis Chest* 1982;76:15-19.

Macdessi JS, Randell TL, Donaghue KC, *et al.* Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma. *Med J Aust* 2003;178:214–16.

Maghnie M, Uga E, Temporini F, Di Iorgi N, Secco A, Tinelli C. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypopituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia. Low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation testes. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 152 (5): 735-41.

Magnano CL, Diamond EJ, Gardner JM. Use of salivary measurements in young infants: A note of caution. *Child Dev* 1989; 60: 1099-101.

Manjra AI, Lee BW, Panovm M, Putnik U, Efthimiou J, Barnacle H. Respiratory Department, Worldwide Clinical Research, Glaxo Wellcome, R & D Ltda. Greenford, UK. Effect of nebulised fluticasone propionate 1mg twice daily compared with oral prednisolone in children aged 4-16 years with acute exacerbation of asthma. *Eur Respiratory J*. 1997, 10 (P 1802): 275-S.

Majeed A, Moser K. Prescribing for patients with asthma by general practitioners in England and Wales. 1994-96. *Health Stat Q* 1999; 1: 16-20.

Makolkina VI, Ovcharenko SI, Peredel'skaia AO. Effective control of a severe exacerbation of bronchial asthma. *Ter Arkh* 2004; 76(8): 46-50.

Marcus-Perlman Y, Tordjman K, Greenman Y, Limor R, Schenkerman G, Osher E, Stern N. Low-dose ACTH (1ug) Salivary test: a potential alternative to the classical blood test. *Clinical Endocrinology*. 2004; 61: 675-682.

Marik PE, Varon J. Oral vs inhaled corticosteroids following Emergency Department Discharge of patients with Acute Asthma. *Chest*. 2002; 121 (6): 1735-36.

Martin LE, Harrison C, Tanner RJN. Metabolism of beclomethasone dipropionate by animals and man. *Postgrad Med J* 1975; 51: 11-20.

Martinelli CE Jr, Sader SL, Oliveira EB, Daneluzzi JC, Moreira AC. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 67-71

Matthews EE, Curtis PD, McLain PI, Morris LS, Turbitt ML. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 841-3.

McCarthy TP. Rapid to budesonide (Pulmicort) inhaled via the Nebuhaler in asthmatic children. *BJCP* 1990; 44(5): 180-2.

McFadden ER Jr, Kiser R, deGroot WJ, et al. A controlled study of the effects of single doses of hydrocortisone on the resolution of acute attacks of asthma. *Am J Med.* 1976;60:52-59.

Melby JC. Systemic Corticosteroid Therapy, Pharmacology and Endocrinology Consideration. *Ann Int Med.* 1974; 81: 505-512.

Milani GKM, Rosário Filho NA, Ried CA, Figueiredo BC. Budesonida inalatória em crianças com asma aguda. *J Pediatr (Rio J).* 2004; 80 (2): 106-12.

Mitchell CA, Alpérs JH, Morton SM, et al: Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 490S.

Mok J, Levinson H. The wheezing infant. In: Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitz CK. *Childhood asthma-pathophysiology and treatment.* New York, Marcel Dekker, INC., 1987:158-181.

Möllmann H, Wagner M, Krishnaswami S, Dimova H, Tang Y, Falcoz C, Daley-Yates PT, Krieg M, Stöckmann R, Möllmann AC, Derendorf H, Hochhaus G. Single dose and steady state pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of equipotent doses of inhaled fluticasone propionate and budesonide in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002 2001; 41:1329-1338.

Möllmann H, Wagner M, Meibohm B et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:459.

Morice AH, Morris DM, Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 675- 8.

Mortimer KJ, Taja LJ, Smith CJP, West J, Harrison TW, Tattersfield AE, Hubbard RB. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax.* 2006; 61: 405-08.

Motta MG, Brunstein C, Luz C, Perrone S, Lucion AB, Manfro GG. Alterações no eixo do estresse em bebês de mães deprimidas: achados preliminares. IX Jornada Gaúcha de Psiquiatria da Região Sul, IV Jornada Gaúcha, jul 2002.

Murahovschi J. Criança febril. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79 (Supl 1): S55-S64.

Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, Boe Jacob Löfdahl C-G, Selroos Olof, Stahl E. High-Dose Inhaled Budesonide May Substitute of Oral therapy after an acute Asthma Attack. *Journal of Asthma.* 1998; 35 (8): 647-55.

Nassif E, Weinberg M, Sherman B, Brown K. Extrapulmonary effect of maintenance corticosteroid therapy with alternate day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 518-529.

National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S141- 219.

Nave R, Sättele N, Meyer W, Fuhst R, Zrch K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: Suppl. 7,A771.

Nelson HS, Stricker W, Casale TB, Raff H, Fourre JA, Aron DC, Newman KB. A comparison of methods for assessing hypothalamic – pituitary – adrenal (HPA) axis activity in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002; 42:319-26.

Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma: a dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *Am J Respir Care Med* 2000;162:2053-7.

Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. Evaluation of pulsed and breath Synchronized Nebulation of Budesonide as a means of reducing nebulizer wastage of drug. *Pediatric Pulmonology*. 2000; 29: 120-126.

Nikander K, Bisgaard H. Impact of constant and breath-synchronized nebulization on inhaled mass of nebulized budesonide in infants and children. *Pediatric Pulmonology*. 1999; 28: 187-193.

Nikander, K. Drug Nebulization systems. *J Aerosol Med (Suppl)*. 1994; 7: 19-24.

Oliveira MHA, Rodrigues JA, Leal, AMO, Elias LLK, Moreira, AC. Circadian variations of plasma atrial natriuretic peptide and corticosterone in rats with continuous or restricted access to food. *Life Sciences* 1993; 53 (24): 1795-1801.

Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Night time salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4515-21.

Patel RS, Shaw SR, McNytte HE, McGarry GW, Wallace AM. Morning salivary cortisol versus short Synacthen test as a test of adrenal suppression. *Ann Clin Biochem*. 2004; 41(Pt 5): 408-10

Patel L, Wales JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE (a). Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001; 85: 330-3.

Patel RS, Wallace Am, Hinnie J, McGarry GW (b). Preliminary results of a pilot study investigating the potential of salivary cortisol measurements to detect occult adrenal suppression secondary to steroid dose drops. *Clinical Otolaryngology Allied Sci*. 2001;26(3): 231-4.

Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(suppl 39):1-34.

Pedersen S. State of the art: do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.

Pedersen S. Early use of inhaled steroids in children with asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1997; 27
995 – 1006.

Pedersen S. Safety and efficacy of inhaled corticosteroids in children. *Immunol Allergy Clin N Am* 1999; 753-781.

Pereira, Júlio C. R. e Escuder, Maria Mercedes L. Susceptibilidade de crianças asmáticas a infecções respiratórias. *Ver. Saúde Pública*, out. 1997, vol.31, no.5, p.441-447. ISSN 0034-8910.

Piva JP, Garcia PCR, Santana JCB, Barreto SSM. Insuficiência respiratória na criança. *J Pediatr (Rio J.)*. 1998; 74 (Supl 1): S99-S112.

Price JF. Inhaled corticosteroids: Clinical Relevance of Safety Measures. *Pediatric Pulmonology*., Supplement. 1997; 15:40-5.

Priftis KN, Papadimitriou A, Gatsopoulou E, Yiallourous PK, Fretzayas A, Nicolaidou P. The effect of inhaled budesonide on adrenal and growth suppression in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2006; 27: 316-20.

Priftis K, Averard ML, Millner AD. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. *Eur J Pediatr* 1991;150:448-449.

Riad-Fahmy D, Read GF, Walker RF, Grigths K. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocrine Reviews*. 1982; 3: 367-95

Rodrigo G, Rodrigo C: Inhaled flunisolide of acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703

Rodrigo GJ. Rapid effects of Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma- An Evidence-Base evaluation. *Chest* 2006; 130 (5): 1301-11:

Rodrigo G J. Rapid Effects of Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma, an Evidence-Based Evaluation. *Chest* 2006; 130:1301-1311.

Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 1: CD000195

Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. N. 3, 2000. Oxford: Update Software.

Rowe BH, Bota GW, Fabris LF, Therrien AS, Milnor RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department. *JAMA*. 1999; 281 (22): 2119-26.

Russel G. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency. *Arch Dis Child*. 2002; 87: 455-6.

Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, et al. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1982;122:86-95.

Salman B, Wilson NM, Silverman M. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers ? *Arch Dis Child*. 1990; 65: 401-3.

Sano F, Cortez GK, Solé D, Naspitz CK. Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months receiving intravenous hydrocortisone. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 699- 703.

Santana JCB, Barreto SSM, Carvalho PRA. Fatores associados com asma aguda grave na infância : aspectos epidemiológicos e clínicos. *J Pediatr (Rio L)*. 1997; 73 (5): 324-34

Santiago LB, Jorge SM, Moreira AC. Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 157-161.

Santos JML. Inhaled Corticosteroids in Childhood Asthma. *Pediatric Pulmonology, Supplement* 1997; 16: 98 – 100.

Sarinho E. Budesonida inalatória em asma aguda- uma questão de tempo e espaço ? *Jornal de Pediatria*. 2004; 80 (2): 88-90.

Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley JF, Decker JM, Henretig FM, Joffe MD. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann Emerg Med*. 1995; 26: 480-6.

Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, et al. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics*. 1993; 92: 513-18

Scarfone RJ, Friedlaender E. Corticosteroides in acute Asthma: past, present and future. *Pediatric Emergency Care*. 2003; 19 (5): 355- 62.

- Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute Asthma. *N Engl J Med*. 2000; 343: 689-94.
- Schuh S, Coates AL, Birnie R, Allin Tracey, Goia C, Corey M, Dick PT. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2002; 140(1):27-32.
- Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JÁ. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Plumicort Respules) in young children with inhaled steroid – dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 789-96.
- Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Gardinier R, Bierman CW. Double-blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for acute asthma episodes. *Pediatrics*. 1983; 71: 510-14.
- Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106 (1): E8.
- Sherman B, Weinberger M, Chen-Walden, H. Further studies of the effects of inhaled glucocorticoids on pituitary-adrenal function in healthy adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1982; 69: 208- 12.
- Silva ML, Mallozi MC, Ferrari GF. Cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal em crianças saudáveis menores de 3 anos. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (2):121-6
- Silverman M. Wheezing disorders in infants and young children. In: M. Silverman, editor. *Childhood asthma and other wheezing disorders*. London: Arnold; 2002. p. 307–332.
- Singhi S, Banerjee S, Nanjundaswamy H. Inhaled budesonide in acute asthma. *J Paediatr Child Health* 1999;35:483-487.
- Smith MJ. The place of high-dose inhaled corticosteroids in asthma therapy. *Drugs* 1987; 33: 423-429.
- Souza LSF. Aerossolterapia na asma da criança. *Jornal de Pediatria*. 1998; 74 (3): 189-204
- Spangler G, Grossmann E. Biobehavioral organization in securely and insecurely attached infants. *Child Dev*. 1993;64:1439-50.
- Spangler G. The emergence of adrenocortical circadian function in newborns and infants and its relationship to sleep, feeding and maternal adrenocortical activity. *Early Human Development* 1991; 25: 197-208.
- Stick SM, Burton PR, Clough JB, Cox JB, LeSouef PN, Sly PD. The effects of inhaled beclomethasone dipropionate in recurrently wheezy infants. *Arch Dis Child*. 1996; 73: 327-32.

Storr J, Barrell E, Barry W, Lenney W, Hatcher G. Effect of a single dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet*. 1987; i: 879-81.

Svedmyr J., Nyberg E., Thunqvist P., Asbrink-Nilsson E., Hedlin E. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88: 42-7.

Svedmyr J., Nyberg E., Thunqvist P., Asbrink-Nilsson E., Hedlin E. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88: 42-7.

Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83–88.

Sung L, Osmond MH, Klassen TP: Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad Emerg Med* 1998;5:209-213.

Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 1990; 86 (3): 350-6.

Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. The Proceedings of the American Thoracic Society. 2004; 1: 171-75.

Taveira N, Fernandes B, Conde S, Vanzeler M, Pascoal I, Duarte R, et al. Curso Interactivo de Pneumologia – Terapêutica inalatória. IN: Gomes MJM, Sotto-Mayor R. de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de GaiaPermany Portugal; 2000. p.1-82.

Taylor AV, Laoprasert N, Zimmerman D, Sachs MI. Adrenal suppression secondary to inhaled fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83 :68 –70

Tennes K, Vernadakis A . Cortisol excretion levels and daytime sleep in one-year-old infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977; 44: 175-179.

Thomas JA, Potter MW, Counselman FL, Smith DG. Emergency Physician Practice and Steroid use in the management of acute exacerbations of asthma. *Am J Emerg Med*. 2001;19: 465-468.

Tood GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT McCance (a) D. Survey of the crises adrenal associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis in Child*. 2002; 87: 457-61.

Todd GRG, Acerini CL, Buck JJ, et al (b). Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J* 2002;19:1207–9.

Toogood JH. Side effects of inhaled corticosteroids inhibit growth in children ? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 521-35.

Toogood JH. Side effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 705-13.

Tsai- Güen, Lee Ming-Yung, Yang Kunder D, Chu Der-Ming, Yuh Yeong-Seng, Hung Chih- Hsing. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 139: 433-7.

Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clinica Chimica Acta* 1981; 110: 245-253.

Utiger, RD. Differences between inhaled and oral glucocorticoid therapy. *The New England Journal of Medicine*. 1993; 329 (23): 1732-32.

Van Cauter E, Turek FW. Endocrine and other biological rhythm. In: *Endocrinology* (ed. LJ De Groot). WB Saunders Philadelphia 1995: 2487-2548.

Van Heest JA, Bokma JA, Van Oudheusden LJ, Stricker BH. Adrenal cortex suppression attributed to the use of budesonide. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1994; 138 (53): 2676-7

Van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, et al. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children ? *Osteoporos Int Online First*. 21 february 2004, article 83.

Vieira JG, Noguti KO, Russo EMK, Hidal JT, Maciel RMB. Ensaio do cortisol na saliva como um método para avaliação da fração livre sérica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1984; 28: 8-10.

Volovitz B, Nussinovitch M. Inhaled beta 2- agonists and corticosteroids in the treatment of children with acute asthma attack. *Clin Immunol and Allergy*. 2002; 4 (Suppl): 891-92.

Volovitz B, Nussinovitch M, Fin Kelstein Y, Harel L, Varsano I. Effectiveness of Inhaled Corticosteroids in controlling Acute Asthma Exacerbations in children at home. *Clin Pediatr*. 2001; 40: 79-86.

Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, Mansour Y, Shalitin S, Nussinovitch M, et al. Effectiveness and Safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: A controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102 (4): 605 – 09.

Zora JA, Zimmerman MD, Carey TL, O'Connell EJ, Yunginger JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 9 – 13.

Walker RF, Riad-Fahmy, Read GF. Adrenal status assessed by direct RIA of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clinical Chemistry* 1978; 24 (9): 1460-3.

Warner J, Nikolaizik W, Marchant J. The systemic effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 220.

Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The Presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bul WHO* 1977; 55 (4); 489-98.

Webb MSC, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986; 61: 15-19.

Wennergren G, Nordvall L, Åsbrink Nilsson E, Hedlin G, Lilja G, Möller C, et al. Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 183-9.

Wilson NM, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroids on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 317-20

Wilson AM, Blumsohn A, Jung RT, Lipworth BJ. Asthma and Cushing's syndrome. *Chest* 2000;117:593–594.

Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-10.

Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of low and high doses of inhaled flunisolide and triamcinolone acetonide on basal and dynamic measures of adrenocortical activity in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol metab.* 1998; 83: 922-925.

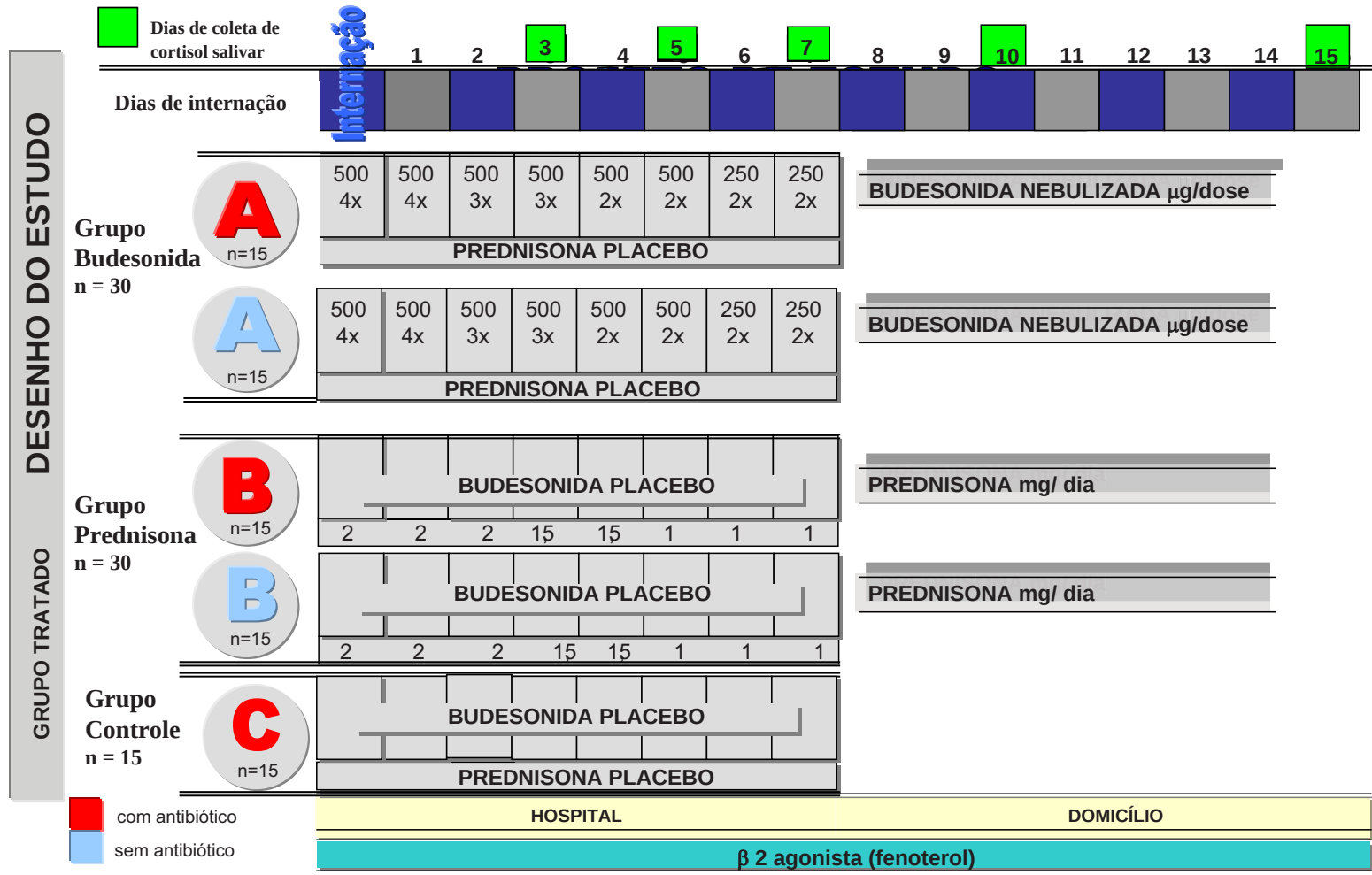
Wolthers O, Pedersen S. Short term linear growth in asthmatic children during treatment with prednisolone. *BMJ.* 1990; 301: 145-8.

Wood DW, Downes JJ, Lecks HJ. A clinical scoring system for diagnosis of respiratory failure. *Am J Dis Child* 1972; 123: 227-8

Woolston JL, Gianfredi S, Gertner JM. Salivary cortisol: a nontraumatic sampling technique for assaying cortisol dynamics. *J Am Acad Child Psychiatry* 1983; 22: 474-6.

Wong JYW, Zacharin MR, Hocking N, et al. Growth and adrenal suppression in asthmatic children on moderate to high doses of fluticasone propionate. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 59-62.

Wong J, Black P. Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids. *BMJ* 1992;304:1414.



DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES NO GRUPO TRATADO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- escore clínico de Wood modificado superior a três após três inalações de fenoterol nebulizado (0,10mg/Kg/dose).
- sem uso prévio (período mínimo 10 dias), de corticoterapia (sistêmica, inalatória e/ ou tópica), cromoglicato dissódico, cetotifeno, nedocromil, xantinas (aminofilina, teofilina), cetozonazol (sistêmico ou tópico), anticonvulsivantes.
- ausência de: cardiopatia com repercussão hemodinâmica, epilepsia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor por encefalopatia crônica, fibrose cística, broncodisplasia pulmonar, tuberculose, restrição alimentar por alergia à proteína do leite de vaca, vírus da imunodeficiência humana, insuficiência adrenal, hiperaldosteronismo, tireoidopatia, epilepsia, neoplasia, hepatopatia.
- avaliação nutricional (critérios de Waterlow e Gomes) com peso e idade, peso e estatura, estatura e idade em percentis iguais ou superiores a 75%; circunferência de braço em percentual acima de 5.

SELEÇÃO DOS PACIENTES

ESCORE CLÍNICO DE WOOD MODIFICADO

parâmetros	0	1	2
cor	normal	pálido	cianótico
freqüência cardíaca			
1 mês a 2 anos	até 30	31-60	acima de 60
2 a 3 anos	até 25	26-50	acima de 50
tiragem	nenhuma	máximo até fúrcula	universal
sibilos	final da expiração	inspiração e expiração	ausência de sons
nível de consciência	normal	deprimido ou agitado	comatoso

* valores normais, conforme a idade em movimentos respiratórios por minuto (mrm)
classificação da crise- **0**: sem crise; **1– 2**: leve; **3– 4**: moderada; **5– 6**: grave; **7 ou mais**: muito grave

DISTRIBUIÇÃO NOS SUBGRUPOS

COM ANTIBIÓTICO

GRUPO A, B, C – FAIXA VERMELHA
Numeração das caixas: **1 a 45**

SEM ANTIBIÓTICO

GRUPO A, B – FAIXA AZUL
Numeração das caixas: **1 a 30**

FAZER O SORTEIO

iniciar o tratamento

subgrupo BUDESONIDA (A)

A: (n=15): budesonida + prednisona placebo + fenoterol + antibiótico

A: (n=15):budesonida + prednisona placebo + fenoterol

subgrupo PREDNISONA (B)

B: (n=15): budesonida placebo + prednisona + fenoterol + antibiótico

B: (n=15):budesonida placebo + prednisona + fenoterol

subgrupo CONTROLE (C)

C: (n=15):budesonida placebo + prednisona placebo + fenoterol + antibiótico

grupo inalatório experimental (n=30):

A: budesonida + prednisona placebo + fenoterol + antibiótico

A: budesonida + prednisona placebo + fenoterol

grupo controle sistêmico (n= 30):

B: budesonida placebo + prednisona + fenoterol + antibiótico

B: budesonida placebo + prednisona + fenoterol

grupo controle universal (n= 15):

C: budesonida placebo + prednisona placebo + fenoterol + antibiótico



FACULDADE DE MEDICINA DO ABC

Mantida pela Fundação do ABC

MEDICINA - Reconhecida pelo Decreto Federal nº 18.859 - D.O.U. 10/12/1976

Reconhecida pelo Portaria 1/91, nº 1898 - D.O.U. 01/11/2000

ENFERMAGEM - Autorizada pelo Parecer 1/95 - D.O.U. 31/07/99

CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS - Autorizada pelo Parecer 853/98 - D.O.U. 05/11/99

REGISTRO CEP FMABC PROTOCOLO Nº 042/2003

Santo André, 05 de julho de 2003.

Ilma. Sra.
Dra. Margarete Lopes da Silva

Prezado Senhor:

Em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC, realizada em 02/07/2003, foi aprovado o Protocolo de Pesquisa abaixo citado.

Projeto Intitulado: **"EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA BUDESONIDA NEBULIZADA NO CONTROLE DA CRISE AGUDA DE SIBILÂNCIA EM CRIANÇAS MENORES DE TRÊS ANOS NÃO RESPONSIVAS AO FENOTEROL"**

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos com os protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Elie Friss
Presidente do Comitê de Ética
em Pesquisa da FMABC

CAUSA DE INTERNAÇÃO:.....

.....

IDENTIFICAÇÃO:		IDADE: meses	Data nascimento: ____/____/____	
Sexo	☐ F ☐ M	Raça	☐ Branca ☐ Amarela ☐ Preta ☐ Outra	DATA ADMISSÃO: ____/____/____
Endereço:.....nº.....				FA: ____/____/____
Bairro:.....Cidade:.....				RG: ____/____/____
Mãe:.....Pai:.....outro:.....				Fone: ____/____/____
				Contato:.....

PESO:	____	____	____	____	ALTURA:	____	____	____	PI: %	____	____	____
PROCEDIMENTOS A SER SUBMETIDO:					Prega cutânea:.....cm Percentil%: ____							

Acesso venoso periférico Acesso venoso central

Procedimento cirúrgico: Craniano Dentário Torácico Abdominal Membros

Troca de curativo / nº médio diário:..... Dreno Fixador de fratura Bolsa colostomia

Coleta de exames laboratoriais (punção venosa) / nº médio diário:.....

LOCAL DE PERMANÊNCIA EM MAIOR PERÍODO

Restrito ao leito + - Luminosidade constante + -

Presença dos pais: Ausentes integral

 Apenas em hora da visita

 Constante no dia

 Constante na noite

 Constante integral

Interrupção do sono de forma repetitiva (mais de 2 vezes por seção de sono): + -

COMPORTAMENTO

DISCRIMINADO PELO ACOMPANHANTE RESPONSÁVEL:

 Normal Agressivo Apático

DISCRIMINADO PELA SUA OBSERVAÇÃO:

 Normal Agressivo Apático

ALIMENTAÇÃO

Alim + - período mínimo de:.....

Aceitação: Boa Regular Recusa

Tipo de dieta

oferecida:.....

COLETA DE SALIVA

CEDO: hora.....	TARDE: Hora.....
Dieta:	Dieta:
Sono:	Sono:
Choro Normal	Choro Normal

IDENTIFICAÇÃO:		Nº DA CAIXA Faixa azul		IDADE: meses	Data nascimento: / /
Sexo	F M	Raça	Branca Amarela Preta Outra	DATA ADMISSÃO: / /	RG:
Rua/Av:..... Bairro:.....Cidade:.....				Fone:	Contato:.....

CHIADO ATUAL

ΔT Início (dias/horas):..... Horário predominante: Dia Noite Qualquer

Sintomas: Tosse	Dispnéia	Cianose	Febre	Vômitos	Engasgos	Rouquidão
Início:.....	rara	periférica	Início:.....	Outros:.....		
Característica:.....	frequente	generalizada	Nº episódios diários:.....			

Desencadeantes: Inalantes: Perfumes Poeira Cigarro Pêlo animais Outros:.....

Alimentos:.....

Esforços físicos: choro risada engatinhar andar durante / após mamada

Umidade Mofo Picada de inseto Medicamentos:.....

Clima: FRIO CALOR

Terapêutica administrada no período:.....

CHIDOS ANTERIORES

Sim Não idade início 1º chiado:.....

Frequência inicial:.....Frequência atual/ desde?.....

Duração média das crises:..... Chiado noturno: nº episódios/mês.....

Desencadeantes: Inalantes: Perfumes Poeira Cigarro Pêlo animais Outros:.....

Alimentos:.....

Esforços físicos: choro risada engatinhar andar durante / após mamada

Umidade Mofo Picada de inseto Medicamentos:.....

Clima: FRIO CALOR

IVAS / Outros processos infecciosos:.....

Terapêutica administrada: Broncodilatador: oral inalatório frequência:.....

durante a crise Corticóide: Dexametasona (sempre nunca às vezes)

Prednisona (sempre nunca às vezes)

Inalatório / qual/dose:.....

Xantina: (sempre nunca às vezes)

Outro:.....

Permanência em: Observação (PS) / nº episódios/ Data última:.....

Enfermaria / nº episódios / Data última:.....

UTI / nº episódios / Data última:.....

Ventilação mecânica: Não Sim Desconhecido

Consulta com especialista respiratório: Não Sim Data última consulta

IDENTIFICAÇÃO:**Nº DA CAIXA**
Faixa azul**Página 2****ANTECEDENTES ATÓPICOS**

Dermatite seborreica Estrófulo Eczemas Dermatite atópica Dermatite de contato:.....

Rinite Intolerância proteína leite vaca (idade diagnóstico / fórmula láctea utilizada).....

Diarréias freqüentes Otites de repetição Outros:.....

ANTECEDENTES PESSOAIS

Nascimento: Parto (normal cesária fórceps) Peso nascimento:.....Termo Prematuro Múltiplo Simples Anóxia

Complicações:Uso de oxigenioterapia (Ventilação mecânica / outro) Outras complicações:.....

Uso de oxigenioterapia: Não invasiva = Freqüente raro
Invasiva (Ventilação mecânica) = Freqüente raro

Outras patologias envolvidas: Crise convulsiva Diabetes Nefropatia Cardiopatia Paralisia cerebral HIV
Hepatopatia TB RGE Cush Insuficiência adrenal Hiperaldosteronismo
Tireoidopatia Broncodisplasia Outras:.....

ANTECEDENTES FAMILIARES

***OBS: entre parênteses colocar o grau de parentesco

Dermatite seborreica () Estrófulo() Eczemas() Dermatite atópica()
Dermatite de contato: () especifique:.....
Rinite() Intolerância proteína leite vaca() Diarréias freqüentes()
Otites de repetição() Asma/Bronquite() Outros:.....
HIV() Tuberculose() Outros:.....

CONDIÇÕES DE MORADIA

CASA: nº cômodos:..... nº pessoas:..... alvenaria madeira rua asfaltada: Sim Não
Indústria próxima convivendo num local em construção(reforma) - (próprio ou da vizinhança)
Fumantes na casa (número/parentesco:.....)
Produtos de limpeza: lustra móveis removedores querosene cêra hipoclorito desinfetantes c/odor
Amaciantes de roupa outros:.....
No quarto do bebê: Cortina carpete brinquedos de pelúcia outros:.....
Higiene do bebê: Perfume/ colônias (freqüente raro) Lenços perfumados p/ limpeza perineal (freqüente raro)
Talco (freqüente raro) linha infantil industrializada (freqüente raro)
Animais:gato cachorro pássaros coelho outros:.....
Dentro / fora de casa Dentro / fora de casa Dentro / fora de casa Dentro / fora de casa Dentro / fora de casa

EXAMES DE ENTRADA**RX DE TÓRAX:** área pulmonar:

() Normal () Alterada: () Hiperinsuflação pulmonar
() Infiltrado: () Heterogêneo- local:.....
() Homogêneo- local:.....
() Enfisema pulmonar () Pneumomediastino
() Pneumotórax - local:.....
área cardíaca: () normal () Cardiomegalia () Congestão pulmonar difusa

HEMOGRAMA: Eritrócitos: Hb/Ht.: Leucócitos:

____Meta/ ____Basto/ ____Seg/ ____Eo/ ____Li/ ____Mo

Plaquetas:

VHS:____ PCR____ Hemocultura_____

IDENTIFICAÇÃO:		Nº DA CAIXA Faixa azul		PESO:							ALTURA					BRAÇO:			
EXAME FÍSICO																			
		SCORE CLÍNICO DE WOOD DOWNES																	
		0	1	2	Valor														
Cianose		Nenhuma	+ em ar ambiente	+ em FiO2 a 40%															
Ruídos inspiratórios		Normais	Variados	Diminuídos ou ausentes															
Uso musculatura acessória		Nenhum	Moderado	Máximo															
Sibilância expiratória		Mínima	Moderada	Intensa															
Função cerebral		Normal	Deprimido ou agitado	Coma															
0 sem crise / 1 2 leve / 3 4 moderada / 5 6 grave / 7 ou + muito grave, necessidade de ventilação mecânica										Total:									
CIANOSE:																			
Ausente																			
Periférica																			
Generalizada																			
Frequência respiratória:.....																			
Frequência cardíaca:.....																			
Saturação de O2:.....																			
AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA																			
TIRAGEM: 1- Ausente 2- Subdiafragmática 3- Intercostal 4- Fúrcula 5- Batimento asa nariz 					EXPIRAÇÃO: 1- Normal 2- Prolongada 					TOSSE: 1- Leve 2- Moderada 3- Intensa 					SIBILÂNCIA: 1- Leve 2- Moderada 3- Intensa 				
MURMÚRIO: 1- Presente 2- Diminuído à direita 3- Diminuído à esquerda 4- Ausente 					ESTERTORAÇÃO: 1- Crepitante ()Sim ()Não local..... 2- Subcrepitante ()Sim ()Não local:..... 3- Broncofonia ()Normal ()↑ ()↓ local:..... 4- Ausente														
		Normal	Anormal	Alteração															
1. CABEÇA																			
2. OLHOS																			
3. NARIZ																			
4. OUVIDOS																			
5. GARGANTA																			
6. CORAÇÃO																			
7. ABDÔMEN																			
8. GENITÁLIA																			
9. MEMBROS SUP/INF																			
10. SNC/ PELE																			

RESUMO CASOS BUDE – INTERNAÇÃO - CONTROLES

NOME:

DATA INTERNACÃO:

CAIXA:

SIGLAS Tiragem: (0) ausente (1) subdiaf. (2) IC (3) fúrcula (4) universal

[illegible]



CONTROLES DOMICILIARES

NÚMERO:

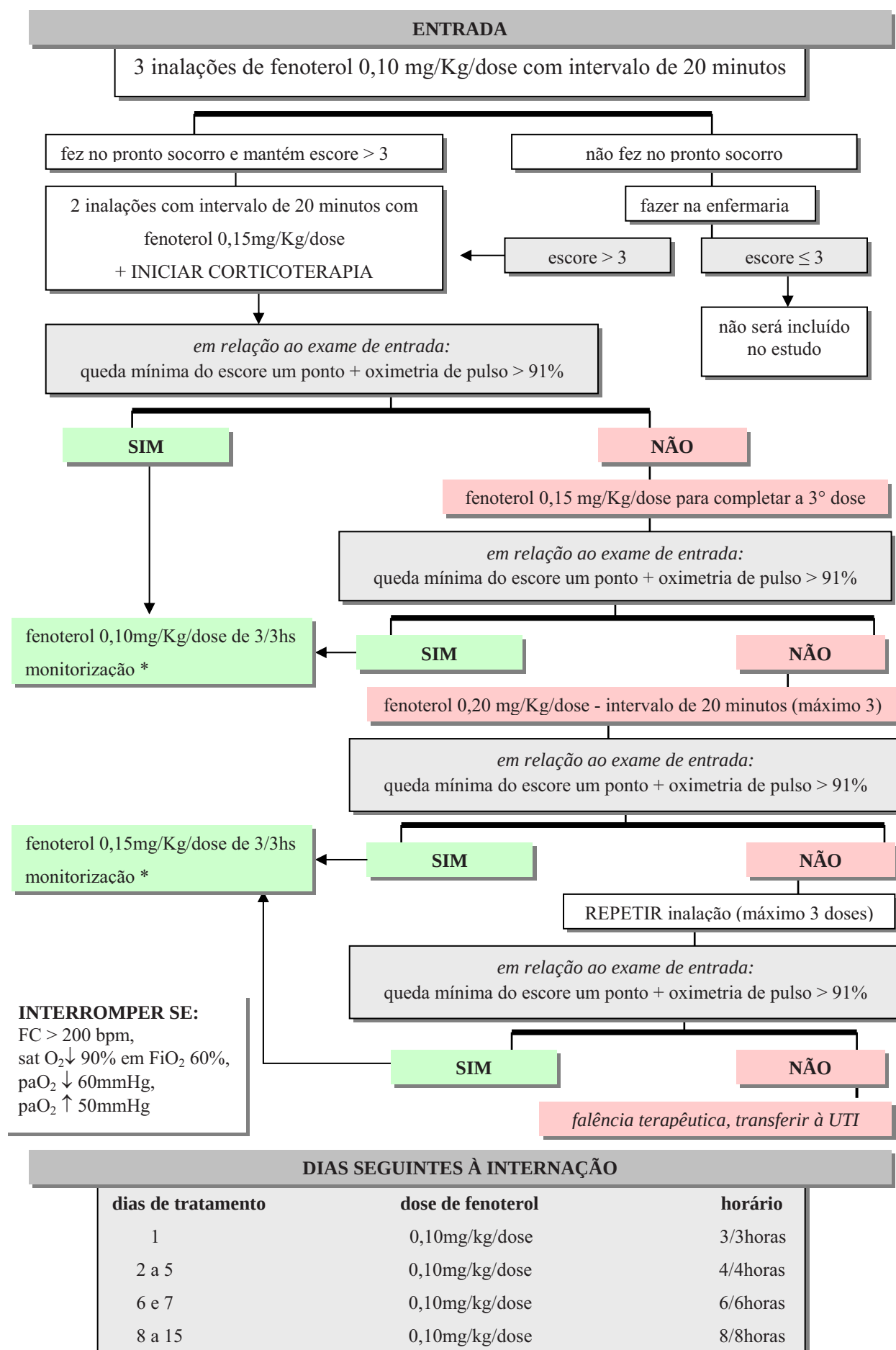


Meu nome :.....

.....

CONTROLE DO DIA:			
	MANHÃ	TARDE	NOITE
TOSSE	Ausente	Ausente	Ausente
	Melhor	Melhor	Melhor
	Pior	Pior	Pior
CHIADO	Ausente	Ausente	Ausente
	Melhor	Melhor	Melhor
	Pior	Pior	Pior
ROUQUIDÃO	Ausente	Ausente	Ausente
	Melhor	Melhor	Melhor
	Pior	Pior	Pior
ATIVIDADE	Ausente	Ausente	Ausente
	Melhor	Melhor	Melhor
	Pior	Pior	Pior
ACEITAÇÃO DIETA	Ausente	Ausente	Ausente
	Melhor	Melhor	Melhor
	Pior	Pior	Pior
TEMPERATURA			
SONO NOTURNO	Tranquilo		Interrompido

ANEXO 5 – Desenho do estudo em consideração ao uso de fenoterol nebulizado



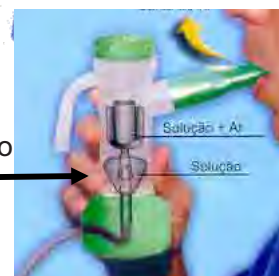
Monitorização* : escore clínico, frequência cardíaca e respiratória, saturação de oxigênio, intensidade da sibilância, tiragem, tosse e dispnéia nos períodos de 20 e 40 minutos, 1, 1 ½, 2,4,6,12 e 24 horas

FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; sat O₂: saturação de oxigênio; paO₂, paCO₂ pressão arterial de oxigênio e de dióxido de carbono



MONTAGEM E INSTALAÇÃO

- 1- Remova a parte superior do micronebulizador, girando no sentido anti-horário
- 2- Deposite o medicamento no reservatório do micronebulizador, não excedendo o limite máximo indicado no corpo do mesmo
- 3- Recoloque a parte superior do micronebulizador, girando no sentido horário



- 4- Conecte ao micronebulizador o adaptador para máscara infantil de PVC
- 5- Conecte uma extremidade da extensão de alimentação à entrada de ar localizada na parte inferior do micronebulizador e a outra extremidade deve ser conectada ao fluxômetro de oxigênio, deixando um fluxo de 10 litros/minuto.

Após isto inicie a inalação.



Na parte superior de micronebulizador há um filtro de impurezas que deve ser substituído quando o mesmo estiver manchado, com mudança de cor ou sujo.

- O inalador deve ser utilizado somente por um único usuário para evitar contaminação.
- A inalação termina quando a névoa parar e o recipiente do micronebulizador estiver vazio.
- Após o uso, junte o micronebulizador, a máscara, o adaptador para máscara e leve para ser esterilizado numa solução de hipoclorito que se encontra no posto de enfermagem.
- *OBS: Não molhe a parte verde superior do micronebulizador, pois esta contém o filtro.*
- Quando o paciente tiver alta, todo o sistema de nebulização deve ser armazenado num saco plástico e levado para esterilização, etiquetado: aos cuidados da Enfermeira Cidinha da esterilização – inalador Dra. Margarete - Pediatria.

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 0	DATA EMISSÃO:
DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
MEDICAÇÃO	DOSE	VIA	INTERVALO	HORÁRIO ENFERMAGEM	RELATÓRIO ENFERMAGEM	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
(2) 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x agora			
(2) 5- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo às 8hs a partir de amanhã	8		
(0,15) 6- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	20 / 20 min a critério médico			
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min				
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

Nº DA CAIXA

Faixa azul

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:	Nº DA CAIXA
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 0	DATA EMISSÃO:	
							Faixa azul
MEDICAÇÃO	DOSE	VIA	INTERVALO	HORÁRIO ENFERMAGEM		RELATÓRIO ENFERMAGEM	
(0,20) 7- Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória	20/20 min a critério médico				
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min					
8- Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória	8X	8 11 14 17 20 23 2 5			
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min	3/3 horas				
9- Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória *inalador especial	4 X por dia com fluxo de 10l/min	8 14 20 2 obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec			
Pulmicort (apres:0,5mg/ml) (CAIXA Nº)	01 ml (0,50mg)						
10- Cateter de Oxigênio	L/min						
11- Decúbito elevado							
12- Fisioterapia respiratória							
13- Controle Temperatura		Axilar	4/4 horas				
14- SF0,9%	½ conta gota	Cada narina	6 X ao dia				
15- Novalgina	ml	EV	Até 6/6 hs se t> 37,8 °C				

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 1	DATA EMISSÃO:

Nº DA CAIXA

Faixa azul

DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
(2) 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo	8		
(0,) 5- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	8X 3/3 horas	8 11 14 17 20 23 2 5		
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min				
6 – Inalação: SF 0,9% (CAIXA Nº)	03 ml	Inalatória * inalador especial	4 X por dia com fluxo de 10l/min	8 14 20 2 obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec		
Pulmicort (apres:0,5mg/ml)	01ml (0,50mg)					
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:	Nº DA CAIXA
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 1	DATA EMISSÃO:	
MEDICAÇÃO	DOSE	VIA	INTERVALO	HORÁRIO ENFERMAGEM	RELATÓRIO ENFERMAGEM		
7- Cateter de Oxigênio	L/min						
8- Decúbito elevado							
9- Fisioterapia respiratória							
10- Controle Temperatura		Axilar	4/4 horas				
11- SF0,9%	½ conta gota	Cada narina	6 X ao dia				
12- Novalgina	ml	EV	Até 6/6 hs se t> 37,8 °C				

Faixa azul

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 2	DATA EMISSÃO:

Nº DA CAIXA

Faixa azul

DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
(2) 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo	8		
(0,) 5- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	6X 4/4 horas	8 12 16 20 24 4		
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min				
6 – Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória * inalador especial	3 X por dia com fluxo de 10l/min	8 16 24 obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec		
(CAIXA Nº) Pulmicort (apres:0,5mg/ml)	01ml (0,50mg)					
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

[illegible]

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 3	DATA EMISSÃO:

Nº DA CAIXA

Faixa azul

DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
^(1,5) 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo	8		
^(0,) 5- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	6 X 4 / 4 horas	8 12 16 20 24 4		
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min				
6 – Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória	3 X por dia com fluxo de 10l/min	8 16 24 obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec		
(CAIXA Nº) Pulmicort (apres:0,5mg/ml)	01ml (0,50mg)	* inalador especial				
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:	Nº DA CAIXA
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 3	DATA EMISSÃO:	
MEDICAÇÃO	DOSE	VIA	INTERVALO	HORÁRIO ENFERMAGEM	RELATÓRIO ENFERMAGEM		
7- Cateter de Oxigênio	L/min						
8- Decúbito elevado							
9- Fisioterapia respiratória							
10- Controle Temperatura		Axilar	4/4 horas				
11- SF0,9%	½ conta gota	Cada narina	6 X ao dia				
12- Novalgina	ml	EV	Até 6/6 hs se t> 37,8 °C				

Faixa azul

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 4	DATA EMISSÃO:

Nº DA CAIXA

Faixa azul

DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
^(1,5) 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo	8		
^(0,) 5- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	6 X	8 12 16 20 24 4		
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min	4 / 4 horas			
6 – Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória	2 X por dia com fluxo de 10l/min	8 20 obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec		
(CAIXA Nº) Pulmicort (apres:0,5mg/ml)	01ml (0,50mg)	* inalador especial				
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

[illegible]

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 5	DATA EMISSÃO:
DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
(1) 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo	8		
(0,) 5- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	6 X	8 12 16 20 24 4		
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min	4 / 4 horas			
6 – Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória	2 X por dia com fluxo de 10l/min	8 20 obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec		
(CAIXA Nº) Pulmicort (apres:0,5mg/ml)	01ml (0,50mg)	* inalador especial				
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

Nº DA CAIXA

Faixa azul

[illegible]

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 6	DATA EMISSÃO:

Nº DA CAIXA

Faixa azul

DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
⁽¹⁾ 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo	8		
^(0,) 5- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	4 X	8 14 20 2		
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min	6/6 horas			
6 – Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória	2 X por dia	8 20		
(CAIXA Nº)	01ml	* inalador especial	com fluxo de 10l/min	obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec		
Pulmicort (apres:0,25mg/ml)	(0,25mg)					
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

[illegible]

PRESCRIÇÃO MÉDICA	NOME DO PACIENTE:					PESO:
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: 7	DATA EMISSÃO:

Nº DA CAIXA

Faixa azul

DIETA:					SONDA OROGÁSTRICA: SIM NÃO ABERTA FECHADA SONDA NASOGÁSTRICA	
1- Polivitamínico	15 gotas	Via oral	1 X ao dia			
2-Venoclise: SG 5% -		EV	_____ hs			
Glicose 50%-						
NaCl 20% -						
KCL 19,1%-						
Gluconato de Ca 10% -						
Sulfato Magnésio 10%-						
3- Scalp heparinizado	SIM NÃO					
⁽¹⁾ 4- Cortifármaco (CAIXA Nº)	mg	vo	1x cedo	8		
^(0,) 5- Inalação : SF 0,9%	03 ml	Inalatória	4 X	8 14 20 2		
Berotec	gts	Em fluxo de 8l/min	6 / 6 horas			
6 – Inalação: SF 0,9%	03 ml	Inalatória	2X por dia com fluxo de 10l/min	8 20 obs: fazer 5 minutos após inalação do Berotec		
(CAIXA Nº) Pulmicort (apres:0,25mg/ml)	01ml (0,25mg)	* inalador especial				
CONTINUAÇÃO PRÓXIMA FOLHA						

[illegible]

CONTROLES DE ENFERMAGEM	NOME DO PACIENTE:					PESO:	Nº DA CAIXA
	FUABC – UNESP – Centro Hospitalar	ENFERMARIA	LEITO:	RG:	DIA INTERNAÇÃO: -----	DATA EMISSÃO:	
DIURNO							
HORÁRIO							
CONTROLE DE TEMPERATURA							
ACEITAÇÃO DIETA							
EVACUAÇÃO							
DIURESE							
COLETA EXAMES							
PUNÇÃO DE ACESSO VENOSO							
TROCA DE CURATIVO							
SONDAGEM VESICAL							
NOTURNO							
HORÁRIO							
CONTROLE DE TEMPERATURA							
ACEITAÇÃO DIETA							
EVACUAÇÃO							
DIURESE							
COLETA EXAMES							
PUNÇÃO DE ACESSO VENOSO							
TROCA DE CURATIVO							
SONDAGEM VESICAL							

FORMULÁRIO DE INTERNAÇÃO NA PEDIATRIA PARA O GRUPO DE CHIADO

Livre Consentimento

O chiado na criança representa dificuldade na passagem do ar pelo trajeto das vias respiratórias até chegar aos pulmões. Esta dificuldade leva à menor oxigenação do sangue e quanto menos oxigênio há no sangue, mais grave e de risco à saúde da criança, se não for tratado a tempo.

Assim dependendo da intensidade da crise de chiado, as crianças podem ser tratadas em casa ou vir a necessitar de um tratamento no hospital. Este tratamento no hospital, inclui remédio chamado corticóide, que aumenta o diâmetro e diminui a inflamação da parede das vias respiratórias, facilitando a passagem do ar.

Comercialmente o corticóide existe na apresentação de xarope, comprimido, ampolas (para uso na veia ou de injeção), frascos (para inalação). Como toda medicação tem alguns efeitos colaterais como aumento do açúcar no sangue, aumento da pressão, aumento do peso. Todavia os efeitos são maiores e existentes quando usado por tempo prolongado.

Devido o chiado ser uma causa importante de diminuição de oxigênio no sangue, podendo inclusive matar, o uso do corticóide no tratamento do chiado é utilizado em todo mundo, apesar dos efeitos colaterais.

É sabido que os efeitos colaterais podem ser reduzidos se o remédio for usado pela via inalatória. Remédio dado pela inalação, chega aonde você quer agir – nas vias respiratórias – e permite também a chegada de partículas líquidas (produzidas pelo vapor), que ajudam a retirar o catarro existente no pulmão. Apesar das vantagens da inalação, a medicina atualmente ainda dispõe de um estudo limitado neste aspecto.

Nós propusemos, no serviço de pediatria, verificar este assunto, utilizando o corticóide no tratamento do chiado por via inalatória e oral. Este tratamento será conduzido por uma equipe médica 24 horas, auxiliada por um grupo de enfermagem, sem custo financeiro pelo responsável do menor e, após a alta da criança continuaremos o acompanhamento ambulatorial por mais 7 dias, garantindo uma melhor qualidade terapêutica, sob responsabilidade da Dra. Margarete Lopes (contato: 4433 0088) .

Além da avaliação médica diária, o tratamento inclui exame de laboratório onde será coletada um pouco de saliva da boca da criança com o auxílio de uma seringa sem agulha, delicadamente. É um exame rápido, de fácil coleta, sem perigo de machucar a criança, capaz de estar acompanhando o nível de corticóide do corpo. Este exame será coletado em 2 períodos, manhã e tarde nos dias 3º, 5º, 7º, 15º de tratamento durante a estadia no hospital e ao nível ambulatorial.

Se necessário, estamos à disposição para maiores esclarecimentos. Lembrando que no caso de desistência da continuidade deste compromisso por parte do responsável do menor, o tratamento da criança não será prejudicado. Solicitamos após a leitura do texto, a assinatura de participação do menor.

Santo André,
Data mês ano

Nome do menor

--	--	--	--	--	--

Registro de internação

Nome do responsável

 _____
assinatura

D.....-**-** DIA MEDICAÇÕES / CONTROLES				MANHÃ	TARDE	NOITE
	0	1	2	Valores obtidos	Valores obtidos	Valores obtidos
Cianose	Nenhuma	+ em ar ambiente	+ em FiO2 a 40%			
Ruídos inspiratórios	Normais	Variados	Diminuído/ausente			
Uso musculatura acessória	Nenhum	Moderado	Máximo			
Sibilância expiratória	Mínima	Moderada	Intensa			
Função cerebral	Normal	Deprimido ou agitado	Coma			
TOTAL SCORE DOWNES =						
FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA / SATURAÇÃO O2				/	/	/
OXIGENAÇÃO: TIPO						
AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA						
Tiragem - (Não) + (Sim) 1- Subdiafragmática 2- Intercostal 3- Fúrcula 4- Batimento asa nariz						
Expiração prolongada - (Não) + (Sim)						
Sibilos - (Não) + (Sim) 1- Leves (final da expiração) 2- Moderados (expiração e início inspiração) 3- Graves (inspiração e expiração)						
TOSSE 0- Ausente 1- Melhor 2- Pior						
CHIADO 0- Ausente 1- Melhor 2- Pior						
ROUQUIDÃO 0- Ausente 1- Melhor 2- Pior						
ATIVIDADE 0- Ausente 1- Melhor 2- Pior						
ACEITAÇÃO DIETA 0- Ausente 1- Melhor 2- Pior						
FEBRE - (Não) + (Sim)						
SONO NOTURNO 0- Tranquilo 1- Interrompido (n. vezes) Iluminação local no repouso: A- Claro B- Escuro C- Meia luz						
COLETA EXAMES (sangue/urina/outros): - (Não) + (Sim) (n. vezes)						
Punções venosas p/ acesso (Periférico/central): - (Não) + (Sim) (n. vezes)						
Outros procedimentos: - (Não) + (Sim) (n. vezes – descrever)						
DOSAGEM CORTISOL SALIVAR →				HORA coleta:	HORA coleta:	-----
Anotar horas de sono noturno:				Tempo última dieta:	Tempo última dieta:	-----
INTERCORRÊNCIAS:				Tempo último sono:	Tempo último sono:	-----
				Atividade: choro normal	Atividade: choro normal	-----

Nº caixa

NOME:



Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy children under 3 years old

*Cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal em
crianças saudáveis menores de 3 anos*

Margarete L. Silva¹, Márcia C. Mallozi², Giesela F. Ferrari³

Resumo

Objetivo: Cortisol salivar é um exame não-invasivo e de fácil coleta que monitoriza o eixo hipofisário-adrenal. Sua aplicação em pediatria requer valores de normalidade padronizados. O objetivo é estabelecer intervalos de concentrações referenciais de cortisol salivar em crianças saudáveis, nos períodos matutino e vespertino, verificando os fatores de interferência nessa dosagem e a possibilidade de presença de ritmo circadiano.

Métodos: Pesquisa observacional controlada, incluindo aleatoriamente 91 crianças com idade de 45 dias a 36 meses, residentes em comunidade de Santo André (SP). Critérios de inclusão: nutridas, saudáveis, sem febre ou uso de corticóide, subdivididas em faixas etárias (cinco subgrupos) com intervalo de 6 meses. Houve coleta de saliva domiciliar nos períodos manhã e tarde para dosagem de cortisol, sob radioimunoensaio com anticortisol 3-oxima-albumina bovina.

Resultados: Os cinco subgrupos apresentaram dosagens matutinas superiores às vespertinas ($p < 0,001$), com diferença superior a 30% a partir de 1 ano de idade. Valor médio em nmol/L foi de 557,86 (manhã) e 346,36 (tarde). Observou-se correlação linear negativa na dosagem matutina para horas de repouso e frequência de dieta ($p < 0,05$); na vespertina, para medidas antropométricas ($p < 0,05$).

Conclusões: Foram estabelecidos valores de referência de normalidade de cortisol salivar em crianças saudáveis, e aos 45 dias foi possível observar ritmo circadiano, que atingiu maturidade aos 12 meses de vida. Privações de sono e dieta elevaram valores de cortisol matutino.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2): Saliva, ritmo circadiano, eixo hipofisário-adrenal, supressão.

Abstract

Objective: Salivary cortisol assay is a noninvasive test that monitors the pituitary-adrenal axis and which offers easy sample collection. In order that it may be used in pediatrics, standardized values for normality are needed. The objective is to establish reference concentration intervals for salivary cortisol in healthy children, in the morning and in the afternoon, investigating factors that interfere with the concentration measured and the possibility that circadian rhythms are present.

Methods: A controlled observational study, enrolling 91 children aged 45 days to 36 months, selected at random and resident in Santo André, SP, Brazil. Inclusion criteria were: healthy, well-nourished, free from fever and corticoid use, subdivided by age group (five subsets) at 6-month intervals. Saliva was collected during home visits during the morning and afternoon and cortisol was radioimmunoassayed with cortisol 3-oxime-bovine albumin antiserum.

Results: The five subsets exhibited higher cortisol concentration during the morning than in the afternoon ($p < 0.001$), and this difference passed 30% from 1 year of age onwards. Mean concentrations, in nmol/L, were 557.86 (morning) and 346.36 (afternoon). A negative linear correlation was observed between morning concentrations and hours' sleep and frequency of meals ($p < 0.05$), and in the afternoon with anthropometric measurements ($p < 0.05$).

Conclusions: Reference values for normal salivary cortisol in healthy children were established, and at 45 days it was possible to observe circadian rhythms, which reached maturity at 12 months of life. Sleep and food deprivation increased morning cortisol levels.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2): Saliva, circadian rhythm, pituitary-adrenal axis, suppression.

1. Mestre, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP. Auxiliar de ensino, Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP.
2. Doutora, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina (UNESP), Botucatu, SP. Especialista em Alergia Clínica. Auxiliar de ensino, Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP.
3. Doutora. Professora assistente, Departamento de Pediatria, UNESP, Botucatu, SP.

Este artigo é parte da tese intitulada "Valores de referência de cortisol salivar para a avaliação adrenal em crianças menores de três anos, sem patologias", apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, para a obtenção de título de mestre, em 17/04/2002.

Artigo submetido em 11.09.06, aceito em 16.11.06.

Como citar este artigo: Silva ML, Mallozi MC, Ferrari GF. Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy children under 3 years old. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):

doi 10.2223/JPED.

Introdução

Um grande obstáculo na interpretação dos exames laboratoriais do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA) em pediatria é a influência do medo e da ansiedade mediante procedimentos de coleta, totalmente invasivos, exemplificados pela punção venosa e pelo contato com pessoas estranhas (médicos e grupo de enfermagem), o que favorece o estresse, alterando os resultados de dosagem de cortisol¹. Outra particularidade na criança deve-se ao seu metabolismo imaturo, que pode gerar complicações inesperadas na análise laboratorial, como hipoglicemia grave durante teste de tolerância à insulina¹.

Os exames de avaliação hipofisária-adrenal incluem medida de cortisol endógeno, denominado cortisol basal, dosagem do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e testes dinâmicos de supressão e de estímulo. Na prática clínica, o sangue e a urina são os meios mais utilizados para dosar o cortisol basal. No entanto, são recursos que apresentam aspectos negativos, por necessitarem de punção venosa e pela dificuldade de coleta de urina sem perdas, durante 24 h, especialmente nos lactentes e nas meninas².

Dosagem de cortisol na saliva proporciona um método de fácil coleta e fidedigno para avaliar a função adrenal. É um exame alternativo e mais sensível quando comparado às técnicas plasmática e urinária, além de permitir repetidas coletas sem estresse ou espoliação sanguínea^{1,3-11}. Os trabalhos de literatura mostram a aplicabilidade da dosagem de cortisol salivar para o estudo do ritmo circadiano¹²⁻¹⁵, das alterações da função cognitiva e da interferência do estresse sobre o eixo, desencadeado por ansiedade, depressão, síndrome do pânico e privação do sono¹. O emprego mais recente desse método é no diagnóstico da síndrome de Cushing^{2,16,17}. Todavia, a literatura é escassa de informações a respeito dos níveis de normalidade de cortisol salivar na infância.

O presente estudo propõe estabelecer taxas de concentração de cortisol mensurado na saliva em menores de 3 anos, saudáveis, nos períodos matutino e vespertino, avaliando os fatores de interferência nessa dosagem. Outro objetivo é identificar a presença de ritmo circadiano e a idade em que o eixo HHA passa a ser maturo.

Métodos

Estudo observacional controlado, aprovado pela comissão de ética e pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC e da Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu, com livre consentimento de participação pela assinatura do responsável. Participaram 91 crianças com idade de 45 dias a 36 meses, submetidas a coleta de saliva para dosagem de cortisol salivar. Como critérios de inclusão, foram considerados grau nutricional adequado, sem antecedência de cardiopatia,

nefropatia ou neuropatia, ausência de febre no mínimo 48 h e sem uso de corticóide sistêmico, inalatório ou tópico, pelo menos há 15 dias.

A seleção das crianças foi por levantamento de prontuários do ambulatório da Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André (SP), em outubro de 2001, avaliando grau nutricional adequado e faixa etária (critério de inclusão). Na análise, houve subdivisão por faixa etária com intervalos de 6 meses da seguinte forma: subgrupo 1: 45 dias - 6 meses; subgrupo 2: 6 - 12 meses; subgrupo 3: 12 - 18 meses; subgrupo 4: 18 - 24 meses; subgrupo 5: 24 - 36 meses.

No domicílio, foram conferidas as medidas antropométricas e aplicado questionário para avaliar número de refeições diárias e horas de sono, além dos outros critérios de inclusão estabelecidos. Foram obtidas amostras salivares sob supervisão do pesquisador, nos períodos manhã (7 às 10 h) e tarde (15 às 18 h), respeitando intervalo mínimo de 30 minutos das refeições¹⁸. Na coleta, instilou-se ácido cítrico a 5% no leito sublingual, permitindo o aumento do fluxo de saliva¹⁹. Foram aspirados 0,5 a 1 mL de saliva da cavidade oral, transferidos a um tubo Eppendorff e estocados em *freezer* com armazenamento a -20 °C até o ensaio⁹.

A fração livre de cortisol salivar foi determinada em duplicata, em um mesmo ensaio, por técnica de radioimunoensaio, sem extração, com anticorpo anticortisol 3-oxima acoplado à albumina bovina⁹. A variação interensaio com *pool* médio de corticóide de 251 ng/dL foi de 11,5%, e no intra-ensaio, inferior a 10%, com sensibilidade de 1,7 nmol/L. Os valores de dosagem de cortisol salivar foram expressos em nmol/L e percentis.

Realizou-se a análise estatística pelo programa BioEstat 3.0. Aplicou-se o teste *t* de Student para verificar a homogeneidade da amostra em relação ao número de crianças em cada subgrupo, horário de coleta nos dois períodos e tempo de sono. Os subgrupos foram comparados em relação à dosagem de cortisol salivar por teste *t* de Student e análise de variância (ANOVA), com nível de decisão alfa de 0,01. Os dados tiveram transformação logarítmica devido à distribuição assimétrica. Fatores de interferência na dosagem de cortisol, como sexo, peso, estatura, superfície corporal, horas de sono noturno e número de refeições diárias, foram analisados por regressão linear múltipla.

Considerando erro β de 5%, erro α 1%, uma diferença de 211,5 nmol/L entre as médias, de 136,4 nmol/L entre os desvios padrão dos dois grupos (matutino e vespertino) e uma variância de 95%, o tamanho amostral determinado foi de 71 crianças para cada grupo.

Resultados

As 91 crianças, 46 do sexo masculino, não apresentaram diferenças na distribuição da faixa etária entre o cinco subgrupos ($p = 0,99$) no horário de coleta de saliva (matu-

tino, $p = 0,17$; vespertino, $p = 0,38$) e no período de repouso noturno ($p = 0,37$), mostrando homogeneidade da amostra.

As dosagens do cortisol salivar matutino e vespertino comparadas pelo teste t de Student mostraram que o cortisol da manhã era mais alto que o da tarde em todas as idades ($p < 0,001$) (Figura 1). As diferentes faixas etárias apresentaram médias de cortisol iguais ($p > 0,05$), no período da manhã e no período da tarde, pelo teste de ANOVA (Figura 1).

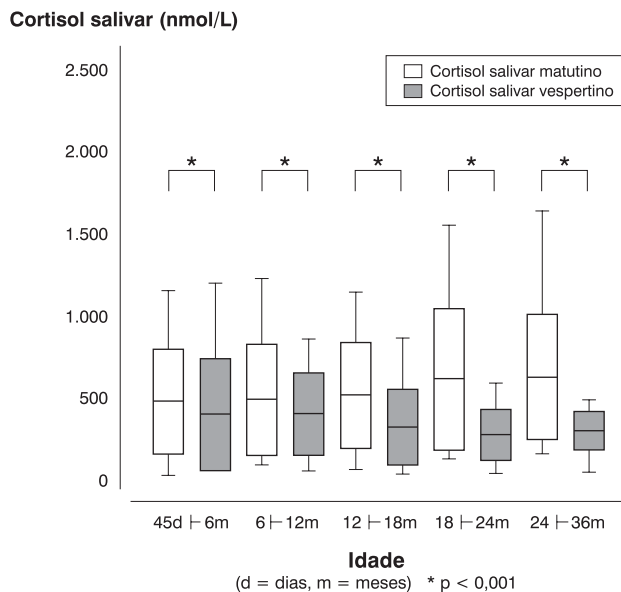


Figura 1 - Dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar, de acordo com a idade ($n = 91$), representação em quartis

A Figura 2 ilustra valores medianos de cortisol salivar matutino e vespertino e suas amplitudes, em percentagem, nos cinco subgrupos. Essa amplitude é a diferença entre o valor mediano da medida de cortisol matutino do valor vespertino de cada subgrupo etário. Amplitude acima de 30% e com significado estatístico (ANOVA) a partir de 12 meses de vida (subgrupo 3, $p = 0,0002$).

Os valores médios ($\pm$ erro padrão médio) observados para a dosagem matutina foram $557,86 \pm 37,72$ nmol/L, com variação de 76,88 a 1.620,08 nmol/L (percentis 2,5 a 97,5), e para a vespertina foram de $346,36 \pm 23,42$ nmol/L, com variação de 50,92 a 1.169,36 nmol/L (percentis 2,5 a 97,5) (Tabela 1).

Em relação às horas de sono noturno de todas as crianças, a média e o desvio padrão foram de $10 \pm 2,5$ h ($p = 0,37$). Quanto ao número de refeições diárias, as crianças menores de 1 ano tinham oito, e as crianças maiores, quatro.

Houve correlação linear negativa do cortisol matutino entre horas de sono noturno ($p = 0,026$) e número de refeições diárias ($p = 0,017$). Em relação ao sexo, não foi observada diferença estatística na dosagem matutina ($p = 0,17$) e ves-

Cortisol salivar (nmol/L)

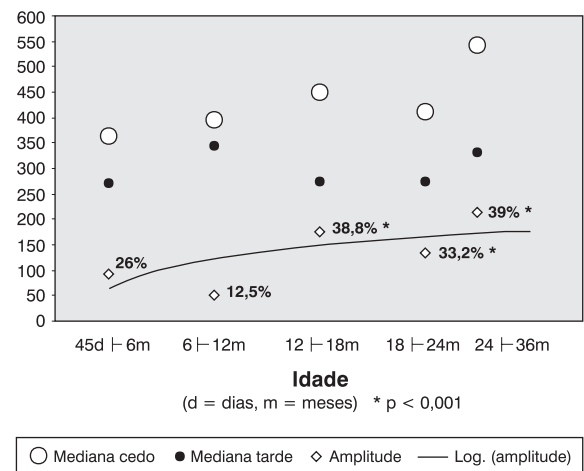


Figura 2 - Variação percentual e tendência da amplitude entre as dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar, de acordo com a idade ($n = 91$)

pertina ($p = 0,46$). Medidas antropométricas relacionadas ao peso, estatura e superfície corpórea mostraram correlação linear negativa para a dosagem salivar vespertina ($p < 0,05$).

Discussão

A dosagem de cortisol na saliva surgiu na década de 1960, com trabalhos pioneiros que identificaram corticosteróides no fluido de parótida. No entanto, na época houve baixa repercussão, porque as técnicas eram pouco sensíveis, exigindo volumes de saliva impraticáveis. Os métodos radioimunológicos para a dosagem de hormônios esteróides reacenderam o interesse pela mensuração na saliva, destacando os estudos da Escola Médica da Universidade do País de Gales, em Cardiff, que mostrou, através de numerosas publicações, a viabilidade prática desse exame¹⁹.

O método radioimunológico utiliza o sobrenadante, no caso saliva centrifugada, adicionado ao anticorpo específico contra o cortisol e ao cortisol radioativo. Em semelhança à diálise, ocorre o equilíbrio da concentração de cortisol radioativo ligado ao anticorpo e do cortisol salivar a ser dosado, também ligado ao anticorpo. Um cintilador líquido faz a contagem da concentração do complexo cortisol radioativo e anticorpo, traduzindo o valor de cortisol livre no sobrenadante⁹.

A garantia da qualidade do método é o anti-soro, conforme sua afinidade para os metabólitos esteróides, sendo o mais utilizado o cortisol-3-oxima acoplado à albumina bovina, com origem a partir da imunização em coelhos. Esse anti-soro foi sintetizado no laboratório Fleury pelo Prof. Dr. José Gilberto H. Vieira em 1975²⁰ e é comparável aos melhores anti-soros descritos na literatura. O exame tem alta especificidade ao cortisol (100%), baixa reação cruzada para cortisona (8,5%), corticosterona (1,6%) e 11-deoxicortisol

(7,9%), dexametasona e budesonida (abaixo de 0,1%), sem reação cruzada significativa (menor que 1%) para outros esteróides.

No plasma, o cortisol, em sua maior concentração, permanece ligado às proteínas específicas, sendo a parte livre responsável pela atividade biológica do hormônio. Pelo método de dosagem de cortisol na saliva, é possível avaliar exclusivamente a fração livre de cortisol basal, sem necessitar de métodos de extração pela capacidade dialítica da membrana basal das glândulas salivares. Isso é importante, porque aumenta a confiabilidade técnica, independente da existência de hipoproteinemia⁸⁻¹⁰. Outra vantagem é a estabilidade das amostras salivares à temperatura ambiente por 1 semana, possibilitando o envio do material por correio ao laboratório, por exemplo, sem perda da atividade do cortisol²¹. Ainda, a coleta de saliva, em diferentes períodos do dia, pode estabelecer o ritmo circadiano de forma prática e não-invasiva^{1,6,8,11,14,15}.

Estudos comparativos da dosagem salivar com a plasmática livre relatam boa correlação em crianças e adultos^{2,4,9,13}.

As variações correspondentes das dosagens de cortisol, avaliadas concomitantemente nas amostras salivares e séricas, mesmo sob diferentes técnicas laboratoriais, em resposta aos testes de estímulo com ACTH e de supressão com dexametasona, validam a confiabilidade do exame salivar^{1,8,13,16,19}. Quanto à dosagem em urina 24 h, Jerjes et al.²² mostraram, em adultos sob corticoterapia, a equivalência à dosagem salivar na avaliação do eixo HHA.

Apesar da demonstração clara da aplicabilidade da dosagem de cortisol salivar, é surpreendente a sua baixa utilização. Somente nos últimos anos esse método foi mais divulgado, porém ainda dispondo de um número restrito de pesquisas em crianças¹. No presente estudo, observamos facilidade e rapidez da coleta, podendo ser realizada em qualquer ambiente sem maiores recursos técnicos e estruturais, além de não haver risco de perda de material, como pode ocorrer na coleta de urina 24 h em crianças pequenas. Em relação ao paciente, o procedimento não induz ao choro, pois não proporciona estímulos dolorosos.

Tabela 1 - Distribuição em percentis das dosagens matutina e vespertina de cortisol salivar em crianças até 36 meses de idade (n = 91)*

Percentis	Cortisol salivar matutino	Cortisol salivar vespertino
	nmol/L	nmol/L
2,5	76,88	50,92
5	150,75	66,13
10	204,16	118,61
15	226,18	143,53
20	254,39	174,74
25	288,00	200,14
30	309,83	212,89
35	334,10	250,00
40	398,26	268,44
45	411,27	276,07
50	462,43	291,91
55	518,79	322,83
60	549,13	347,98
65	621,39	373,41
70	670,52	426,01
75	832,37	462,43
80	944,51	504,62
85	1.043,93	568,79
90	1.134,10	693,64
95	1.328,61	899,42
97,5	1.620,08	1.169,36

Média ($\pm$ erro padrão): cortisol matutino, 557,86 $\pm$ 37,72 nmol/L; cortisol vespertino, 346,36 $\pm$ 23,42 nmol/L.

* Técnica de dosagem: radioimunoensaio competitivo com anticorpo anticortisol-3-oxima acoplado à albumina bovina.

O cortisol é o principal glicocorticóide endógeno capaz de interferir na atividade orgânica, influenciando a retroinibição do eixo HHA. Sua síntese é sincrônica, com valor máximo pela manhã, decrescente no decorrer do dia e mínimo à noite, determinando o ritmo circadiano. Tumor adrenal ou hipofisário, produção ectópica de ACTH, cirurgia, sépsis, trauma, doença de Addison e, especialmente, corticoterapia exógena são alguns dos fatores que podem interferir no eixo HHA, alterando o ritmo circadiano.

Na análise laboratorial do eixo HHA, é importante considerar a possibilidade de divergência dos resultados entre as diferentes técnicas, dificultando a real interpretação do comprometimento orgânico. Foram registrados casos de tratamento com esteróide que, mesmo apresentando prejuízo do crescimento, fraturas e catarata, tinham testes laboratoriais por dosagem de cortisol plasmático pela manhã e estímulo ACTH sintético inalterados²³. Esses achados colocaram a real dúvida da qualidade do método de laboratório, levando à necessidade de reconsideração do mesmo.

O reconhecimento da superioridade do cortisol salivar aos métodos de dosagem plasmática e de urina 24 h veio em 2002, nos EUA²⁴. Em relação à corticoterapia, a eficácia do cortisol salivar foi demonstrada por Patel et al.²⁵ ao monitorizarem pacientes em uso de corticóide nasal, com coleta de saliva pela manhã. Esses autores observaram que a dosagem de cortisol salivar é um método não-invasivo e econômico, de valor preditivo positivo de 100% em comparação ao teste de ACTH.

Na avaliação do eixo HHA, é imprescindível observar a presença do ritmo circadiano. A decisão dos horários de coleta foi baseada em estudos prévios^{1,12,14,26}, que mostram queda dos níveis de cortisol a partir das 16 h com nadir entre 20 e 24 h. No presente estudo, fica clara a queda dos valores, pois sendo a média de horário de coleta da tarde às 16 h, observamos a diferença das dosagens matutinas e vespertinas em todos os subgrupos.

Diante da imaturidade da criança, há dúvida quanto à idade de início de ritmo, sendo que a literatura mais atual considera que esse sincronismo se inicia entre 8 a 12 semanas^{4,14,15}. Outros autores colocam que a criança pode apresentar diferença na dosagem de cortisol entre os períodos do dia, mas que essa diferença só assumirá uma amplitude semelhante ao adulto quando o ritmo for maduro. Zurbrügg²⁷ sugeriu que, a partir de 2 anos, é possível ocorrer o amadurecimento circadiano.

No presente estudo, as 91 crianças apresentaram medidas de cortisol salivar matutinas superiores às vespertinas ($p < 0,001$), caracterizando a presença de ritmo integralmente nos subgrupos etários. Além disso, notamos que, conforme há o aumento da idade, a diferença entre as medidas de dosagem do cortisol matutino e vespertino torna-se mais

evidente, sendo de valor significativo a partir de 12 meses. Segundo Santiago et al.¹⁵, um ritmo circadiano que atinge a maturidade deve apresentar pelo menos 33% de diferença na medida de dosagem de cortisol entre os períodos. Esse percentual de amplitude foi notado em nossa análise após 1 ano, permitindo concluir que nessa população de crianças saudáveis, aos 45 dias de vida é possível expressar ritmo circadiano, com total maturidade acima de 1 ano de idade.

Inúmeros fatores ambientais e comportamentais, denominados de sincronizadores, interferem na dosagem de cortisol e, portanto, na expressão circadiana. Um sincronizador não cria um ritmo, ele apenas influencia a sua expressão, alterando o período do seu pico relacionado à hora do dia, sendo alimentação e repouso exemplos clássicos²⁸. A interferência da dieta sobre o cortisol foi ilustrada por Oliveira et al.²⁶, que dosaram corticosterona sérica em camundongos com acesso livre e restrito à dieta, observando maior taxa de corticosterona pela manhã, durante a restrição de dieta, não ocorrendo o mesmo com a vespertina. Em relação ao sono, o cortisol sérico é menor durante o repouso do que em atividade²⁹. Os nossos resultados mostraram correlação linear negativa para a medida matutina de cortisol entre as horas de sono noturno ($p = 0,026$) e número de refeições diárias ($p = 0,017$). Isso significa que privações de sono e de dieta funcionam como um mecanismo de estresse, elevando produção matutina de cortisol, conforme os relatos da literatura²⁸.

Sabendo que a criança de baixa idade, sem dúvida, apresenta maior número de refeições diárias e horas de sono e que isso, de acordo com os dados anteriores, pode refletir em baixa taxa de cortisol matutino, torna-se compreensível a amplitude acima de 33% somente após 1 ano. Outro aspecto interessante é o aparecimento de ritmo circadiano no prematuro em período cronológico semelhante ao do neonato a termo¹² ou até antes¹³. Dessas observações, podemos sugerir que o fator envolvido na maturidade do eixo HHA não é verdadeiramente uma data fixa, mas sim a influência do ambiente, dos hábitos e da cultura entre os povos.

Quanto aos fatores de interferência na dosagem de cortisol, observamos que o sexo não influenciou na dosagem, concordando com outros autores^{4,5}. Por outro lado, o peso, a estatura e a superfície corporal mostraram correlação linear negativa para a dosagem vespertina de cortisol. Não foi encontrada na literatura referência sobre correlação negativa somente no período vespertino para essa faixa etária em relação aos dados antropométricos. Kiess et al.⁵ notaram que a dosagem de cortisol salivar apresentou dependência da idade, principalmente a partir dos 6 anos, com correlação positiva de acordo com o estágio puberal e com o peso em todos os horários de coleta: manhã, tarde e noite. Essas observa-

ções exaltam a influência do desenvolvimento corporal na dosagem de cortisol, muito provavelmente aliado às alterações hormonais da adolescência.

Linder et al.³⁰, avaliando crianças e adolescentes de 8 a 17 anos, mostraram que a produção diária de cortisol na criança é quase 50% menor (adolescente: 12 mg/m²/dia; criança: 7 mg/m²/dia). Dessa forma, ressaltamos a importância de se realizar estudos sobre valores de cortisol em faixa etária pediátrica exclusiva e a existência de uma padronização de valores de dosagem de cortisol salivar correspondente à primeira infância, adolescência e adultos. Na literatura, encontramos referência de dosagem de cortisol salivar apenas para adultos. Partindo da homogeneidade entre os subgrupos etários, houve a disposição para a análise das 91 amostras, com o propósito de se estabelecer os valores de referência de normalidade de cortisol salivar esperados para crianças saudáveis. Estabeleceu-se a unidade de nmol/L para os valores de cortisol salivar em virtude de ser a expressão mais frequente na literatura internacional, apesar de encontrarmos referências nacionais em µg/dL e ng/dL^{1-3,9,12-16}.

Conclusão

Dosagem de cortisol basal na saliva é método simples para a triagem de avaliação da atividade adrenal, podendo ser aplicada nas crianças de forma prática e não-invasiva. Os fatores de interferência a serem considerados nessa dosagem são as privações do repouso e da dieta, que provavelmente podem desencadear o estresse, aumentando a síntese matutina de cortisol. Peso, estatura e superfície corporal correlacionam negativamente com a dosagem vespertina de cortisol salivar.

Considerando menores de 3 anos, saudáveis, sob a técnica de dosagem de cortisol salivar por radioimunoensaio e anticorpo anticortisol-3 oxima-albumina bovina, os valores médios (±erro padrão médio) esperados para a dosagem matutina foram 557,86±37,72 nmol/L, com variação de 76,88 a 1.620,08 nmol/L (percentis 2,5 a 97,5) e para a vespertina, 346,36±23,42 nmol/L, com variação de 50,92 a 1.169,36 nmol/L (percentis 2,5 a 97,5).

É certa a presença de ritmo circadiano aos 45 dias de vida, porém sua maturidade estará completa, garantindo uma resposta semelhante ao comportamento adulto, a partir de 1 ano de idade, conforme a observação nesta amostra estudada. O importante é ressaltar que, muito provavelmente, não existam datas fixas para a expressão da atividade circadiana do eixo HHA. Ao contrário, esse período pode ser mutável na dependência de variações das características ambientais e costumes da população específica.

Referências

1. Castro M, Moreira AC. [Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal](#). Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47:358-67.
2. Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP, Moreira AC. [Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests](#). J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:878-82.
3. Fogaça MC, Carvalho WB, Peres CA, Lora MI, Hayashi LF, Verreschi ITN. [Cortisol salivar como indicador da função adrenocortical em lactentes sadios com massagem terapêutica](#). Sao Paulo Med J. 2005;123:215-18.
4. Francis SJ, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hughes D, Murphy JF, Gray OP. [Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations](#). J Pediatr. 1987;111:129-33.
5. Kiess W, Meidert A, Dressendörfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, et al. [Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight](#). Pediatr Res. 1995;37:502-6.
6. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP. [Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function](#). J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:343-8.
7. Malamud D, Tabak L. [Saliva as a diagnostic fluid](#). Ann NY Acad Sci. 1993;694:1-343.
8. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. [Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum](#). Clin Chim Acta. 1981;110:245-53.
9. Vieira JGH, Noguti KO, Hidal JT, Russo EMK, Maciel RMB. [Ensaio do cortisol na saliva como um método para avaliação da fração livre sérica](#). Arq Bras Endocrinol Metab. 1984;28:8-10.
10. Walker RF. [Salivary corticosteroids: clinical and research applications](#). J Clin Chem Clin Biochem. 1989;27:234-5.
11. Woolston JL, Gianfredi S, Gertner JM, Paugus JA, Mason JW. [Salivary cortisol: a nontraumatic sampling technique for assaying cortisol dynamics](#). J Am Acad Child Psychiatry. 1983;22:474-6.
12. Antonini SR, Jorge SM, Moreira AC. [The emergence of salivary cortisol circadian rhythm and its relationship to sleep activity in preterm infants](#). Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52:423-6.
13. Calixto C, Martinez FE, Jorge SM, Moreira AC, Martinelli CE Jr. [Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants](#). J Pediatr. 2002;140:116-8.
14. Custódio RJ. [Avaliação da idade do aparecimento do ritmo circadiano do cortisol salivar em gêmeos \[tese\]](#). São Paulo (Departamento de Endocrinologia): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2005.
15. Santiago LB, Jorge SM, Moreira AC. [Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy](#). Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44:157-61.
16. Martinelli CE Jr., Sader SL, Oliveira EB, Daneluzzi JC, Moreira AC. [Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children](#). Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51:67-71.
17. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. [Night time salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome](#). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4515-21.
18. Magnano CL, Diamond EJ, Gardner JM. [Use of salivary measurements in young infants: a note of caution](#). Child Dev. 1989;60:1099-101.
19. Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF. [Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva](#). Clin Chem. 1978;24:1460-3.

20. Vieira JGH, Noguti KO, Rayol MP, Maciel RMB. [Desenvolvimento e caracterização de método para a dosagem de cortisol livre urinário](#). Arq Bras Endocrinol Metab. 2000;44:233-8.
 21. Chen YM, Cintron NM, Whitson PA. [Long-term storage for salivary cortisol samples at temperature](#). Clin Chem. 1992;38:304.
 22. Jerjes WK, Cleare AJ, Wood PJ, Taylor NF. [Assessment of subtle changes in glucocorticoid negative feedback using prednisolone: comparison of salivary free cortisol and urinary cortisol metabolites as endpoints](#). Clin Chim Acta. 2006;364:279-86.
 23. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee, Endocrinology and Metabolic Drugs Advisory Committee. Orally inhaled/intranasal corticosteroids and growth in children. Bethesda: FDA; 1998.
 24. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: [Guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics 2002](#). J Allergy Clin Immunol 2002;110:S141-219.
 25. Patel RS, Wallace AM, Hinnie J, McGarry GW. [Preliminary results of a pilot study investigating the potential of salivary cortisol measurements to detect occult adrenal suppression secondary to steroid nose drops](#). Clin Otolaryngol Allied Sci. 2001;26:231-4.
 26. Oliveira MHA, Antunes Rodrigues J, Leal AMO, Elias LLK, Moreira AC. [Circadian variations of plasma atrial natriuretic peptide and corticosterone in rats with continuous or restricted access to food](#). Life Sciences. 1993;53:1795-801.
 27. Zurbrugg RP. [Hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. A contribution to its assessment, development and disorders in infancy and childhood with special reference to plasma cortisol circadian rhythm](#). Monogr Paediatr. 1976;7:1-83.
 28. Spangler G. [The emergence of adrenocortical circadian function in newborns and infants and its relationship to sleep, feeding and maternal adrenocortical activity](#). Early Hum Dev. 1991;25:197-208.
 29. Tennes K, Vernadakis A. [Cortisol excretion levels and daytime sleep in one-year-old infants](#). J Clin Endocrinol Metab. 1977;44:175-9.
 30. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. [Cortisol production rate in childhood and adolescence](#). J Pediatr. 1990;117: 892-6.
- Correspondência:
 Margarete Lopes da Silva
 Rua Sosuke Shigekiyo, 68 – Jardim Patente
 CEP 04243-240 – São Paulo, SP
 Tel.: (11) 6947.1087
 E-mail: igorlopes@uol.com.br



Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy children under 3 years old

Margarete L. Silva,¹ Márcia C. Mallozi,² Giesela F. Ferrari³

Abstract

Objective: Salivary cortisol assay is a noninvasive test that monitors the pituitary-adrenal axis and which offers easy sample collection. In order that it may be used in pediatrics, standardized values for normality are needed. The objective is to establish reference concentration intervals for salivary cortisol in healthy children, in the morning and in the afternoon, investigating factors that interfere with the concentration measured and the possibility that circadian rhythms are present.

Methods: A controlled observational study, enrolling 91 children aged 45 days to 36 months, selected at random and resident in Santo André, SP, Brazil. Inclusion criteria were: healthy, well-nourished, free from fever and corticoid use, subdivided by age group (five subsets) at 6-month intervals. Saliva was collected during home visits during the morning and afternoon and cortisol was radioimmunoassayed with cortisol 3-oxime-bovine albumin antiserum.

Results: The five subsets exhibited higher cortisol concentration during the morning than in the afternoon ($p < 0.001$), and this difference passed 30% from 1 year of age onwards. Mean concentrations, in nmol/L, were 557.86 (morning) and 346.36 (afternoon). A negative linear correlation was observed between morning concentrations and hours' sleep and frequency of meals ($p < 0.05$), and in the afternoon with anthropometric measurements ($p < 0.05$).

Conclusions: Reference values for normal salivary cortisol in healthy children were established, and at 45 days it was possible to observe circadian rhythms, which reached maturity at 12 months of life. Sleep and food deprivation increased morning cortisol levels.

J Pediatr (Rio J).2007;83(2): Saliva, circadian rhythm, pituitary-adrenal axis, suppression.

Introduction

One major obstacle to interpreting laboratory tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) in pediatrics is the influence of fear and anxiety caused by collection procedures which are completely invasive, for example venous puncture,

and by contact with strangers (physicians and the nursing team), which provoke stress, altering the results of cortisol assays.¹ Another peculiarity of children is the result of their immature metabolisms, which may cause unexpected complications during laboratory analysis, such as severe hypoglycemia during insulin tolerance testing.¹

1. Mestre, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil. Auxiliar de ensino, Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.
2. Doutora, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina (UNESP), Botucatu, SP, Brasil. Especialista em Alergia Clínica. Auxiliar de ensino, Disciplina de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.
3. Doutora. Professora assistente, Departamento de Pediatria, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

This article is part of the dissertation entitled "Valores de referência de cortisol salivar para a avaliação adrenal em crianças menores de três anos, sem patologias" (Salivary cortisol reference values for the adrenal assessment of healthy children under 3 years old), presented at the Graduate Program in Pediatrics (Master's degree), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil, on April 17, 2002.

Manuscript received Sep 11 2006, accepted for publication Nov 16 2006.

Suggested citation: Silva ML, Mallozi MC, Ferrari GF. Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy children under 3 years old. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):

doi 10.2223/JPED.

Pituitary-adrenal evaluation tests include the measurement of endogenous cortisol, known as basal cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) assay and dynamic suppression and stimulation tests. Blood and urine samples are most often used in clinical practice for basal cortisol assay. However, these are both resources that suffer from certain negative aspects, the need for venous puncture and the difficulties involved in collecting urine with no losses in 24 hours, especially from infants and girls.²

Assaying cortisol in saliva is a method for evaluating adrenal function that offers ease of collection and is trustworthy. It is an alternative test and is more sensitive than plasma and urine-based techniques, in addition to offering repeated collections with no stress or blood letting.^{1,3-11} There is work in the literature that demonstrates the applicability of salivary cortisol assay to the study of circadian rhythms,¹²⁻¹⁵ to cognitive function disorders and to the influence of stress on the axis, triggered by anxiety, depression, panic syndrome and sleep deprivation.¹ The most recent application for the method is for the diagnosis of Cushing's syndrome.^{2,16,17} Nevertheless, the literature provides scant information on the normal range of salivary cortisol in childhood.

The intention behind this study is to establish cortisol concentration measured from the saliva of healthy children under 3 years old, during the morning and afternoon, and to evaluate factors that affect the results of this assay. A further objective is to identify the presence of circadian rhythms and the age at which the HPA is mature.

Methods

This was a controlled, observational study that was approved by the Research Ethics Commission at the Faculdade de Medicina do ABC and the Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Botucatu, with free consent given by means of signature by parents or guardians. Ninety-one children aged 45 days to 36 months were enrolled and underwent salivary cortisol assay. Inclusion criteria were adequate nutritional status, with no history of heart disease, nephropathy or neuropathy, free from fever for at least 48 hours and given no systemic, inhaled or topical corticoids during the previous 15 days.

The children were selected by review of medical records from outpatients at the Faculdade de Medicina do ABC, in Santo André (SP), Brazil, in October 2001, checking for adequate nutritional status and appropriate age (inclusion criteria). For analysis, the sample was subdivided into 6-month age groups as follows: subset 1: 45 days |— 6 months; subset 2: 6 |— 12 months; subset 3: 12 |— 18 months; subset 4: 18 |— 24 months; subset 5: 24 |— 36 months.

Home visits were made during which anthropometric measurements were taken and a questionnaire applied that evaluated the number of meals and hours of sleep per day, in addition to the other inclusion criteria that had been set. Saliva samples were collected under supervision of the researcher during the morning (7 to 10 a.m.) and afternoons (3 to 6 p.m.), respecting a minimum interval from meals of 30 minutes.¹⁸ For collection, 5% citric acid was instilled sublingually, provoking increased saliva flow.¹⁹ Between 0.5 and 1 mL of saliva were aspirated from the oral cavity, transferred to an Eppendorf tube and stored in a freezer at -20 °C until testing.⁹

The free fraction of salivary cortisol was determined in duplicate, in a single test, by radioimmunoassay without extraction, using antibodies to cortisol-3-oxime conjugated to bovine albumin.⁹ Using a mean corticoid pool at 251 ng/dL, intertest variation was 11.5%, and intratest variation was below 10%, with a sensitivity of 1.7 nmol/L. Salivary cortisol assay results are expressed in nmol/L and percentiles.

Statistical analysis was performed using BioEstat 3.0. Student's t test was used to check that the sample was homogeneous in terms of the number of children in each subset, of morning/afternoon collection and in terms of the number of hours slept each night. Subsets were then compared with each other in terms of salivary cortisol assay results using Student's t test and analysis of variance (ANOVA), with the level of alpha set at 0.01. Data were log-transformed because of their asymmetrical distribution. Factors that could impact on cortisol levels, such as sex, weight, stature, body surface area, number of hours' sleep at night and number of meals per day, were analyzed by multivariate linear regression.

Based on a 5% β error and an α error of 1%, a difference of 211.5 nmol/L between means and 136.4 nmol/L between standard deviations for the two groups (morning and afternoon) and with a variance 95%, sample size was calculated at 71 children per group.

Results

The 91 children, 46 of whom were male, did not exhibit difference in terms of the distribution between the five age group subsets ($p = 0.99$), time of saliva collection (morning, $p = 0.17$; afternoon, $p = 0.38$) or the number of hours slept ($p = 0.37$), demonstrating a homogeneous sample.

Comparison of morning and afternoon salivary cortisol assay results with Student's t test revealed that cortisol was higher in the morning for all ages ($p < 0.001$) (Figure 1). According to ANOVA, the different age group subsets exhibited equal mean cortisol concentration ($p > 0.05$), both in the morning and the afternoon (Figure 1).

Salivary cortisol (nmol/L)

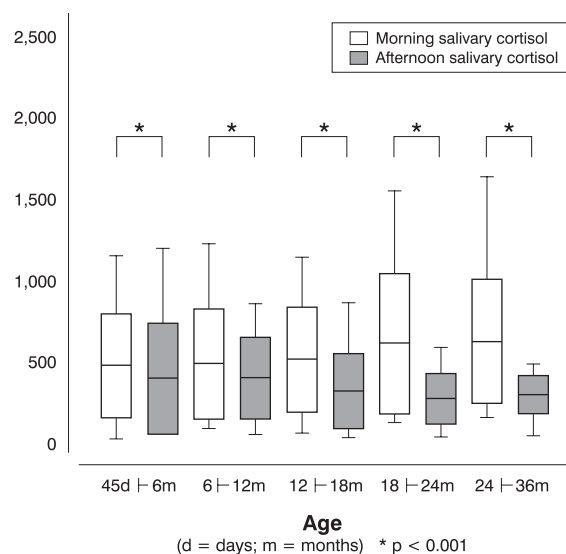


Figure 1 - Morning and afternoon salivary cortisol assay results by age (n = 91), represented in quartiles

Figure 2 illustrates median morning and afternoon salivary cortisol levels with their amplitudes, in percentages, for the five subsets. This amplitude is the difference between the median morning and afternoon cortisol measurements for each age group subset. Amplitudes greater than 30% and with statistical significance (ANOVA) were observed from 12 months on (subset 3, $p = 0.0002$).

Salivary cortisol (nmol/L)

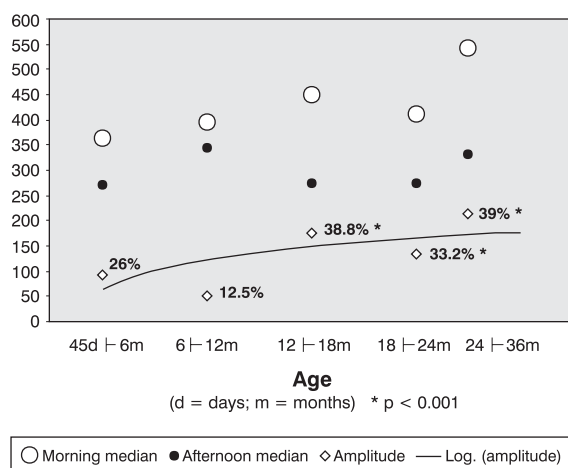


Figure 2 - Percentage variation and amplitude of tendency between morning and afternoon salivary cortisol, by age (n = 91)

Mean ($\pm$ standard error) observed morning cortisol levels were 557.86 ± 37.72 nmol/L, with a range of 76.88 to 1,620.08 nmol/L (percentiles 2.5 to 97.5), and the mean of

afternoon levels was 346.36 ± 23.42 nmol/L, with a range of 50.92 to 1,169.36 nmol/L (percentiles 2.5 to 97.5) (Table 1).

The mean number of hours' sleep per night for the entire sample was 10 ± 2.5 h ($p = 0.37$). Children less than 1 year old were eating eight meals a day, while children over 12 months ate four per day.

There were negative linear correlations between morning cortisol and hours of sleep ($p = 0.026$) and number of meals per day ($p = 0.017$). No statistical differences were observed between sexes in morning cortisol levels ($p = 0.17$) or afternoon ones ($p = 0.46$). Anthropometric measurements of weight, stature and body surface area demonstrated negative linear correlations with afternoon salivary cortisol ($p < 0.05$).

Discussion

The salivary cortisol assay appeared during the 1960s, with pioneering research that identified corticosteroids in parotid fluid. At the time, however, the impact was minimal because the techniques had low sensitivity and required impractical volumes of saliva. Radioimmunological methods for assaying steroidal hormones rekindled the interest in measurement in saliva, and research carried out at the University of Wales Medical School in Cardiff demonstrated the practicality of the test in numerous publications.¹⁹

The radioimmunological method employs a supernatant, in this case centrifuged saliva, added to a cortisol-specific antibody and to radioactive cortisol. An equilibrium is established, similar to in dialysis, between the concentration of radioactive cortisol conjugated to the antibody and the concentration of the salivary cortisol being assayed, also conjugated to the antibody. A liquid scintillation counting fluid is used to evaluate the concentration of the radioactive cortisol and antibody complex, thus indicating the concentration of free cortisol in the supernatant.⁹

What guarantees the quality of this method is the antiserum employed, depending on its affinity for steroid metabolites, the most widely used being cortisol-3-oxime conjugated to bovine albumin, originated from immunization of rabbits. This antiserum was synthesized at the Fleury laboratory by Prof. Dr. José Gilberto H. Vieira in 1975²⁰ and is compatible with the best antisera described in the literature. The test has high specificity for cortisol (100%), low cross-reaction for cortisone (8.5%), corticosterone (1.6%), 11-deoxycortisol (7.9%) and dexamethasone and budesonide (less than 0.1%), and with no significant cross-reactivity (less than 1%) for other steroids.

In plasma, the majority of cortisol is bound to specific proteins, and it is the free fraction that is responsible for the hormone's biological activity. The salivary cortisol assay makes it possible to evaluate exclusively the free fraction of

basal cortisol, with no need for methods of extraction that rely on the dialytic capacity of the basal membrane of the saliva glands. This is important because it increases the reliability of the technique, irrespective of whether there is hypoproteinaemia.⁸⁻¹⁰ Another advantage is that saliva samples are stable at room temperature for 1 week, making it possible, for example, to send samples by post with no loss of cortisol activity.²¹ Furthermore, by collecting saliva at different times of day, circadian rhythms can be identified in a practical and noninvasive manner.^{1,6,8,11,14,15}

Studies that have compared saliva assay with assays of free cortisol in plasma report a good correlation in children and adults.^{2,4,9,13} The trustworthiness of saliva testing has been validated by concurrent testing of serum and saliva for variations in cortisol, even using different laboratory techniques, in response to stimulation tests with ACTH and suppression tests with dexamethasone.^{1,8,13,16,19} Jerjes et al.²² demonstrated that saliva assay is equivalent to 24-hour urine collection for assessing the HPA axis in adults on corticoid therapy.

Despite the applicability of salivary cortisol assays having been clearly demonstrated, it is surprising how little they are employed. It is only during recent years that the method has become better known, but there are still only a restricted number of studies with children.¹ In our study, we observed that collection was quick and easy and could be performed in any environment with no need for major technical or structural resources, in addition to there being no risk of losing material, as can occur when attempting 24-hour urine collection with small children. The procedure does not cause patients to cry, since it causes no painful stimuli.

Cortisol is the principal endogenous glucocorticoid capable of interfering with organic activity, influencing retroinhibition of the HPA axis. Its synthesis is synchronic, with maximum levels in the morning, decreasing during the day and reaching a minimum at night, defining the circadian rhythm. Some of the factors that can interfere with the HPA axis, altering the circadian rhythm are adrenal or

Table 1 - Distribution by percentiles of morning and afternoon salivary cortisol assay results from children aged 36 months or less (n = 91)*

Percentiles	Morning salivary cortisol	Afternoon salivary cortisol
	nmol/L	nmol/L
2.5	76.88	50.92
5	150.75	66.13
10	204.16	118.61
15	226.18	143.53
20	254.39	174.74
25	288.00	200.14
30	309.83	212.89
35	334.10	250.00
40	398.26	268.44
45	411.27	276.07
50	462.43	291.91
55	518.79	322.83
60	549.13	347.98
65	621.39	373.41
70	670.52	426.01
75	832.37	462.43
80	944.51	504.62
85	1,043.93	568.79
90	1,134.10	693.64
95	1,328.61	899.42
97.5	1,620.08	1,169.36

Mean ($\pm$ standard error): morning cortisol, 557.86 $\pm$ 37.72 nmol/L; afternoon cortisol, 346.36 $\pm$ 23.42 nmol/L.

* Assay technique: competitive radioimmunoassay with cortisol-3-oxime antibody conjugated to bovine albumin

pituitary tumors, ectopic ACTH production, surgery, sepsis, trauma, Addison's disease and, in particular, exogenous corticoid therapy.

In laboratory analysis of the HPA axis, it is important to take account of the possibility that the results of different techniques may be divergent, making interpretation of the true degree of organic compromise difficult. Cases have been recorded of patients treated with steroids who, even presenting growth deficits, fractures and cataracts, had normal laboratory results for morning cortisol plasma assays and synthetic ACTH stimulus tests.²³ These findings placed real doubt on the quality of laboratory methods, leading to the need for them to be reconsidered.

Recognition of the superiority of salivary cortisol assay over plasma and 24-hour urine methods came in 2002 from the United States.²⁴ Comparing it with corticoid therapy, the efficacy of salivary cortisol was demonstrated by Patel et al.²⁵ monitoring patients on nasal corticoids, collecting saliva samples in the morning. These authors observed that salivary cortisol assay is a noninvasive and economic test with a positive predictive value of 100%, compared with the ACTH test.

When evaluating the HPA axis, it is indispensable to respect the presence of the circadian rhythm. The decision of what times to collect samples at was based on the results of previous studies.^{1,12,14,26} The drop in levels is clear in the results of our study, since, with the mean time of afternoon collection being 4 p.m., we observed differences between morning and afternoon assay results in all subsets.

Faced with the immaturity of children, there are doubts about the age at which circadian rhythms begin; the most up-to-date literature puts the start of this synchronization at 8 to 12 weeks.^{4,14,15} Other authors state that children may present differences in cortisol levels at different times of day, but that this difference will only attain an amplitude similar to that of the adult when the rhythms have matured. Zurbrugg²⁷ suggested that circadian maturity is possible from 2 years on.

The 91 children in our study exhibited higher morning than afternoon salivary cortisol levels ($p < 0.001$), defining the presence of rhythm in all subsets. Additionally, we noted that, as age increases, this difference between the morning and afternoon cortisol assay results becomes more evident, achieving statistical significance from 12 months on. According to Santiago et al.,¹⁵ a circadian rhythm that has reached maturity should exhibit a mean difference of at least 33% between cortisol assay results at different periods. In our analysis, this percentage difference was observed after 1 year, allowing for the conclusion that, in this population of healthy children, at 45 days of life it is possible to discern circadian rhythms, with total maturity above 1 year of age.

Countless environmental and behavioral factors, known as synchronizers, interfere with cortisol levels and, therefore, with circadian expression. A synchronizer does not create a rhythm, it merely influences its expression, altering the time of day at which it peaks, with sleep and food being the classic examples.²⁸ The interference of diet with cortisol was illustrated by Oliveira et al.,²⁶ who assayed serum corticosterone in mice either feeding at will or with restricted diets, observing greater concentrations of corticosterone in the morning, when the diet was restricted, but failing to observe the same in the afternoons. With relation to sleep, serum cortisol is lower during rest than when active.²⁹ Our results demonstrated a negative linear correlation between morning cortisol measurements and hours of nighttime sleep ($p = 0.026$) and also number of meals daily ($p = 0.017$). This signifies that sleep and food deprivation function as stress mechanisms, increasing morning cortisol production, in accordance with reports in the literature.²⁸

Since, without doubt, younger children eat more meals per day and sleep for longer, and since, according to the data described previously, this can be reflected in low morning cortisol levels, it is understandable that amplitudes of 33% or more occur after 1 year. Another interesting factor is that circadian rhythms appear at a similar chronological point in preterms as in full term infants,¹² or even earlier.¹³ Based on these observations, we suggest that the factor involved in HPA axis maturity is not really a fixed date, but the influence of environment and of habits and culture.

We investigated factors that affect cortisol assay results and observed that sex did not exert any influence on results, in common with other authors.^{4,5} In contrast, weight, stature and body surface area all had a negative linear correlation with afternoon cortisol levels. No published reports were located in which only afternoon cortisol levels exhibited a negative correlation with anthropometric data in this age group. Kiess et al.⁵ reported that salivary cortisol assay results were dependent on age, particularly from 6 years of age on, with a positive correlation with puberty stage and with weight at all times of sample collection: morning, afternoon and night. These observations emphasize the influence of bodily development on cortisol levels, very probably linked with the hormonal changes that occur during adolescence.

Linder et al.³⁰ assessed children and adolescents aged 8 to 17 years, demonstrating that daily cortisol production is almost 50% lower in children (adolescents: 12 mg/m²/day; children: 7 mg/m²/day). This being so, we emphasize the importance of conducting studies to ascertain cortisol levels specifically for the pediatric age group and of the standardization of normal values for salivary cortisol assay results for early childhood, adolescence and adulthood. We were only able to locate reference salivary cortisol values for

adults in the literature. Due to the homogeneity observed between age group subsets in our sample, it was possible to analyze all 91 samples with the intention of establishing normal reference values for the salivary cortisol levels expected of healthy children. The unit of salivary cortisol measurement was defined as nmol/L, since this is the most often used unit in the international literature, although we found Brazilian reference data in µg/dL and in ng/dL.^{1-3,9,12-16}

Conclusions

Assaying basal cortisol in saliva is a simple method for screening for adrenal activity disorders and can be used with children in a practical and noninvasive manner. Interference factors that should be considered with this assay are sleep and food deprivation, which probably cause stress, increasing morning cortisol synthesis. Weight, stature and body surface area were negatively correlated with afternoon salivary cortisol levels.

For healthy children under 3 years old, tested using salivary cortisol radioimmunoassay with cortisol-3 oxime-bovine albumin antiserum, the mean expected value ($\pm$ standard error) for morning levels was 557.86 ± 37.72 nmol/L, with a range of 76.88 to 1,620.08 nmol/L (percentiles 2.5 to 97.5) and the afternoon value was 346.36 ± 23.42 nmol/L, with a range of 50.92 to 1,169.36 nmol/L (percentiles 2.5 to 97.5).

There is no doubt that at 45 days of life the circadian rhythm is present, however, it attains complete maturity, guaranteeing a similar response to adult behavior, from 1 year onwards, as observations of this sample have shown. What is important to emphasize is that, most probably, there are no fixed dates for expression of the circadian activity of the HPA axis. In fact, this period is moveable, being dependent on variations in the environmental characteristics and the costumes of specific populations.

References

1. Castro M, Moreira AC. [Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal](#). Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47:358-67.
2. Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP, Moreira AC. [Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests](#). J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:878-82.
3. Fogaça MC, Carvalho WB, Peres CA, Lora MI, Hayashi LF, Verreschi ITN. [Cortisol salivar como indicador da função adrenocortical em lactentes saudáveis com massagem terapêutica](#). Sao Paulo Med J. 2005;123:215-18.
4. Francis SJ, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hughes D, Murphy JF, Gray OP. [Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations](#). J Pediatr. 1987;111:129-33.
5. Kiess W, Meidert A, Dressendörfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, et al. [Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight](#). Pediatr Res. 1995;37:502-6.
6. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP. [Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function](#). J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:343-8.
7. Malamud D, Tabak L. [Saliva as a diagnostic fluid](#). Ann NY Acad Sci. 1993;694:1-343.
8. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. [Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum](#). Clin Chim Acta. 1981;110:245-53.
9. Vieira JGH, Noguti KO, Hidal JT, Russo EMK, Maciel RMB. [Ensaio do cortisol na saliva como um método para avaliação da fração livre sérica](#). Arq Bras Endocrinol Metab. 1984;28:8-10.
10. Walker RF. [Salivary corticosteroids: clinical and research applications](#). J Clin Chem Clin Biochem. 1989;27:234-5.
11. Woolston JL, Gianfredi S, Gertner JM, Paugus JA, Mason JW. [Salivary cortisol: a nontraumatic sampling technique for assaying cortisol dynamics](#). J Am Acad Child Psychiatry. 1983;22:474-6.
12. Antonini SR, Jorge SM, Moreira AC. [The emergence of salivary cortisol circadian rhythm and its relationship to sleep activity in preterm infants](#). Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52:423-6.
13. Calixto C, Martinez FE, Jorge SM, Moreira AC, Martinelli CE Jr. [Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants](#). J Pediatr. 2002;140:116-8.
14. Custódio RJ. [Avaliação da idade do aparecimento do ritmo circadiano do cortisol salivar em gêmeos \[tese\]](#). São Paulo (Departamento de Endocrinologia): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2005.
15. Santiago LB, Jorge SM, Moreira AC. [Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy](#). Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44:157-61.
16. Martinelli CE Jr, Sader SL, Oliveira EB, Daneluzzi JC, Moreira AC. [Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children](#). Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51:67-71.
17. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. [Night time salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome](#). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4515-21.
18. Magnano CL, Diamond EJ, Gardner JM. [Use of salivary measurements in young infants: a note of caution](#). Child Dev. 1989;60:1099-101.
19. Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF. [Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva](#). Clin Chem. 1978;24:1460-3.
20. Vieira JGH, Noguti KO, Rayol MP, Maciel RMB. [Desenvolvimento e caracterização de método para a dosagem de cortisol livre urinário](#). Arq Bras Endocrinol Metab. 2000;44:233-8.
21. Chen YM, Cintron NM, Whitson PA. [Long-term storage for salivary cortisol samples at temperature](#). Clin Chem. 1992;38:304.
22. Jerjes WK, Cleare AJ, Wood PJ, Taylor NF. [Assessment of subtle changes in glucocorticoid negative feedback using prednisolone: comparison of salivary free cortisol and urinary cortisol metabolites as endpoints](#). Clin Chim Acta. 2006;364:279-86.

23. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee, Endocrinology and Metabolic Drugs Advisory Committee. Orally inhaled/intranasal corticosteroids and growth in children. Bethesda: FDA; 1998.
24. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: [Guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics 2002](#). J Allergy Clin Immunol 2002;110:S141-219.
25. Patel RS, Wallace AM, Hinnie J, McGarry GW. [Preliminary results of a pilot study investigating the potential of salivary cortisol measurements to detect occult adrenal suppression secondary to steroid nose drops](#). Clin Otolaryngol Allied Sci. 2001;26:231-4.
26. Oliveira MHA, Antunes Rodrigues J, Leal AMO, Elias LLK, Moreira AC. [Circadian variations of plasma atrial natriuretic peptide and corticosterone in rats with continuous or restricted access to food](#). Life Sciences. 1993;53:1795-801.
27. Zurbrugg RP. [Hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. A contribution to its assessment, development and disorders in infancy and childhood with special reference to plasma cortisol circadian rhythm](#). Monogr Paediatr. 1976;7:1-83.
28. Spangler G. [The emergence of adrenocortical circadian function in newborns and infants and its relationship to sleep, feeding and maternal adrenocortical activity](#). Early Hum Dev. 1991;25:197-208.
29. Tennes K, Vernadakis A. [Cortisol excretion levels and daytime sleep in one-year-old infants](#). J Clin Endocrinol Metab. 1977;44:175-9.
30. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cas-sorla F. [Cortisol production rate in childhood and adolescence](#). J Pediatr. 1990;117: 892-6.

Correspondence:
 Margarete Lopes da Silva
 Rua Sosuke Shigekiyo, 68 – Jardim Patente
 CEP 04243-240 – São Paulo, SP
 Tel.: (11) 6947.1087
 E-mail: igorlopes@uol.com.br