

## Padrões de sibilância respiratória e predição da asma em crianças pequenas

## Autores

Theresa W Guilbert, MD  
Robert F Lemanske, Jr,  
MD

## Editor de Seção

Gregory Redding, MD

## Editor do deputado

Elizabeth Casa, MD, MS

Todos os temas são atualizados conforme novas evidências torna-se disponível e nosso [processo de revisão](#) esteja completa.

Revisão da literatura atual através de: maio de 2015. | Este tópico última atualização: 24 de novembro de 2014.

**INTRODUÇÃO** - Os pais de bebês e crianças pequenas com sibilância recorrente muitas vezes perguntam: "O meu filho tem asma?" Esta é uma pergunta que os clínicos envolvidos no atendimento ao paciente e também aqueles pesquisando asma gostaria de ser capaz de responder. Chiado pré-escolar, um sintoma que pode anunciar o subsequente desenvolvimento de asma na infância, é um problema comum em todo o mundo [ 1 ]. No entanto, a condição melhora e, finalmente, desaparece por anos escolares em muitas crianças. Identificação adequada de lactentes e crianças jovens em maior risco de desenvolver asma persistente pode ajudar a prever resultados a longo prazo e melhorar a prevenção eo tratamento, mas a capacidade de identificar essas crianças ainda é limitada.

Várias classificações de sibilância fenótipos e outras ferramentas foram desenvolvidas em um esforço para categorizar as crianças com sibilância recorrente e determinar o que acabará por desenvolver asma. Estes fenótipos de sibilância e ferramentas de previsão são revistos neste tópico. A definição e diagnóstico de asma em crianças; fatores de risco de asma, genética e de história natural; bronquiolite e sibilância induzida por vírus; e outras causas de sibilância em crianças são discutidos separadamente. (Veja "[A asma em crianças menores de 12 anos: avaliação inicial eo diagnóstico](#)" e "[A asma em crianças menores de 12 anos: Definição, epidemiologia, fisiopatologia e](#)" e "[História natural da asma](#)" e "[Genética da asma](#)" e "[Fatores de risco para a asma](#)" e "[Abordagem de sibilância em crianças](#)" e "[sibilos além da asma em crianças doenças](#)" e "[sibilância induzida por vírus e asma: Uma visão geral](#)" e "[O tratamento da sibilância induzida por vírus recorrente em crianças jovens](#)" e "[A bronquiolite em lactentes e crianças: aspectos clínicos e de diagnóstico](#)" ).

**Fenótipos de sibilância** - Quase 50 por cento das crianças são relatados para ter sibilância no primeiro ano de vida, embora apenas 20 por cento vai experimentar sintomas continuaram chiado no final da infância [ 2 ]. Fenótipos de sibilância foram definidos para identificar as características e fatores de risco associados com as crianças que experimentam sibilos [ 3 ]. Alguns destes fenótipos descrever crianças que continuam a bufar até mais tarde na infância, enquanto outros identificar aqueles que continuam a bufar até a adolescência ea idade adulta. No entanto, a relação entre fatores de risco eo desenvolvimento posterior de asma na infância mais tarde e vida adulta não é clara.

Muitos destes fenótipos primeira infância sibilância foram determinados retrospectivamente em estudos longitudinais. No entanto, pode ser difícil distinguir entre estes fenótipos clinicamente durante os anos de idade pré-escolar, devido à variação na expressão de ambos os sintomas e factores de risco ao longo do tempo. Além disso, a aplicação destes fenótipos para diversas populações não é estabelecido, e não é claro que são as terapias mais eficazes para um determinado fenótipo sibilos ou se a intervenção precoce pode alterar o curso e os resultados ao longo do tempo.

**Fenótipos epidemiológicos** - Diversos fenótipos epidemiológicos, com base em chiado história, têm sido desenvolvidos. Há alguma variação em pontos de diferenciação entre sibilância e inconsistências transitória, persistente e de início tardio, em que os fatores de risco estão associados a cada fenótipo. Há te sobre a validade potencial destes fenótipos.

**Classificação Tucson** - No Estudo Respiratória do Tucson Crianças (TCRS), quatro fenótipos diferentes foram identificados entre 1.246 recém-nascidos infecções do trato respiratório inferior com base na presença de sintomas de sibilância durante os três primeiros anos de vida e de novo em seis anos [ 2 ]. epidemiológicos gerados a partir deste estudo longitudinal prospectivo incluiu:

- Nunca sibilantes (51 por cento) - As crianças saudáveis que nunca wheezed
- No início, os sibilantes transitórios (20 por cento) - Crianças com sibilância que se iniciou antes dos três anos de idade e resolvidos por seis anos de idade
- sibilantes persistentes (14 por cento) - Crianças com sibilância que se iniciou antes dos três anos de idade e ainda estava presente em seis anos de idade
- sibilantes de início tardio (15 por cento) - As crianças que desenvolveram chiado entre três e seis anos de idade

Crianças em grupos de sibilância e sibilância de início tardio persistentes estão em risco aumentado para asma-come sintomas persistentes na adolescência e idade adulta.

Um relatório dos Estudos Italianos de doenças respiratórias na infância e do Ambiente (SIDRIA) encontraram uma frequência diferente dos fenótipos acima [ 4 ]. A classificação foi a mesma que a classificação Tucson com a exceção de que o ponto de corte para distinguir entre transiente precoce e pieira sibilos persistente tinha dois anos, e não três, anos de idade. Das 16.333 crianças com idade entre seis a sete anos nesta coorte de base populacional, 83 por cento nunca tinha chiou, 7 por cento tinham transitória sibilância precoce, 4 por cento tinham sibilância persistente, e 6 por cento tinham sibilância de início tardio.

Estudos prospectivos posteriores da coorte de Tucson levou a definições revistas de três grupos de sibilantes [ 5-7 ]:

- sibilância transitória na infância - começa na infância (o primeiro ano de vida) e resolve por anos pré-escolares; associado com a função pulmonar diminuída, mais estreitas vias aéreas intrapulmonares, o uso do tabaco materna durante a gravidez, ter irmãos, e frequência em creches.
- não atópica fenótipo sibilância persistente - Começa na primeira infância e resolve em meados de infância; associada à falta de ambos sensibilização alérgica e [methacholine](#) hiperresponsividade.
- imunoglobulina E (IgE)-associated / atópica fenótipo sibilância persistente - pode começar na infância, mas aumenta em prevalência com a idade; associado com a história pessoal e familiar de atopia, [methacholine](#) hiperresponsividade e fraco crescimento da função pulmonar. Este fenótipo pode representar um clássico fenótipo de asma alérgica, mas não se sabe se as crianças com este fenótipo terão sintomas que persistem na vida adulta.

**Classificação Avon** - O Estudo Longitudinal Avon de Pais e Filhos (ALSPAC), um estudo longitudinal prospectivo de uma coorte de base populacional no Reino Unido, olhou para relatórios maternos de Criança que Chia entre o nascimento e seis meses, e novamente entre 30 e 42 meses em 8594 crianças [ 8 ]. Sibilância infantil precoce foi definida como aqueles que chiou durante os primeiros seis meses, de início tardio chiado como aqueles que chiava entre 30-42 meses, mas não a primeira infância, e chiado persistente como aqueles que chiou em ambos os períodos. A história parental de asma (particularmente materna) e uma história pessoal de doença atópica foram preditores de chiado em todos os três grupos. Sibilância apenas durante a primeira infância foi associada a outros fatores, como tabagismo materno durante a gravidez ea presença de irmãos mais velhos, enquanto sibilância persistente foi associada com parto pré-termo e nível socioeconômico mais baixo.

Os fenótipos de sibilância do estudo Avon foram refinadas com a continuação longitudinal follow-up [ 9 ]. Os dados foram coletados em mais pontos de tempo e em intervalos mais curtos do que o estudo Tucson. Incorporação de medidas objetivas (por exemplo, função pulmonar e sensibilização a alérgenos) e uso de métodos estatísticos mais sofisticados levou à inclusão de dois fenótipos adicionais para a classificação Tucson (prolongada cedo chiado e chiado intermediário de início):

- Nunca / pouco frequente chiado (59 por cento)
- sibilância transitória precoce (16 por cento) - Chiado comum de 6 a 18 meses, mas raro de nunca após 42 meses
- prolongado chiado precoce (9 por cento) - Chiado comum 6-54 meses, mas raro de nunca após 69 meses
- chiado Intermediate-início (3 por cento) - Chiado raro nunca 6-18 meses, mas depois disso comum
- sibilância de início tardio (6 por cento) - sibilância infrequente 6-42 meses, mas depois disso comum
- chiado persistente (7 por cento) - Chiado comum de seis meses em diante

Fenótipos semelhantes foram identificados em Prevenção e incidência de asma e Mite Allergy (PIAMA) coorte de nascimento [ 10 ].

**Trousseau fenótipos de sibilância** - Três fenótipos de sibilância foram identificados em uma análise transversal de 551 crianças com menos de 36 meses de idade com sibilância recorrente aderiu ao Programa de Asma Trousseau em França [ 11 ]. Estas categorias compartilham algumas semelhanças tanto com o epidemiológica e fenótipos baseados em sintomas. Não se sabe se estes fenótipos são persistente ao longo do tempo. Factores analisados na análise de cluster incluído gravidade da doença, gatilhos de



Texto original

Tucson classification – (TCRS), four different 1246 newborns followe upon the presence of w of life and again at six y

Sugira uma tradução melhor

sibilância, história familiar e pessoal de atopia, marcadores inflamatórios, e os resultados radiografia de tórax. A maioria das crianças tinham chiado descontrolado ou controlado parcialmente e foram tratados com glicocorticóides inalados.

Os três grupos de sibilância identificados foram:

- sibilância viral episódica leve (59,3 por cento) - A maioria das crianças deste grupo tinham doença leve, sibilância desencadeada por infecções virais das vias respiratórias superiores (URIs), e radiografia de tórax normais. Sintomas sibilantes foram controlada sem a utilização de altas doses de glucocorticóides inalados.
- sibilância não atópica não controlada (28,5 por cento) - As crianças neste grupo tipicamente tinham doença moderada a grave com radiografias de tórax anormais, os pais com asma, chiado e continuou apesar do tratamento com altas doses de glicocorticóides inalatórios. Este cluster teve o maior percentual de meninas.
- atópica chiado de múltiplos gatilho (12,2 por cento) - Este grupo foi caracterizado por vários gatilhos de sibilância (por exemplo, URIs, o exercício, o ar frio), maior porcentagem de meninos, eczema, aumento dos marcadores laboratoriais de atopia (por exemplo, total elevado e IgE específica), e radiografia de tórax anormais.

**Fenótipos baseados em sintomas** - fenótipos epidemiológicos são limitados pelos seus padrões retrospectivamente definidos de duração do chiado. Essa limitação levou à proposta de fenótipos baseados em padrões temporais de chiado que podem ser aplicadas de forma prospectiva e pode, portanto, ser mais útil na tomada de decisões de tratamento.

O European Respiratory Society definiu dois fenótipos baseados em sintomas [ 12 ]:

- episódica (viral) chiado - A sibilância durante períodos de tempo distintos, com ausência de chiado entre os episódios; geralmente associada a infecções virais do trato respiratório
- chiado Multi-gatilho - Chiado tanto durante as exacerbações discretas e entre os episódios; gatilhos incluem vírus, alérgenos, exercício e fumaça de cigarro

Função das vias aéreas, particularmente falta de homogeneidade das vias aéreas condutoras ventilação, era inferior em múltiplos gatilho de sibilos episódico, o que sugere que estes são funcionalmente diferentes fenótipos [ 13 ]. No entanto, num estudo, mais de metade das crianças classificadas nestes dois fenótipos com base no seu histórico de sibilos no ano anterior comutado para o outro fenótipo do ano seguinte [ 14 ], o que sugere que estes fenótipos não são estáveis ao longo do tempo.

Outra definições fenótipo epidemiológicos estudo comparou identificadas por análise de classe latente (similar à classificação Avon: persistente, de início tardio, intermediário, transitória, e nenhum / pouco frequente) com fenótipos clínicos baseados em histórias de pacientes de um a seis anos de idade em um estudo multicêntrico internacional coorte de nascimento [ 15 ]. Quatro fenótipos wheeze clinicamente definidos (sibilos recorrentes incessante, sibilos persistentes, o diagnóstico de asma e wheeze frequente) foram encontrados para ter uma alta sensibilidade e especificidade (área sob a curva exibida características de funcionamento do receptor de 97, 87, 85, e 84 por cento, respectivamente). Estas descobertas sugerem que estes fenótipos clínicos pode ser definições de asma úteis para futuros estudos epidemiológicos. Os fenótipos clínicos foram caracterizados como se segue:

- diagnóstico de asma - diagnóstico clínico de asma alguma vez ou diagnósticos recorrentes de espástica, obstrutivo ou bronquite asmática por seis anos de idade
- chiado Multi-gatilho - Pelo menos dois asma comum gatilhos levando a bufar idades entre 3-6
- chiado incessante - Tendo sintomas entre sibilos ou chiado episódios sem um frio pelo menos uma vez entre as idades 1-6
- recorrente chiado incessante - Tendo sintomas entre sibilos ou chiado episódios sem um frio relatado por dois ou mais anos entre as idades 1-6
- chiado frequente - Wheeze mensalmente, durante pelo menos um ano entre as idades 1-6
- sibilância episódica - crises de chiado associados com infecções respiratórias virais apenas entre as idades 1-6

**ASMA FATORES DE RISCO** - Fatores genéticos, exposições perinatais e suas interações podem contribuir para o desenvolvimento de asma. Outros, de desenvolvimento, e fatores genéticos do hospedeiro ambientais podem alterar a expressão ou a persistência do fenótipo da asma ao longo do tempo. Alguns destes indicadores clínicos de risco são usados em vários modelos preditivos para ajudar o clínico identificar as crianças que vão continuar chiado em mais velha infância. Fatores de risco de asma são discutidos em maior detalhe separadamente, mas os principais fatores de risco identificados a partir dos Padrões de sibilância respiratória estudos são revisados aqui. (Veja "[Fatores de risco para a asma](#)".)

**Atopia** - Uma variedade de estudos de fenótipos de sibilância têm avaliado a relação entre atopia e asma [ 9,16-18 ]. As seguintes observações ilustram a gama de resultados:

- A predisposição à alergia parecia ser o principal fator de risco no Estudo respiratória (TCRS) coorte de Tucson Crianças acima descrito para o início de vida chiado levando a asma [ 2 ]. Crianças no início tardio e grupos fenótipo de sibilância persistentes tiveram uma taxa significativamente mais elevada de sensibilização alérgica aos seis anos de idade do que as crianças saudáveis, sem chiado (56 e 51 por cento contra 34 por cento, respectivamente). Além disso, a sensibilização para a Alternaria molde comum foi associado com uma taxa mais elevada de asma crônica aos 22 anos (odds ratio [OR] 3.6) [ 16 ]. (Veja "[classificação Tucson](#)" acima.)
- Os fenótipos no Estudo Longitudinal de Pais e Filhos (ALSPAC) coorte descrita acima que a Avon foram mais fortemente associados com atopia foram intermediário de início, de início tardio, e chiado persistente [ 9 ]. Estes fenótipos também tinha a maior proporção de asma diagnosticada por médico por 7,5 anos de idade. (Veja "[classificação Avon](#)" acima.)

As diferenças nos fatores de risco e os resultados são vistos entre fenótipos atópicos persistentes e atópicas:

- Em crianças com o fenótipo não atópico sibilância persistente, o episódio de sibilância inicial ocorre no primeiro ano de vida [ 19 ] e os episódios de sibilância se tornar menos frequentes na adolescência precoce [ 20 ]. As crianças com este fenótipo têm um menor nível de função pulmonar pré-broncodilatador e reatividade da via aérea aumentada [ 20 ]. Este fenótipo é comum entre as crianças de famílias de baixo nível socioeconômico [ 21 ]. Outros nomes, tais como pieira episódica (viral) e pieira viral precoce leve, também foram utilizados para descrever este fenótipo em crianças que principalmente pieira com infecção viral sozinho [ 12,22 ]. (Veja "[fenótipos baseada sintoma](#)" acima.)
- Em crianças com a imunoglobulina E (IgE) -associated / atópica fenótipo sibilância persistente, sibilância geralmente se inicia após o primeiro ano de vida e persiste na adolescência mais tarde [ 2 ]. Ele continua a ser demonstrado se as crianças com este fenótipo vai continuar a experimentar sintomas que persistem na idade adulta mais tarde. Os fatores de risco associados com chiado atópico incluem asma parental, sexo masculino, dermatite atópica, eosinofilia em nove meses, uma história de sibilância com infecções do trato respiratório inferior [ 2 ], a sensibilização precoce a alimentos ou aeroalérgenos [ 22,23 ], e do desenvolvimento de sintomas entre as exacerbações sibilantes [ 12 ]. As crianças que são sensibilizados a mais alérgenos são mais propensos a desenvolver atópica persistente chiado [ 24 ].

**Redução da função pulmonar** - A função pulmonar é mais prejudicada em crianças com sibilância persistente em comparação com outros fenótipos [ 2,9,17,18,25,26 ]. Na coorte Avon, por exemplo, os maiores decréscimos da função pulmonar foram vistos no início, intermediário de início, e grupos de sibilância persistente prolongadas, enquanto que a hiperresponsividade brônquica foi maior nos fenótipos intermediário e de início tardio [ 9 ].

A idade de início da redução da função pulmonar tem variado nos diferentes estudos [ 2,16,17,25,27-29 ]. Como exemplos:

- A função pulmonar foi normal na infância, mas reduziu em seis anos e na adolescência em crianças que desenvolveram chiado persistente aos seis anos no grupo Tucson [ 2 ]. Ambos sibilância persistente no início da vida e hiperresponsividade das vias aéreas e na função das vias aéreas de baixo em seis anos, foram associados à asma crônica e ambos recém-diagnosticado aos 22 anos de idade [ 16 ].
- A função pulmonar foi anormal o mais cedo um mês de idade em coortes da Noruega e da Austrália que desenvolveram chiado persistente em idades 10 ou 11 [ 27,28 ].

A exposição a níveis elevados de alérgenos perenes início na vida tem sido associada a uma maior diminuição da função pulmonar durante os anos escolares em crianças com sibilância persistente atópica [ 30 ]. No entanto, não se sabe se estas crianças tinham diminuído a função pulmonar antes do desenvolvimento da sensibilização alérgica.

**Infecções virais** - infecções respiratórias virais na infância, particularmente com rinovírus humanos, são preditivos de desenvolvimento de asma na infância mais tarde [ 31 ]. As infecções virais parecem actuar sinergisticamente no aumento do risco de asma tanto com sensibilização alérgica e redução da função pulmonar durante a infância precoce [ 32,33 ]. No entanto, não fica claro se certas infecções respiratórias virais causar asma ou chiado se com estas infecções são preditores do desenvolvimento subsequente de asma [ 34 ]. (Veja "[sibilância induzida por vírus e asma: uma visão global](#)", [seção sobre 'Desenvolvimento da asma'](#) e "[Fatores de risco para a asma](#)", [seção sobre 'Infecções respiratórias'](#).)

**Sintomas de asma recorrentes** - Uma história de diagnóstico clínico-sibilância recorrente em crianças de idade pré-escolar-se associada a um aumento do risco de asma [ 2,35 ]. Os resultados de um estudo prospectivo sugerem que medidas quantitativas de sintomas de asma recorrente informou-família (por exemplo, respiração ruidosa, falta de ar, tosse

incômoda ou persistente) podem ser melhores preditores de asma do que chiado episódios sozinho diagnosticada pelo médico [ 36 ].

**Ferramentas de previsão No sibilante** - Vários modelos preditivos ou indicadores clínicos de risco têm sido estudados para ajudar o clínico identificar as crianças que vão continuar chiado em mais velha infância. Estes modelos têm utilizado vários fatores de risco associados com o desenvolvimento de asma em estudos epidemiológicos, como a história parental de sensibilização alérgica e asma, história chiado, doença atópica na criança, a imunoglobulina E (IgE), os níveis e perfis de secreção de citocina. No entanto, nenhum destes instrumentos clínicos foram validados em populações diferentes a partir do grupo de estudo.

**Sistemas de pontuação preditivos** - Vários escores de risco de asma têm sido desenvolvidos para uso em crianças com pelo menos um episódio de sibilância na primeira infância. A maioria dos fatores de risco incluídos nesses resultados são facilmente determinada a partir da história do paciente eo exame físico.

**Predictive Index asma (API)** - A API foi derivado de crianças no estudo Respiratória (TCRS) coorte de Tucson As crianças que tinham wheezed pelo menos uma vez durante os três primeiros anos de vida [ 37-39 ]. Os principais critérios foram eczema diagnosticado pelo médico ou asma parental. Os critérios menores foram rinite alérgica diagnosticada por médico, chiado além de resfriados, e eosinofilia  $\geq 4$  por cento. Um índice solta positivo foi definido como qualquer relato dos pais de sibilância, sobre os inquéritos em dois ou três anos de idade e qualquer um dos dois critérios maiores ou dois critérios menores. Um índice rigoroso positivo foi definida como sibilância freqüente nessas mesmas pesquisas (pontuação de  $\geq 3$ , escala de 1 a 5, de "muito raramente" a "na maioria dos dias") mais a mesma combinação de critérios maiores ou menores. Crianças com um índice solta positivo foram quatro vezes mais propensos a ter asma ativa durante um inquérito subsequente a 6, 8, 11 ou 13 anos de idade (42 por cento de sensibilidade, especificidade de 85 por cento). Crianças com um índice rigoroso positivo foram sete vezes mais propensos a ter asma ativa em pelo menos um desses inquéritos em idade escolar (sensibilidade de 16 por cento, especificidade de 97 por cento).

A API foi validado em uma coorte de nascimentos de base populacional em Leicester, Reino Unido [ 40 ]. A frequência API e chiado foram avaliadas em 1954 crianças de três anos de idade e, em seguida, em comparação com taxas de asma aos 7 e 10 anos de idade. Os resultados foram semelhantes aos achados na coorte de Tucson, com um risco cinco vezes aumentado de asma aos sete anos de idade, com uma API solto positivo e um aumento do risco oito vezes com uma API rigorosas positivo. Usando uma regra mais simples de chiado precoce (sibilos nos três primeiros anos de vida) ou chiado freqüente cedo produziu resultados comparáveis. Assim, usando a definição mais simples podem economizar custos de triagem. No entanto, o desempenho de previsão global para todas as medidas foi baixa [ 41,42 ].

No entanto, continua a haver uma necessidade de identificar as crianças que não são susceptíveis de desenvolver asma mais tarde, a fim de evitar a exposição de crianças inadequadamente a terapias preventivos onerosos com potenciais efeitos colaterais. A sensibilidade do índice de API é baixo (15 a 57 por cento), sugerindo que o teste é pobre em prever posteriormente asma [ 37-40,43,44 ]. No entanto, a API tem um alto valor preditivo negativo nas populações testadas, o que é essencial para a identificação de crianças que têm uma baixa probabilidade de ter asma mais tarde, quando a API é negativo [ 16,38,39 ]. (Ver "[Glossário de termos biostatística e epidemiológicos comuns](#)" e "[Avaliando os testes de diagnóstico](#)".)

Uma versão modificada do API, que substitui o diagnóstico provedor de rinite alérgica com testes de alergia de pele, foi endossado por os EUA National Asthma Education and Prevention Painel de Especialistas Relatório 3 Programa para utilização no diagnóstico de asma [ 45 ]. Também pode ser útil para identificar respondedores ao tratamento, como demonstrado na prevenção de asma Precoce em Crianças (PICO) estudo [ 46 ]. O valor preditivo deste API modificado foi testada num grupo de crianças de alto risco com uma história familiar de alergia e / ou asma [ 47 ]. A API positivo modificado aumentou probabilidade futura de asma a partir de uma probabilidade pré-teste de 30 por cento para uma probabilidade pós-teste de 90 por cento.

#### Outros escores de risco de asma

**Isle of Wight pontuação** - As informações coletadas prospectivamente a partir de um Isle of Wight toda coorte de nascimento população identificou quatro fatores em um modelo de regressão logística que eram um preditor independente de asma [ 48 ]. Esses factores incluem infecções pulmonares recorrentes aos dois anos de idade e história familiar de asma com base em dados do questionário, cutânea a positividade a pelo menos um alimento e / ou alérgenos inalantes aos quatro anos de idade, e os sintomas nasais recorrentes em um ano. Havia um risco quase nove vezes maior de sibilância persistente aos 10 anos de idade em crianças positivas para todos os quatro fatores de risco com história de pelo menos um episódio de sibilância nos primeiros quatro anos de vida. Chiado persistência aos 10 anos de idade foi identificado em 83 por cento das crianças com todos os quatro fatores de risco, e chiado transitoriedade foi identificada em 80 por cento com nenhum desses fatores de risco.

**Ferramenta de Leicestershire** - Outra ferramenta de predição da asma foi desenvolvido utilizando uma coorte de base populacional de 1.226 crianças de Leicestershire, Inglaterra, com idade entre um a três anos, com história de tosse ou pieira [ 49 ]. O diagnóstico de asma, cinco anos depois foi previsto usando uma ferramenta que consiste em 10 variáveis que representam gravidade chiado e gatilhos, sexo masculino, idade, eczema, e história familiar de asma (pontuação total, de 0 a 15). A probabilidade de asma foi de 95 por cento para uma pontuação de 15, 72 por cento para 10, e 28 por cento para 5.

**A asma persistente Score Predictive (PAPS)** - Esta ferramenta foi desenvolvida utilizando uma análise retrospectiva de dados clínicos e biológicos de 200 crianças <2 anos de idade com sibilância recorrente e avaliação de asma atual em essas mesmas crianças aos seis anos de idade utilizando o International Study de Asma e Alergia na Infância (ISAAC) questionário [ 50 ]. Três variáveis (história familiar de asma, história pessoal de dermatite atópica e sensibilização a múltiplos alérgenos) foram incluídos no escore, que teve um valor preditivo positivo de 67 por cento e um valor preditivo negativo de 76 por cento. Esta ferramenta foi validado em um segundo grupo de 227 crianças.

**Meio Ambiente e infância pontuação asma** - Esta pontuação foi baseada na gravidade da doença obstrutiva das vias aéreas (número de episódios, meses de sintomas persistentes, e número de hospitalizações por obstrução brônquica) durante os dois primeiros anos de vida em um estudo caso-controle aninhado a uma coorte de nascimento Norueguês [ 51 ]. Crianças com obstrução brônquica durante os dois primeiros anos foram um risco significativamente maior de asma aos 10 anos de idade do que aqueles sem obstrução (36 contra 6 por cento, respectivamente). Houve uma associação linear entre o escore de gravidade (variação de 0 a 12) e risco de asma aos 10 anos. Crianças com uma pontuação de 6 a 12 foram 20 vezes mais propensos a ter asma aos 10 anos de idade do que aquelas sem história de obstrução brônquica nos dois primeiros anos de vida.

**Escore de risco PIAMA** - Os fatores de risco associados à asma em sete a oito anos foram identificados em crianças com pelo menos um episódio de sibilância ou tosse noturna sem um resfriado nos primeiros quatro anos de vida na prevalência e incidência de asma e Mite Allergy (PIAMA) coorte de nascimentos nos Países Baixos [ 52 ]. Um escore de risco clínico (variação de 0 a 55) foi desenvolvido usando oito ponderados factores de risco: sexo masculino, de entrega pós-termo, médio / baixo de educação parental, de frequência sibilância (1 a 3 ou  $\geq 4$  vezes por ano), sibilância / dispnéia além de resfriados, relato dos pais de infecções graves (1-2 ou  $\geq 3$  vezes por ano), e presença de eczema diagnosticado pelo médico. Crianças com uma pontuação de 30 ou mais tinham um risco de asma aumentou em sete a oito anos de idade em comparação com aqueles com uma pontuação de 10 ou menos (42 versus 3 por cento, respectivamente). O escore de risco PIAMA foi validado em um estudo de 2877 crianças participantes em um multi-étnica, de coorte de base populacional que apresentavam sintomas de asma na idade pré-escolar e foram reavaliados para a asma aos seis anos de idade [ 53 ].

As crianças do estudo PIAMA discutido anteriormente foram recrutados para testes adicionais em quatro anos de idade, se eles tiveram uma resposta positiva a pelo menos um sintoma respiratório sugestivos de asma (sibilância, falta de ar ou tosse noturna sem um resfriado) no passado 12 meses nos questionários de três e quatro anos [ 54 ]. Superior óxido nítrico exalado fracionário (FeNO) e sensibilização a pelo menos um dos seis alérgenos inalantes (IgE específica) foram associados positivamente com sibilância e asma aos oito anos de idade (odds ratio [OR] 1.6 para FeNO e 2.8 para IgE específica), independente da história clínica aos quatro anos de idade. A combinação de FeNO, IgE específica e história clínica (chiado 1-3 ou  $\geq 4$  vezes, eczema, e mãe atópica) melhorou a previsão de chiado aos oito anos de idade, em comparação com cada um por si só estas medidas.

**Asma Clínica Prediction Score (CAPS)** - Os sintomas da asma e das condições ambientais foram avaliadas e testes IgE específica para gato, cão, e ácaros foi realizada no início do estudo em 771 crianças pré-escolares holandeses com história de tosse recorrente, pieira ou falta de ar visto em uma clínica de cuidados primários [ 55 ]. Os pacientes foram reavaliados após seis anos de idade. Cinco variáveis previu asma aos seis anos de idade: a idade avançada na apresentação, história familiar de asma ou alergia, distúrbios do sono induzido por sibilos, sibilos além de resfriados, e aeroalergeno específico IgE > 0,35 kU / L. Os escores variou de 0 a 11 pontos; escores <3 foram associados com um valor preditivo negativo de 78 por cento, e contagens > 7 foram associados com um valor preditivo positivo de 74 por cento.

**INSTRUÇÕES DO FUTURO** - enfoques multidimensionais que incluem novas variáveis, como biomarcadores [ 56-62 ], imagiologia pulmonar [ 63,64 ], genética [ 65-70 ], e técnicas estatísticas [ 71 ], podem melhorar a fidelidade das denominações e fenótipo a sua estabilidade ao longo do tempo. Com um estudo mais aprofundado, fenótipos podem ser identificados que são altamente preditivos de a expressão máxima da asma. Isto, por sua vez, pode melhorar a precisão da investigação sobre os mecanismos que causam a asma, com o objectivo final de prevenção primária de asma.

#### RESUMO

- Vários-infância chiado fenótipos têm sido descritos com base na história natural e fatores de risco associados. A classificação precisa das crianças com alto risco de desenvolver asma persistente pode ajudar a prever resultados a longo prazo e identificar as crianças que podem se beneficiar de intervenções de prevenção secundária. (Veja "[Introdução](#)" acima.)
- fenótipos foram definidos para identificar as características e fatores de risco associados com as crianças que experimentam chiado. Estes incluem vários fenótipos epidemiológicos que são baseados em chiado fenótipos história e sintomas baseados em que são baseados em padrões temporais. O mais conhecido destes fenótipos é a

classificação da coorte de Tucson Children Study respiratória (TCRS), que dividiu as crianças com sibilância nos seguintes grupos: precoces, sibilantes transitórios; sibilantes persistentes; e sibilantes de início tardio. O European Respiratory Society definiu dois fenótipos baseados em sintomas: episódica chiado (viral) e chiado multi-gatilho. (Veja ['fenótipos'](#) acima).

- Genéticas, desenvolvimento, e factores do hospedeiro ambientais podem contribuir para o desenvolvimento da asma e pode alterar a expressão ou a persistência do fenótipo da asma ao longo do tempo. Os principais factores de risco identificados em vários estudos fenótipo de sibilância incluem a presença de atopia (tanto na criança e os pais), redução da função pulmonar, e infecções virais na infância, particularmente com o rinovírus. (Veja ["factores de risco" Asma](#) acima e ["factores de risco para a asma"](#) e ["sibilância induzida por vírus e asma: uma visão global"](#).)
- Vários modelos preditivos ou indicadores clínicos de risco têm sido estudados para ajudar o clínico identificar as crianças que vão continuar chiado em mais velha infância. Estes modelos têm utilizado vários factores de risco associados com o desenvolvimento de asma em estudos epidemiológicos, como a história parental de sensibilização alérgica e asma, história chiado, doença atópica na criança, a imunoglobulina E (IgE), os níveis e perfis de secreção de citocina. O sistema de pontuação preditivo mais comumente utilizado é o Índice Predictive Asma (API). (Veja ["ferramentas de previsão em crianças com sibilância"](#) acima).

Uso de UpToDate está sujeito ao [Acordo de Subscrição e Licença](#).

#### Referências

1. Marcos Garcia-L, J Mallol, Solé D, et al. Estudo internacional de sibilância em lactentes: factores de risco em países ricos e não-ricos, durante o primeiro ano de vida. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 878.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asma e chiado no peito nos primeiros seis anos de vida. Os Associates Médico de Saúde Grupo. *N Engl J Med* 1995; 332: 133.
3. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Fenótipos de asma na infância: são reais? *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1130.
4. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Factores de risco para sibilância precoce, persistente e de início tardio em crianças pequenas. SIDRIA Grupo Colaborativo. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617.
5. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Variabilidade pico de fluxo, methacholine capacidade de resposta e atopia como marcadores para a detecção de diferentes fenótipos de sibilância na infância. *Thorax* 1997; 52: 946.
6. Martinez FD. O que aprendemos de Estudo Respiratória do Tucson Children? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 193.
7. Stein RT, Martinez FD. Fenótipos de asma na infância: lições de uma abordagem epidemiológica. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 155.
8. Um Sherriff, Peters TJ, J Henderson, et al. Risco associações de fator com padrões de sibilância em crianças acompanhadas longitudinalmente desde o nascimento até 3 (1/2) anos. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473.
9. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associações de sibilância fenótipos nos primeiros 6 anos de vida com atopia, a função pulmonar ea capacidade de resposta das vias aéreas em meados de infância. *Thorax* 2008; 63: 974.
10. Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparação de infância chiado fenótipos em duas coortes de nascimento: ALSPAC e PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1505.
11. Apenas J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, et al. Crianças ofegantes graves novos fenótipos: meninos atópica múltiplo-gatilho e meninas não atópicos chiado descontrolada. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 103.
12. Marca PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definição, o diagnóstico e tratamento dos distúrbios sibilância em crianças pré-escolares: uma abordagem baseada em evidências. *Eur J Respir* 2008; 32: 1096.
13. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade, A. et al. Sintoma-padrão fenótipo e função pulmonar em sibilantes pré-escolar. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 519.
14. Um Schultz, Devadason SG, Savenije OE, et al. O valor transitório de classificação pré-escolar chiado em chiado viral episódica e múltipla chiado gatilho. *Acta Paediatr* 2010; 99:56.
15. Depner H, Fuchs S, Genuweit J, et al. Fenótipos clínicos e epidemiológicos da asma na infância. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 129.
16. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. Sibilos e hiper-responsividade brônquica na infância como preditores de asma recém-diagnosticados na idade adulta precoce: um estudo de coorte de nascimento-longitudinal. *Lancet* 2008; 372: 1058.
17. Lowe LA, Simpson A, Woodcock, A. et al. Wheeze fenótipos e função pulmonar em crianças pré-escolares. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 231.
18. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, et al. Caracterização de chiado fenótipos nos primeiros 10 anos de vida. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 573.
19. Martinez F, distúrbios Godfrey S. chiado no pré-escolar: *Patogênese e gestão*, 1ª ed, Martin Dunitz, Nova Iorque de 2003.
20. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. O vírus sincicial respiratório no início da vida e risco de chiado e alergia por idade 13 anos. *Lancet* 1999; 354: 541.
21. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, et al. Asma não atópica está associada a infecções por helmintos e bronquiolite em crianças pobres. *Eur J Respir* 2007; 29: 1154.
22. Apenas J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Fenótipos sibilância em crianças pequenas têm diferentes cursos durante o período pré-escolar. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 256.
23. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Características atópicas de crianças com sibilância recorrente de alto risco para o desenvolvimento de asma na infância. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1282.
24. Smith JA, Drake R, Simpson A, et al. Dimensões de sintomas respiratórios em crianças pré-escolares: estudo de coorte de base populacional. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1358.
25. Oostveen E, Dom S, Desager K, et al. A função pulmonar e resposta ao broncodilatador em crianças de 4 anos de idade com diferentes fenótipos. *Eur J Respir* 2010; 35: 865.
26. Lodge CJ, Lowe AJ, KJ Allen, et al. Fenótipos wheeze Infância mostrar menos do que o crescimento esperado no FEV1 em toda a adolescência. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1351.
27. Håland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Função pulmonar reduzida no momento do nascimento e o risco de asma aos 10 anos de idade. *N Engl J Med* 2006; 355: 1682.
28. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, et al. A relação entre a função infante das vias aéreas, a capacidade de resposta das vias respiratórias na infância e asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921.
29. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Resultado da asma e sibilância nos primeiros 6 anos de vida: de acompanhamento até a adolescência. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253.
30. Illi S, von Mutius E, S Lau, et al. Perene sensibilização a alérgenos no início da vida e asma crônica em crianças: um estudo de coorte de nascimento. *Lancet* 2006; 368: 763.
31. Martinez FD. A conexão entre sibilância início da vida e asma subsequente: A marcha viral. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 249.
32. Holt PG, JW Upham, Sly PD. Maturação simultânea de funções imunológicas e respiratórias durante a infância: implicações para o desenvolvimento de estratégias de prevenção de asma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 16.
33. Holt PG, Sly PD. Prevenção da doença respiratória alérgica em crianças: aspectos atuais e perspectivas futuras. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 547.
34. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Faça infecções virais do início da vida causar asma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1202.
35. Lowe L, Murray CA, Martin L, et al. Relatório contra confirmou função pulmonar e chiado no início da vida. *Arch Dis Child* 2004; 89: 540.
36. Skytt N, K Bønnelykke, Bisgaard H. "Para chiado ou não a bufar": Essa não é a questão. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 403.
37. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. Um índice clínico para definir risco de asma em crianças pequenas com sibilância recorrente. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403.
38. Castro-Rodríguez JA. O Asthma Predictive Index: uma ferramenta muito útil para prever a asma em crianças pequenas. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 212.
39. Castro-Rodríguez JA. O Predictive Index Asma: diagnóstico precoce da asma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 157.
40. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, et al. Validação do Predictive Index Asma e comparação com regras de predição clínicos mais simples. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1466.
41. Fouzas S, Brand PL. Prevendo persistência da asma em pré-escolares sibilantes: bolas de cristal ou águas barrentas? *Paediatr Respir Rev* 2013; 14:46.
42. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Prevendo que terá asma na idade escolar entre as crianças pré-escolares. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 325.
43. Marca PL. O Predictive Index Asma: não é uma ferramenta útil na prática clínica. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 293.
44. Rodriguez Martinez-CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Propriedades discriminativas de dois índices preditivos para o diagnóstico de asma em uma amostra de pré-escolares com sibilância recorrente. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1175.



45. Programa de Prevenção Nacional de Asma e Educação. Painel de Especialistas Relatório 3 (EPR-3): Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Asma-Relatório Resumido de 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94.
46. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Longo prazo corticosteróides inalados em crianças pré-escolares de alto risco para asma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985.
47. Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, et al. Avaliação do índice preditivo de asma modificado em crianças pré-escolares de alto risco. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 152.
48. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, ST Holgate, Arshad SH. Predizer a doença persistente entre as crianças que sibilam no início da vida. *Eur Respir J* 2003; 22: 767.
49. Pescatore AM, CM Dogaru, Duembgen L, et al. A ferramenta de previsão de asma simples para crianças pré-escolares com sibilância ou tosse. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 111.
50. Vial Dupuy A, Amat F, Pereira B, et al. Uma ferramenta simples para identificar crianças em alto risco de asma leve a grave infância: o escore preditivo de asma persistente. *Asma J* 2011; 48: 1015.
51. Devulapalli CS, Carlsen KC, Håland G, et al. A gravidade da doença obstrutiva das vias aéreas por 2 anos de idade prevê asma aos 10 anos de idade. *Thorax* 2008; 63: 8.
52. Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, et al. Prevendo o prognóstico a longo prazo das crianças com sintomas sugestivos de asma em idade pré-escolar. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 903.
53. Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D, et al. Prevendo asma em crianças pré-escolares com sintomas semelhantes à asma: validar e atualizar o escore de risco PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1303.
54. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, et al. Previsão de asma em crianças pré-escolares sintomáticos usando óxido nítrico exalado, Rint e IgE específica. *Thorax* 2010; 65: 801.
55. van der Mark LB, van Wonderen KE, Mohrs J, et al. Prevendo asma em crianças pré-escolares de alto risco que apresenta na atenção primária: desenvolvimento de um escore clínico previsão asma. *Cuidado Prim Respir J* 2014; 23:52.
56. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, et al. Reduziu a produção de interferon gama e níveis solúveis CD14 no início da vida prever sibilância recorrente até 1 ano de idade. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 70.
57. Stern DA, Guerra S, Halonen M, et al. Baixa produção de IFN-gama no primeiro ano de vida como um preditor de sibilância durante a infância. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 835.
58. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, et al. Sibilos persistente em crianças muito jovens, é associada com a inflamação respiratória inferior. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1338.
59. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, et al. Remodelamento das vias aéreas e inflamação em lactentes sintomáticos com obstrução ao fluxo aéreo reversível. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 722.
60. Saglani S, Payne DN, J Zhu, et al. A detecção precoce de remodelamento da parede das vias aéreas e inflamação eosinofílica em sibilantes pré-escolar. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 858.
61. Um barbato, Turato L, Baraldo S, et al. Dano epitelial e angiogênese nas vias aéreas de crianças com asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 975.
62. Rothers J, M Halonen, Stern DA, et al. Produção de citocinas Adaptive no início da vida diferencialmente prevê níveis de IgE total e asma até a idade de 5 anos. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 397.
63. Hoshino M, Matsuoka S, H Handa, et al. Correlação entre a limitação do fluxo aéreo e das vias aéreas dimensões avaliadas pela tomografia CT na asma. *Respir Med* 2010; 104: 794.
64. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, et al. Remodelamento das vias aéreas medida por TC com multidetectores é aumentada em asma grave e se correlaciona com a patologia. *Chest* 2008; 134: 1183.
65. Salão IP, Wheatley A, Christie G, et al. Associação de CCR5 delta32 com risco reduzido de asma. *Lancet* 1999; 354: 1264.
66. O'Donnell AR, Toelle BG, marcas GB, et al. Relação específica à idade entre CD14 e atopia em uma coorte avaliada a partir dos 8 anos a 25 anos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 615.
67. Khoo SK, Hayden CM, Roberts, M. et al. Associações do polimorfismo do promotor IL12B em dados longitudinais de pacientes asmáticos 7-42 anos de idade. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 475.
68. Kabesch H, Schedel H, D Carr, et al. IL-4 / IL-13 via genética influenciam fortemente os níveis séricos de IgE e asma na infância. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 269.
69. Palmer CN, Ismail t, Lee SP, et al. Filagrina mutações nulas são associadas com o aumento da gravidade da asma em crianças e adultos jovens. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 64.
70. Basu K, Palmer CN, Lipworth BJ, et al. Filagrina mutações nulas são associadas com o aumento exacerbações de asma em crianças e adultos jovens. *Allergy* 2008; 63: 1211.
71. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. Heterogeneidade da asma grave na infância: a confirmação pela análise de agrupamento de crianças no National Institutes of Health / National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Programa de Pesquisa da Asma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 382.

Tópico 13585 Versão 7.0

## Divulgações

**Divulgação:** **Theresa W Guilbert, MD** nada a divulgar. **Robert F Lemanske, JR, MD** Grant / investigação / experimentação clínica de apoio: NHLBI [asma (Programa Projeto Grant [COSTA], AsthmaNet, Lung Development Grant [RO-1], corticosteróides inalados , o montelucaste, tiotrópio, albuterol, azitromicina, prednisona)]. Speaker Bureau 's: Michigan Saúde Pública [asma]; Allegheny General Hospital [asma]; AAP [asma]; Allegheny ocidental Saúde [asma]; Califórnia Capítulo 4 [asma]; Colorado Sociedade de Alergia [asma]; Pennsylvania Society Alergia; Howard Pilgrim Saúde; California Sociedade de Alergia; NYC Sociedade de Alergia; World Allergy Organization; APAPARI [asma]; Hospital Infantil de Boston [asma]; A sociedade ocidental de Alergia, Asma e Imunologia [asma]; Consultor / tábuas consultivos: Merck [asma (biológicos)]; Sepracor [asma]; SA Boney and Associates [asma]; GlaxoSmithKline [asma (terapia combinada)]; American Institute of Research [asma]; Genentech [asma (omalizumab)]; Double Helix Desenvolvimento [asma]; Boehringer Ingelheim [asma (biológicos)]; Pharmaxis [asma (manitol)]. Outro interesse financeiro: Elsevier [royalties]; AAAAI [trabalho editorial]; Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia [participação no conselho]. **Gregory Redding, MD** nada a divulgar. **Elizabeth tepas, MD, MS** nada a revelar.

Colaborador divulgações são revisadas para conflitos de interesse por parte do grupo editorial. Quando encontrado, estes são abordados por habilitação por meio de um processo de revisão multi-nível, e através de requisitos para referências a serem fornecidas para suportar o conteúdo. Apropriadamente conteúdo referenciado é exigido de todos os autores e devem estar em conformidade com as normas UpToDate de prova.

**Conflito de política de juros**