

**PARTE 5: ALERGIA RESPIRATÓRIA**  
**CAPÍTULO 12: SÍNDROME DO LACTENTE SIBILANTE**

*Andrea M. Rodrigues*

*Leonardo A. Pinto*

*Renato T. Stein*

I.Introdução

II.Fenótipos de asma

III.Diagnóstico diferencial

História familiar

Idade de início

Padrão de sibilância

Alimentação

Características da história

Tosse

Outros sintomas

IV.Exames complementares

V.Manejo e controle dos sintomas

Corticosteróides e broncodilatadores

Nebulização com solução salina hipertônica 3%

Macrolídeos

VI.Conclusões

VII.Referências bibliográficas

## **I.Introdução**

Sibilância em lactentes é problema frequentemente encontrado nas Unidades de Emergência e enfermarias pediátricas. Estima-se que 25 a 30% dos lactentes terão, no mínimo, um episódio de sibilância, aumentando para 40% aos 3 anos de vida, sendo que aos 6 anos quase 50% das crianças já terão sibilado pelo menos uma vez<sup>1,2</sup>.

A sibilância é causada pela passagem de ar por vias aéreas de calibre reduzido, na inspiração ou expiração. Este fluxo turbulento gerado causa oscilação da parede brônquica, emitindo tal som característico<sup>3</sup>. Ela é mais freqüente em crianças por apresentarem brônquios de menor calibre, o que acarreta maior resistência das vias aéreas periféricas.

Além do calibre dos brônquios, encontramos ainda outras diferenças nas vias aéreas inferiores das crianças, as quais contribuem para que estas apresentem sintomatologia respiratória mais exuberante em relação aos adultos; como a menor quantidade de tecido elástico de recolhimento e o menor número de poros de Kohn e de canais de Lambert, responsáveis pela menor circulação colateral de ar, gerando obstruções e atelectasias. Também observa-se maior complacência da caixa torácica, bem como inserção quase horizontal do diafragma, acarretando em diminuição da eficiência de sua contração<sup>4</sup>.

A síndrome do lactente sibilante consiste de um termo utilizado para estabelecer um conjunto de causas que levam à sibilância nos primeiros 12 meses de vida, podendo apresentar-se como sibilos recorrentes (mais de 3 episódios) ou persistentes (com duração maior de 1 mês).

No primeiro episódio, quando desencadeado por infecções virais, pode-se utilizar o termo bronquiolite aguda, sendo 60 a 80% dos casos causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR), estando também associado à influenza, parainfluenza, adenovírus, rinovírus e, mais recentemente, enterovírus, metapneumovírus, coronavírus e bocavírus<sup>4-6</sup>.

Por outro lado, quando os lactentes apresentam episódios recorrentes ou persistentes e não houver confirmação etiológica, deve-se utilizar o termo “síndrome do lactente sibilante”, tendo em vista o grande número de doenças que podem levar a esta entidade clínica. Muitas vezes os lactentes sibilantes recebem, erroneamente, o diagnóstico presuntivo de asma, sem ser levado em

consideração o fato de que, na maioria das vezes, a sibilância pode ser transitória, causada por vírus, ou este sintoma pode estar associado a diversas outras doenças<sup>2,7</sup>.

## **II.Fenótipos de asma**

Um estudo de coorte que acompanhou crianças saudáveis nascidas em Tucson (Estados Unidos) desde o nascimento, observou a existência de três fenótipos de sibilância, de acordo com episódios caracterizados por exame clínico de um médico<sup>1,3</sup>. Estes fenótipos auxiliaram no esclarecimento de alguns diagnósticos de sibilância e na caracterização do provável diagnóstico de asma, porém apenas podem ser realizados de forma retrospectiva e o diagnóstico diferencial em lactentes pode ser muito difícil.

Crianças que nunca sibilaram irão apresentar função pulmonar normal, caso não possuam outra doença respiratória associada e terão sua perda fisiológica, de acordo com a idade<sup>8</sup>.

Pacientes com, pelo menos, um episódio de infecção de vias aéreas inferiores, caracterizada por sibilância nos primeiros três anos de vida, ausente aos 6 anos, são classificados como sibilantes transitórios<sup>6</sup>. Estas crianças não apresentam história de asma ou alergia, possuem níveis normais de IgE, com tendência à piora do quadro no inverno (associada às infecções virais). Estes lactentes apresentam função pulmonar reduzida antes do primeiro episódio de infecção<sup>8</sup> e possuem, como fatores de risco, prematuridade, exposição a outras crianças sibilantes (infecções virais), fumo materno durante a gestação, bem como a exposição neonatal à fumaça do cigarro e suspensão precoce do aleitamento materno<sup>1,3,9,10</sup>.

Crianças que apresentaram seu primeiro episódio de sibilância após 3 anos de vida, mas que são assintomáticas aos 6 anos, encontram-se na classificação de sibilantes de início tardio<sup>6</sup>. Estes pacientes apresentam-se inicialmente com função pulmonar normal<sup>8</sup>, a qual posteriormente mostra-se discretamente reduzida mesmo com melhora da reatividade brônquica<sup>3</sup>.

Finalmente, as crianças que apresentam 1 episódio de sibilância nos primeiros 3 anos de vida, com persistência aos 6 anos, são denominadas sibilantes

persistentes<sup>6</sup> (verdadeiros asmáticos), com perda de função pulmonar de modo crônico<sup>3</sup>, geralmente com história de atopia.

Dentre as crianças com sibilância nos primeiros 3 anos de vida, aproximadamente 60% serão atópicas aos 6 anos, observando-se que a infecção das mesmas por VSR é um fator importante, independente, associado à sibilância, aproximadamente até os 10 anos de idade, perdendo sua importância progressivamente até os 13 anos<sup>11-13</sup>.

Fatores de risco para asma, como história familiar de asma e altos níveis de IgE também devem ser levados em consideração<sup>1,5</sup>, assim como boa resposta aos broncodilatadores e corticosteróides orais<sup>3</sup>.

Um índice clínico para definir o risco para asma no futuro em crianças com sibilância recorrente demonstrou que 76% das crianças que apresentam, em associação, 1 fator de risco maior (história familiar de asma ou eczema) ou 2 menores (eosinofilia, sibilância sem resfriado ou rinite alérgica), terão alto risco para asma nos anos escolares, concluindo que o risco subsequente de desenvolvimento da doença pode ser predito baseado nestes parâmetros clínicos<sup>14</sup>.

Com a definição dos diferentes fenótipos, houve uma nova visão em relação ao diagnóstico de sibilância, bem como ao seu tratamento. Recomenda-se que as medicações para asma sejam interrompidas quando não se observarem resposta no paciente sintomático<sup>15,16</sup>.

### **III. Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico de asma em lactentes é desafiador e, para que problemas futuros não aflijam estes pacientes, deve-se distinguir as causas mais freqüentes (sibilância transitória e asma) de outras causas mais raras de sibilância. Para tanto, uma história clínica cuidadosa deve ser inicialmente realizada, com finalidade de se realizar o diagnóstico diferencial<sup>6</sup>, atentando-se para alguns sinais clínicos que podem ser utilizados como “sinais de alerta”

#### **História familiar**

É importante pesquisar a respeito de atopia e asma na família, bem como contactantes com tuberculose ou infecções respiratórias recentes<sup>2</sup>.

### **Idade de início**

Quanto ao surgimento dos primeiros sintomas, deve-se perguntar se ocorreram desde o início da vida ou mais tardiamente. No primeiro caso, é importante se atentar para doenças congênitas, como traqueomalácia e broncomalácia, sendo mais sintomáticas as malácias associadas à prematuridade, baixo peso ao nascimento e ventilação mecânica prolongada<sup>17</sup>. A história neonatal da criança também deve ser realizada de forma minuciosa, principalmente em relação ao uso de ventiladores mecânicos e oxigenioterapia, a fim de ser realizado diagnóstico de displasia broncopulmonar<sup>2</sup>.

### **Padrão da sibilância**

Quando transitório, pode estar associado a vírus respiratório. Se persistente, anomalias congênitas e outras doenças menos comuns, como fibrose cística, deficiência de imunoglobulinas e discinesia ciliar devem ser investigadas<sup>2,15</sup>.

### **Alimentação**

Fístula traqueoesofágica, com ou sem atresia de esôfago, bem como fenda de laringe, estão associados à aspiração e conseqüente sibilância<sup>18</sup>. Doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) pode estar associada a baixo ganho ponderal e vômitos pós-alimentação<sup>19-21</sup>. Em crianças com doença neurológica e que apresentam síndromes caracterizadas por algum grau de hipotonia, como síndrome de Down e neuromiopatas congênitas, deve-se estar atento a distúrbios da deglutição.

### **Características da história**

Início súbito associado ou não a sintomas como tosse, engasgos, choque e cianose pode estar associado à aspiração de corpo estranho, principalmente se alojado em região laríngea. Frequentemente o corpo estranho é de origem vegetal, localizando-se, preferencialmente, em brônquio do lobo principal direito ou do lobo inferior do pulmão direito<sup>18,22</sup>. Em região subglótica ou em brônquios, os sintomas podem ser mais tardios, como sibilância localizada, atelectasias e infecções locais<sup>2,18,23</sup>.

## **Tosse**

Tosse durante alimentação pode estar associada a vômitos ou engasgos, caracterizando distúrbio da deglutição. DRGE pode causar tosse logo após ingesta alimentar. Tosse seca noturna pode estar relacionada com asma, rinite alérgica ou ainda DRGE<sup>2</sup>. Traqueobroncomalácia pode se apresentar com tosse aguda e seca. Em pacientes com tosse crônica produtiva deve-se investigar doenças pulmonares crônicas supurativas e bronquiectasias<sup>18</sup>.

## **Outros sintomas**

Diversas outras doenças causam sibilância e podem estar associadas a diferentes manifestações clínicas. Infecções respiratórias repetidas associadas à esteatorréia e dificuldade de ganho ponderal podem estar relacionadas à fibrose cística e discinesia ciliar primária. Sibilância persistente, modificando-se de acordo com posicionamento do paciente, pode estar associada à traqueomalácia ou anomalias de grandes vasos<sup>2</sup>. Bronquiolite grave, com sintomas contínuos e uso prolongado do O<sub>2</sub> podem ser características da bronquiolite obliterante. História neonatal de doença respiratória, prematuridade e necessidade de ventilação mecânica ou oxigenioterapia têm, como diagnóstico diferencial, displasia broncopulmonar e doença pulmonar crônica da prematuridade. Sibilância causada por insuficiência cardíaca ou edema pulmonar pode apresentar-se clinicamente com taquipnéia, cianose durante as mamadas e baixo ganho ponderal.

## **IV. Exames complementares**

Para a realização do diagnóstico correto de sibilância de acordo com o quadro clínico da criança, por vezes alguns exames complementares são necessários:

- Radiografia de tórax: pode mostrar áreas de hiperinsuflação, atelectasias, infiltrados intersticiais, cardiomegalia, sugerindo diagnósticos mais prováveis, de acordo com os dados apresentados na Tabela 12.2. Geralmente este exame deve ser solicitado em casos de sibilância recorrente, não responsiva aos broncodilatadores. Em casos

de suspeita de aspiração de corpo estranho, a radiografia em inspiração e expiração pode demonstrar aprisionamento aéreo unilateral, atelectasia, infiltrado ou o próprio corpo estranho rádio-opaco<sup>21,22</sup>.

- Fibrobroncoscopia: a rígida tem sua importância no diagnóstico de corpos estranhos e sua retirada. A flexível tem sua importância no diagnóstico de fístulas traqueo-esofágicas (com ou sem estenose de esôfago), traqueomalácia e broncomalácia, anel vascular e outras compressões cardíacas<sup>24</sup>, granuloma ou estenose traqueal<sup>18</sup>.
- Demais exames: dependendo do diagnóstico diferencial a ser investigado, diversos exames podem ser realizados de acordo com as demais manifestações clínicas da criança. Alguns exames complementares utilizados são: dosagem de eletrólitos no suor (para fibrose cística), radiografia de esôfago-estômago-duodeno contrastado com bário (para compressões traqueais), tomografia computadorizada de tórax (para nódulos e bronquectasias), angiorressonância (para má-formações vasculares), pH-metria (para DRGE), videodeglutograma (para distúrbio da deglutição) e dosagem de imunoglobulinas (para suas deficiências)<sup>25</sup>.

## **V. Manejo e controle dos sintomas**

Os lactentes que não apresentam sinais de alerta, como baixo peso, hipocratismo digital e outros listados na Tabela 12.1, devem ser classificados em dois grupos principais: asma alérgica ou sibilância induzida por vírus. A diferenciação entre estes dois grupos é mais facilmente realizada de forma retrospectiva em crianças maiores<sup>26</sup>.

Alguns dados da história podem sugerir o diagnóstico de asma alérgica: história familiar de asma ou rinite alérgica, presença de sintomas nasais na criança, tais como obstrução nasal, espirros em salvas e prurido, ou episódios de sibilância somente controlados por uso de broncodilatadores e corticosteróides<sup>26</sup>.

Com relação à sibilância induzida por vírus, existem, também, dados da anamnese que sugerem o diagnóstico: ausência de história pessoal ou familiar de atopia, tendência a apresentar episódios somente no inverno, com redução expressiva no verão. Entretanto, as crises de sibilância em asmáticos alérgicos também podem ser induzidas por infecções virais, o que pode confundir ainda mais a diferenciação entre estes dois fenótipos. Desta forma, a utilização de teste terapêutico com medicamentos anti-asmáticos pode ser muito útil na diferenciação destes fenótipos<sup>6</sup>.

### **Corticosteróides e broncodilatadores**

O uso de corticosteróides por via oral (prednisolona 1mg/kg/dia) e broncodilatadores inalados (beta-2 agonistas de ação rápida, como salbutamol 4 a 6 jatos/dose) devem ser as drogas de escolha nas exacerbações de pacientes de alto risco para asma alérgica<sup>6</sup>. Os espaçadores valvulados são de grande utilidade para aplicação de medicações inalatórias. Mesmo em situações agudas, a utilização de medicação por aerossol dosimetrado e aerocâmaras pode ser superior à utilização dos nebulizadores<sup>6</sup>. Espaçadores com mecanismo valvular podem propiciar melhor aproveitamento da medicação e reduzir os efeitos colaterais. Atualmente existem aerocâmaras de custo acessível que podem ser utilizadas com facilidade (Medicate<sup>®</sup>, Inalair<sup>®</sup>, Agachamber<sup>®</sup>, Flumax<sup>®</sup>). Os espaçadores caseiros, feitos com garrafa de refrigerante de 600 ml, podem ser uma alternativa para famílias de baixa renda. Porém, existem poucos estudos em lactentes que investigaram sua eficácia e os espaçadores valvulados devem ter preferência<sup>27</sup>.

Com relação à profilaxia das crises em lactentes, o uso de corticosteróides inalatórios tem sido muito discutido. Muitos estudos apontam para vantagem de seu uso em crianças com crises freqüentes, graves e que necessitam frequentemente de corticosteróides orais. Estudos de longo prazo com uso de corticosteróides inalados em doses moderadas têm mostrado que eles não interferem na estatura final<sup>28</sup>. Em lactentes com perfil sugestivo de asma, com sintomatologia intensa e necessidade freqüente de corticosteróides orais, o corticosteróide inalatório pode ser utilizado com espaçadores valvulados<sup>6</sup>. O monitoramento destes pacientes deve incluir observação de melhora clínica e

controle periódico dos possíveis efeitos adversos. O critério de escolha de corticosteróide inalatório deve considerar os princípios ativos com menores efeitos colaterais. Além disso, deve-se utilizar a menor dose para controle dos sintomas. No Brasil, a budesonida e a fluticasona têm sido os mais indicados atualmente, considerando-se a qualidade e a biodisponibilidade. A dose inicialmente prescrita para lactentes pode variar entre 200 a 400 mcg de budesonida por dia<sup>6</sup>.

Lactentes com sibilância freqüente ou crises graves devem ser encaminhados para investigação em serviços especializados em pneumologia pediátrica. Por outro lado, crianças que apresentam episódios eventuais, que respondem ao tratamento com broncodilatadores e corticosteróides, podem ser acompanhadas sem investigação ou tratamentos invasivos<sup>7</sup>.

### **Nebulização com solução salina hipertônica 3%**

Essa intervenção tem mostrado um aumento no *clearance* mucociliar em pacientes com bronquiectasias e fibrose cística, podendo também ser considerada em outras doenças. Em diversos estudos realizados, o uso da solução hipertônica reduziu o tempo de hospitalização em aproximadamente um dia nos lactentes com bronquiolite<sup>28</sup>. Devido ao risco de broncoespasmo induzido pela solução hipertônica em pacientes asmáticos e pela dificuldade de diferenciar, com acurácia, uma crise asmática de um episódio de sibilância induzida em lactentes, deve ser considerado o uso conjunto de broncodilatador, com finalidade de evitar efeitos adversos<sup>28</sup>.

### **Macrolídeos**

O uso de macrolídeos como agentes antiinflamatórios vem crescendo, principalmente em doenças com predomínio de neutrófilos, como bronquiolite e fibrose cística<sup>29,30</sup>. Estudos têm mostrado que macrolídeos apresentam efeito antiinflamatório, através da inibição da produção de citocinas, diminuindo o recrutamento de neutrófilos aos bronquíolos e, conseqüentemente, a hipersecreção de muco<sup>30</sup>. Um ensaio clínico demonstrou redução no tempo de internação de lactentes com bronquiolite<sup>31</sup>. Entretanto, não há estudos clínicos adequados para comprovar a sua eficácia e o seu uso rotineiro deve ser

evitado, considerando-se especialmente a possibilidade de indução de resistência bacteriana<sup>32</sup>.

## **VI. Conclusões**

Lactentes com sibilância freqüente ou crises graves devem ser encaminhados para investigação em serviços especializados em pneumologia pediátrica. Por outro lado, crianças que apresentam episódios eventuais, que respondem favoravelmente ao tratamento com broncodilatadores e corticosteróides, podem ser acompanhadas sem investigação ou tratamentos invasivos.

Sibilância é um sinal semiológico muito prevalente em crianças e pode ser a manifestação clínica de grande variedade de problemas obstrutivos localizados nas vias aéreas. Independentemente da causa, a sibilância é motivo freqüente de procura por atendimento médico em serviços de emergência, pronto-atendimentos pediátricos e consultórios.

O diagnóstico etiológico nos primeiros anos de vida pode ser complexo e, embora a asma seja a causa mais comum, esta deve ser considerada como diagnóstico de exclusão nos casos mais graves ou persistentes.

## VII. Referências Bibliográficas

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995; 332(3): 133-8.
2. Weiss LN. The diagnosis of wheezing in children. *Am Fam Physician*. 2008; 77(8): 1109-14.
3. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004; 5(2): 155-61.
4. Gaultier C, Denjean A. Development Anatomy and Physiology of the Respiratory System. In: Taussig L, Landau L, editors. *Pediatric Respiratory Medicine 2<sup>nd</sup> ed*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. pp. 15-34.
5. Williams JV, Edwards KM, Weinberg GA, Griffin MR, Hall CB, Zhu Y. et al. Population-based incidence of human metapneumovirus infection among hospitalized children. *J Infect Dis*. 2010 15; 201(12): 1890-8.
6. Global Initiative of Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: revised 2009. <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??i1=2&i2=1&intId=1561>; 2010.
7. Alampi R, Pires PJS, Pinto LA. Diagnóstico e manejo do lactente sibilante. Porto Alegre: PUCRS; 2009.
8. Stein R. Natural History: Wheeze from childhood to adulthood. *Annals of Pediatric*. 2006; 64(Supplement 1): 50-1.
9. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L. et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol*. 1999; 149(11): 1030-7.
10. Lenney W. Childhood asthma: pathophysiology and treatment. *Arch Dis Child*. 1994; 70(1): 72 (comment).
11. Stein RT. Early-life viral bronchiolitis in the causal pathway of childhood asthma: is the evidence there yet? *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(11): 1097-8.

12. Stein RT, Martinez FD. Respiratory syncytial virus and asthma: still no final answer. *Thorax*. 2010; 65(12): 1033-4.
13. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999 14; 354(9178): 541-5.
14. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(4 Pt 1): 1403-6.
15. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J*. 2007; 16(1): 7-15.
16. Pedersen S. Preschool asthma-not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J*. 2007; 16(1): 4-6.
17. Jacobs IN, Wetmore RF, Tom LW, Handler SD, Potsic WP. Tracheobronchomalacia in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 120(2): 154-8.
18. Hitter A, Karkas A, Schmerber S, Righini CA. Rigid bronchoscopy. In: Priftis KN, Anthracopoulos MB, Eber E, Koumbourlis AC, Wood RE, ed. *Paediatric Bronchoscopy*. Ed. Karger, 2010, pp. 80-90.
19. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104(4): 279-83; quiz 283-5, 298.
20. Kang SK, Kim JK, Ahn SH, Oh JE, Kim JH, Lim DH. et al. Relationship between silent gastroesophageal reflux and food sensitization in infants and young children with recurrent wheezing. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(3): 425-8.
21. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN. et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J*. 2006; 27(1): 29-35.
22. Heyer CM, Bollmeier ME, Rossler L, Nuesslein TG, Stephan V, Bauer TT. et al. Evaluation of clinical, radiologic, and laboratory prebronchoscopy findings in children with suspected foreign body aspiration. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(11): 1882-8.

23. Holroyd HJ. Foreign body aspiration: potential cause of coughing and wheezing. *Pediatr Rev.* 1988; 10(2): 59-63.
24. Efrati O, Gonik U, Modan-Moses D, Bielorai B, Barak A, Vardi A. et al. The role of flexible fiberoptic bronchoscopy in evaluation of pulmonary diseases in children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2007; 17(2): 140-4.
25. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (4): 279–83; quiz 283-5, 298.
26. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(2): 212-16.
27. Rodriguez C, Sossa M, Lozano JM. Commercial versus home-made spacers in delivering bronchodilator therapy for acute therapy in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2):CD005536.
28. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343(15): 1064-9.
29. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8; (4):CD006458.
30. Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest.* 2010; 138(5):1202-12.
31. Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM. et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(4): 457-63.
32. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2007; 29(1): 91-7.

33. Kozyrskyj AL, Dahl ME, Ungar WJ, Becker AB, Law BJ. Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: what is the practice? *Pediatrics*. 2006; 117(6): e1104-10.