



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA



**EFEITOS ADVERSOS DO USO REGULAR DE CORTICÓIDES
INALATÓRIOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA/META-ANÁLISE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CRISTINE COELHO CAZEIRO

Orientador: Prof. Dr. Linjie Zhang

RIO GRANDE

Julho de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

**EFEITOS ADVERSOS DO USO REGULAR DE CORTICÓIDES INALATÓRIOS
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA/META-ANÁLISE**

Mestranda: Cristine Coelho Cazeiro

Orientador: Prof. Dr. Linjie Zhang

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Rio Grande para obtenção do título de mestre.

RIO GRANDE

Julho de 2016

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
1. PROJETO DE PESQUISA.....	6
APÊNDICE DO PROJETO DE PESQUISA.....	31
2. RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO.....	34
3. NOTA À IMPRENSA.....	37
4. ARTIGO ORIGINAL.....	39
4.1 VERSÃO EM LINGUA PORTUGUESA.....	40
RESUMO.....	42
INTRODUÇÃO.....	44
MATERIAIS E MÉTODOS.....	45
Fontes de dados e estratégias de busca.....	45
Seleção dos estudos.....	46
Extração e manejo dos dados.....	47
Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos.....	48
Síntese dos dados e análise estatística.....	48
RESULTADOS.....	50
Busca literária e seleção dos estudos.....	50
Características dos estudos e risco de viés.....	50
Uso de CI e risco de pneumonia.....	51
Uso de CI e risco de outras infecções respiratórias.....	53
Uso de CI e risco de infecções respiratórias: relação dose-resposta.....	53
DISCUSSÃO.....	54
CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
5. ANEXOS DO ARTIGO	66
4.2 ARTIGO ORIGINAL NA VERSÃO EM INGLÊS.....	79
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA JAMA PEDIATRICS.....	80

APRESENTAÇÃO

Conforme o regimento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Rio Grande- FURG, esta dissertação de mestrado é composta por quatro partes: projeto de pesquisa e apêndices/anexos, relatório da execução do projeto, nota à imprensa e artigo submetido à publicação (versões em Português e Inglês).

Este volume foi elaborado pela mestranda Cristine Coelho Cazeiro, sob orientação do professor Linjie Zhang. A defesa do projeto de pesquisa foi realizada no dia 18 de dezembro de 2014, tendo como banca examinadora o professor Silvio Omar Prietch (Universidade Federal do Rio Grande) e a professora Elaine Pinto Albernaz (Universidade Federal de Pelotas).

O artigo original, integrante desse volume, intitula-se: “Corticóides inalatórios e o risco de pneumonia e outras infecções respiratórias em crianças com asma: uma meta-análise de ensaios randomizados”. O mesmo foi submetido para a revista JAMA em junho de 2016 e encontra-se na fase de avaliação. Resultados parciais desta pesquisa já foram apresentados na 15ª Mostra de Produção Universitária da FURG-

LISTA DE ABREVIATURAS

AST- Sociedade Americana do tórax

CI- Corticóide(s) Inalatório(s)

DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ERCP- Ensaio Clínico Randomizado Controlado por Placebo

GINA- Iniciativa Global para a asma

IC 95%- Intervalo de confiança de 95%

IP- inalador pressurizado

IPO- Inalador de pó seco

ITR- Infecção do Trato Respiratório

NAEPP: Programa Nacional de Educação e Prevenção da Asma

NIH- Instituto nacional da Saúde

NJ- Nebulizador de jato

NU- Nebulizador ultrassônico

OR- Odds Ratio

PFE-Pico de Fluxo Expiratório

RR- Risco Relativo

VEF- Volume Expiratório Forçado

1 PROJETO DE PESQUISA

(Dissertação de mestrado - Cristine Coelho Cazeiro)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1 Caracterização da doença	10
2.2 Epidemiologia da asma.....	11
2.3 Tratamento medicamentoso.....	12
2.4 Possíveis efeitos adversos dos corticóides inalatórios.....	13
3 JUSTIFICATIVA	17
4 OBJETIVOS	18
4.1 Objetivos gerais	18
4.2 Objetivos específicos	18
5 METODOLOGIA	19
5.1 Delineamento da pesquisa	19
5.2 Critérios de seleção dos estudos	19
5.3 Processo de busca dos estudos	20
5.4 Processo de seleção e avaliação dos possíveis vieses dos estudos	20
5.5 Extração dos dados	21
5.6 Síntese dos dados.....	21
6 ORÇAMENTO DETALHADO	23
7 CRONOGRAMA	24
REFERÊNCIAS	25
APÊNDICE DO PROJETO DE PESQUISA	28

1INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas em que muitas células e elementos celulares estão envolvidos. A resposta aumentada das vias aéreas a uma gama de fatores, denominada de hiperresponsividade acaba levando ao processo inflamatório, provocando o estreitamento da luz das vias aéreas (broncoespasmo) e aumento da produção de muco, resultando em obstrução das vias aéreas de forma generalizada, podendo ser revertida de forma espontânea ou por meio de tratamento. O quadro de obstrução leva a uma manifestação clínica de tosse produtiva, opressão torácica, sibilância e dispnéia. (GINA, 2014)

Consiste em um sério problema de saúde global, pois afeta pessoas de todas as idades, classe sociais e etnias, independentemente do nível de desenvolvimento. Atualmente, é uma das principais doenças crônicas que afetam a população mundial, possuindo elevadas taxas de prevalência e morbidade, afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, com destaque para a população pediátrica. (SIMÕES et al, 2010); (SOLÉ et al, 2006)

A doença ainda impõe uma carga imensa aos sistemas de saúde devido aos custos com tratamento e internações, e também sobre a sociedade, devido à perda de produtividade no trabalho, e no caso das crianças e adolescentes, acarreta problemas como absenteísmo escolar, restrições sociais e de atividades, estresse, distúrbios afetivos, entre outros. (SIMÕES et al, 2010)

Apesar da alta prevalência da doença, aumentando 50% a cada década, está havendo um declínio no número de hospitalizações e mortes por asma, provavelmente devido à efetividade do tratamento disponível atualmente. (GINA, 2014)

Os objetivos principais do tratamento são, o alívio ou a minimização dos sintomas, manutenção das atividades da vida diária normalmente, incluindo exercícios físicos, a maximização da função pulmonar; a prevenção das exacerbações e da mortalidade e a manutenção com a dose mínima eficaz do medicamento profilático. Os corticosteróides inalatórios (CI) são, no presente, as drogas controladoras mais eficazes, sendo recomendadas para a asma persistente, independentemente do nível de gravidade. (MOURA, CAMARGOS& BLIC, 2002)

Desde a emergência do conceito de asma como doença inflamatória crônica, há duas décadas, o uso de CI tem sido cada vez mais empregado, com sucesso, no manejo e prevenção de asma persistente. Os corticóides agem nas células induzindo ou

suprimindo diversos genes envolvidos na produção de citocinas, moléculas de adesão e receptores relevantes nos processos inflamatórios das vias aéreas. (AREND et al, 2005) Paralelamente aos benefícios persiste a dúvida se os CI utilizados por tempo prolongado podem apresentar os mesmos efeitos colaterais que o uso sistêmico, visto que todos os CI são absorvidos sistemicamente e exibem efeitos adversos sistêmicos relacionados à dose. A absorção sistêmica pode ocorrer diretamente pela superfície pulmonar ou por deglutição da droga. (AREND et al, 2005); (RIZZO & SOLÉ, 2006).

Entre todos os medicamentos antiinflamatórios disponíveis para o tratamento da asma, atenção especial deve ser dispensada aos CI, para avaliar a relação entre eficácia e segurança, levando-se em conta os possíveis efeitos adversos tais como infecções respiratórias, osteoporose, risco elevado para fraturas, retardado crescimento, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hipertensão arterial, catarata e diabetes. (MOURA, CAMARGOS E BLIC, 2002)

Geralmente, os efeitos adversos de CI não são relatados, ou são apresentados como desfechos secundários nos ensaios clínicos, tornando a coleta desses dados um grande desafio. Em contraste com numerosas revisões sistemáticas realizadas para avaliar eficácia dos CI, ainda são escassas as que abordam exclusivamente os efeitos adversos, principalmente na população pediátrica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Caracterização da doença

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas. (GINA, 2014)

O processo inflamatório tem como resultado as manifestações clínico-funcionais características da doença. O estreitamento brônquico intermitente e reversível é causado pela contração do músculo liso brônquico, pelo edema da mucosa e pela hipersecreção mucosa. A hiper-responsividade brônquica é uma resposta exagerada ao estímulo que seria inócua em pessoas normais. A inflamação crônica da asma é um processo no qual existe um ciclo contínuo de agressão e reparo que pode levar a alterações estruturais irreversíveis, isto é, o remodelamento das vias aéreas. (GINA, 2014)

Os fatores que influenciam no surgimento da asma podem ser divididos em fatores causadores ou desencadeadores dos sintomas, alguns fazem ambos. Os primeiros incluem fatores do hospedeiro, principalmente genéticos e os últimos são geralmente fatores ambientais, como alérgenos específicos. (GINA, 2014)

O diagnóstico da asma deve ser baseado na anamnese, exame clínico e, sempre que possível, nas provas de função pulmonar e avaliação da alergia. O diagnóstico clínico é sugerido por um ou mais dos sintomas: dispnéia episódica, tosse, sibilância e opressão torácica, sobretudo à noite ou nas primeiras horas da manhã. Sintomas episódicos após exposição incidental a um alérgeno, a variabilidade sazonal dos sintomas e história familiar de asma também são guias úteis de diagnóstico. (BUSSE & LEMANSKE, 2001); (SUISSA et al, 2000). O diagnóstico de asma na infância é um desafio e tem que ser amplamente baseado em julgamento clínico e uma avaliação de sintomas e sinais físicos. (GINA, 2014)

De acordo com a gravidade, a asma pode ser dividida em quatro categorias: intermitente, leve persistente, persistente moderada ou grave persistente. É importante reconhecer que gravidade da asma envolve tanto a gravidade da doença subjacente e a

sua capacidade de resposta ao tratamento, o qual visa manter o controle dos sintomas e a qualidade de vida. Também é recomendada classificação da asma por nível de controle: controlada, parcialmente controlada ou não controlada. (SOBANDE & KERCSMAR, 2008)

O objetivo primordial do manejo da asma é a obtenção do controle da doença. A classificação da gravidade tem como principal função a determinação do tipo e da dose de medicamentos suficiente para que o paciente atinja o controle no menor prazo possível. Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25% a 30% moderados e 5% a 10% graves. Ressalta-se que embora a proporção de asmáticos graves represente a minoria dos asmáticos ela concorre com a maior parcela na utilização dos recursos de saúde. (STIRBULOV, BERND & SOLÉ, 2006)

3.2 Epidemiologia da asma

A doença constitui um problema de saúde global. Pessoas de todas as idades em todo o mundo são afetadas por esta doença crônica que, quando não controlada, pode impor limites severos nas atividades de vida diárias e na qualidade de vida, e às vezes ser fatal. São estimadas 250.000 mortes anuais por asma em todo o mundo. (GINA, 2014)

A prevalência de asma está aumentando na maioria dos países, Em todo o mundo, estima-se que 300 milhões de pessoas são afetadas, atingindo entre 1 e 18% da população em diferentes países. O que gera uma carga importante, não apenas em termos de custos de saúde, mas também pela perda de produtividade no trabalho e estudos. Além de impactos na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 15 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade são perdidos anualmente devido à asma, o que representa 1% da carga global de doença. (GINA, 2014)

No Brasil, são estimados 20 milhões de asmáticos. A doença é responsável por cerca de 350.000 internações anuais, representando a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS), 2,3% do total. (STIRBULOV, BERND & SOLÉ, 2006)

Em 2006, os custos do SUS com internações por asma foram de 96 milhões de reais, o que correspondeu a 1,4% do gasto total anual com todas as doenças. Os gastos com asma grave consomem quase 25% da renda familiar dos pacientes da classe menos favorecida, sendo que a recomendação da OMS é que não exceda 5%. Apesar disso,

embora existam indícios de que a prevalência da asma esteja aumentando em todo o mundo, no Brasil ela parece estar estável. (DAMASCENO et al, 2012)

O diagnóstico precoce da asma e implementação de terapia adequada reduz significativamente seu impacto socioeconômico e melhora a qualidade de vida dos pacientes. Há boas evidências de que as manifestações clínicas da doença (comprometimento da função pulmonar, com distúrbios do sono e limitações da atividade diária) podem, em grande parte dos doentes, serem controladas com um tratamento apropriado. Não deve haver mais do que ocasionais episódios de recorrência dos sintomas e exacerbações graves devem ser raras. (GINA, 2014)

Embora do ponto de vista do paciente e da sociedade o custo para controlar a asma parece ser elevado, o custo de não tratar asma corretamente é ainda maior. Há todas as razões para acreditar que a carga global de asma pode ser amplamente reduzida através de esforços de indivíduos, profissionais de saúde, organizações de saúde e governos. (ACCORDINI et al, 2006); (SULLIVAN, 2007)

3.3 Tratamento medicamentoso

O efetivo controle da asma se dá através de intervenções para reprimir e reverter a inflamação, bem como o tratamento da broncoconstrição e sintomas relacionados, com o devido respeito pela segurança do tratamento, o potencial de efeitos adversos, e do custo de tratamento necessário para atingir esse objetivo. (GINA, 2014)

Os medicamentos para asma são classificados em duas classes gerais: medicamentos de controle a longo prazo, utilizados para alcançar e manter a estabilidade da doença, com o mínimo de exacerbações, e medicamentos de alívio imediato, usados para tratar os sintomas agudos e exacerbações. (GINA, 2014)

Os CI compõem a principal classe de medicamentos utilizada no tratamento de manutenção da asma em crianças e adultos. São a terapia de primeira linha recomendado em todas as diretrizes nacionais e internacionais em vigor. Eles agem reduzindo a hiper-responsividade das vias aéreas e inibindo a migração de células inflamatórias e de ativação. São os mais potentes e eficazes medicamentos anti-inflamatórios disponíveis atualmente. Seis CI estão atualmente comercializados para o uso em crianças asmáticas: dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, fumarato de mometasona e ciclesonida. Cada CI tem diferentes propriedades biológicas e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, no

entanto, todos podem gerar benefícios terapêuticos similares, quando administrados em doses equipotentes. (NHLBI 2007, GINA 2014).

A ampla ação dos CI sobre o processo inflamatório pode ser responsável por sua eficácia como terapia preventiva. Seus efeitos clínicos incluem a redução da gravidade dos sintomas; melhoria no controle da asma e da qualidade de vida; melhora no PFE e espirometria; diminuído hiperresponsividade das vias aéreas; prevenção de exacerbações; redução de internações e mortes devido à asma; e, possivelmente, a atenuação da perda da função pulmonar em adultos. (NHLBI 2007)

O controle dos sintomas e a melhora da função pulmonar podem ocorrer após uma a duas semanas de tratamento, enquanto que para reversão da hiperresponsividade brônquica o paciente pode necessitar de meses ou anos de utilização de CI. A dose necessária varia para cada usuário, grande parte dos pacientes com asma leve obtém o controle com doses baixas, enquanto que outros necessitam de doses moderadas ou altas. A suspensão do tratamento com CI pode levar à deterioração do estado de controle da asma. (STIRBULOV, BERND& SOLÉ, 2006)

O tratamento da asma pode ser administrado por diferentes formas: inalado, por via oral ou por via parenteral. Em episódios de agudos, corticóides orais ou parenterais de ação sistêmica são freqüentemente usados para obter o controle imediato da doença. A terapia por inalação é comumente utilizada para o tratamento de manutenção, possui como principal vantagem, o fato de que as drogas são administradas diretamente nas vias aéreas, produzindo altas concentrações locais com risco significativamente menor de efeitos colaterais sistêmicos. (GINA, 2014)

Existem três tipos básicos de dispositivos inalatórios, os inaladores pressurizados (IPs), que se servem do hidrofluorcano (HFA) como propelente; os inaladores de pó (IPo), como Turbuhaler®, Diskus®, Aerolizer® e Pulvinal e os nebulizadores de jato (NJ) ou nebulizadores ultrassônicos (NUs).

O tratamento ideal é o que mantém o paciente controlado e estável com a menor dose de medicação possível. Uma vez obtido o controle sintomático por um período mínimo de três meses, pode-se reduzir as medicações e suas doses, mantendo-se o acompanhamento do paciente. (STIRBULOV, BERND& SOLÉ, 2006)

3.4 Possíveis efeitos adversos dos corticoides inalatórios

Apesar de claros benefícios, há riscos para o uso de contínuo de corticoesteróides inalados. Todos eles são absorvidos sistemicamente e exibem efeitos adversos

sistêmicos relacionados à dose. A absorção sistêmica pode ocorrer diretamente pela superfície pulmonar ou por deglutição da droga. (RIZZO & SOLÉ, 2006)

Alguns efeitos adversos locais de CIs são, candidíase orofaríngea, disfonia, dor de garganta e tosse. Estes não têm consequências graves para a saúde, mas podem levar à baixa tolerância à medicação e conseqüentemente, baixa adesão ao tratamento. Estes efeitos geralmente resultam da deposição de drogas ativas na orofaringe, durante a inalação. (GINA, 2014)

A biodisponibilidade dos CIs atuais é baixa e, na maioria deles, dependente da fração inalada que atinge a circulação sistêmica após absorção através dos pulmões. Entretanto, vários fatores são importantes para determinar os efeitos clínicos e sistêmicos e o índice terapêutico: dose liberada, potência, deposição, afinidade pelo receptor e retenção local, distribuição, eliminação, além de diferenças individuais na resposta aos glicocorticóides. (RIZZO E SOLÉ, 2006)

Os potenciais efeitos adversos sistêmicos são observados com utilização de doses altas por tempo prolongado, são eles: aumento do risco de pneumonias, perda de massa óssea (osteoporose), inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e déficit de crescimento. CIs também têm sido associadas com cataratas e glaucoma, e com possível desenvolvimento de Diabetes Mellitus e miopatias. (GINA, 2014); (STIRBULOV, BERND & SOLÉ, 2006).

Em uma busca eletrônica pela PUBMED utilizando a estratégia Asthma AND ("adverse effects" OR "side effects" OR "collateral effects" OR growth OR pneumonia OR osteoporosis OR diabetes OR glaucoma) AND ("inhaled corticosteroids" OR beclomethasone OR fluticasone OR budesonide OR mometasone OR ciclesonide) foram encontrados apenas 15 estudos de revisão sistemática sobre efeitos adversos de CIs, sendo que a maioria focalizava apenas em um desfecho, principalmente no déficit de crescimento. Nenhum dos estudos referia-se ao risco para infecções respiratórias, como as pneumonias. Dos 15 artigos encontrados, 13 referiam-se a pacientes pediátricos, seus principais resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Principais resultados das 13 revisões sistemáticas sobre efeitos adversos de CIs que incluíram pacientes pediátricos

Autor e ano de publicação	População	Nº de estudos incluídos	Desfecho (s)
PRUTEANU2014	Crianças	10	<ul style="list-style-type: none"> • Redução na velocidade do crescimento em crianças em uso de CIs em doses baixa e média.
ZHANG 2014	Crianças	25	<ul style="list-style-type: none"> • Dose diária baixa ou média de CIs foi associada com uma redução de 0,48 cm na velocidade de crescimento linear e 0,61 cm de mudança na altura de base durante um ano de tratamento; • Efeito mais associado com a molécula do CI do que com dispositivo ou dose.
HOOVER2013	Crianças e adultos	8	<ul style="list-style-type: none"> • Dados conflitantes sobre o efeito dos CIs no crescimento entre os estudos.
PRASSAD2013	Crianças	10	<ul style="list-style-type: none"> • Evidências de alteração no nível sérico de cortisol com o uso de fluticasona; • Sem evidências de efeito significativo na densidade mineral óssea; • Sem evidência de atraso no crescimento;
WELDOM2009	Crianças e adultos	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> • Doses elevadas de CIs com grande biodisponibilidade podem gerar efeitos significativos sobre o crescimento ósseo das crianças; • Osteoporose e osteopenia pode ser desenvolvida em adultos usuários de CIs.
RACHELEFSKY,2007	Crianças e adultos	23	<ul style="list-style-type: none"> • CIs podem estar associados a efeitos adversos da orofaringe. • Tais eventos podem ser reduzidos através do enxágüe da boca após o uso ou pelautilização de espaçador.
PEDERSEN2006	Crianças	28	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência de pequena diminuição no crescimento durante o período inicial do tratamento, sem influência na altura adulta; • Sem evidências de efeitos significativos na densidade mineral óssea; • Sem evidências de alteração nas taxas de cortisol plasmático ou urinário;

MORTIMER 2005	Crianças e adultos	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> • CIs podem causar uma redução dose-dependente na densidade mineral óssea. • Evidências de redução na velocidade de crescimento a curto prazo sem alterações na altura adulta.
<u>NAEP*</u> 2002	Crianças	12	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum dos estudos disponíveis teve número de sujeitos ou duração do acompanhamento suficiente para afirmar definitivamente o risco para osteoporose, catarata ou glaucoma. O risco para défict de crescimento e insuficiência adrenal varia conforme a dose e dispositivo de inalação.
SHAREC 2000	Crianças	5	<ul style="list-style-type: none"> • Evidências der redução na velocidade de crescimento linear de 1,51 cm / ano (IC 95% 1,15 a 1,87) com beclometasona. • Evidências de redução na velocidade de crescimento linear de 0,43 cm / ano (IC 95% de 0,01 a 0,85) com fluticasona. • Os efeitos dos ICs quando usados por > 54 semanas, ou na altura final adulta, permanecem desconhecidos.

*. NAEP: National Asthma Education and Prevention Program

SHAREC 2000	Crianças	3	<ul style="list-style-type: none"> • O uso de beclometasona esteve associada significativamente com a diminuição do crescimento linear- RR: 1.54 (IC95% 1.15 a 1.94)
<u>LIPWORTH 1999</u>	Crianças e adultos	27	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência de supressão adrenal com doses elevadas de CIs (acima de 1,5 mg); • Maior potência para supressão adrenal relacionada com a dose da fluticasona em comparação com outros CIs; • CIs em doses maiores que 1,5 mg podem estar associados com uma redução significativa na densidade óssea. • Não há evidências para apontar efeitos significativos sobre a altura final (adulta) dos pacientes • A exposição a altas doses de CIs por longo prazo aumenta o risco de cataratas subcapsulares posteriores, e em menor grau, o risco de glaucoma.
ALLEN 1994	Crianças	21	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência de associação do uso de prednisona com diminuição da altura final, tal efeito não foi observado com o uso de beclometasona.

3 JUSTIFICATIVA

A elevada prevalência nacional e mundial da asma, os benefícios alcançados na vida dos pacientes através do tratamento e a preocupação com os efeitos colaterais do uso prolongado de CIs, tornam o presente estudo extremamente relevante para a evidência consistente dos reais riscos do uso desses medicamentos.

A revisão sistemática de ensaios clínicos é um delineamento de pesquisa adequado para fornecer evidências sobre uma intervenção. O fato de existirem poucas revisões sistemáticas acerca dos eventos adversos dos CIs, e os poucos existentes serem restritos a alguns desfechos isolados, não englobando outros extremamente importantes como o risco de infecções respiratórias, principalmente as pneumonias, reforça a relevância desta pesquisa.

Informações consistentes sobre os efeitos adversos do uso de corticóides inalatórios são fundamentais para a prática clínica, tanto para a escolha do melhor tratamento na dose e dispositivo mais adequados, quanto para uma maior atenção a estes possíveis eventos durante o tratamento dos pacientes, além da orientação mais completa acerca da doença, tratamento e impactos na vida de pacientes e seus familiares.

O medo de efeitos adversos é apontado como um dos impeditivos à adesão ao tratamento. Se esses efeitos estiverem bem documentados na literatura, propiciará que os profissionais tenham maior embasamento científico para orientar seus pacientes e esclarecer seus anseios, melhorando a adesão destes ao tratamento. (CHATKIN et al, 2006)

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

Avaliar os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso regular de corticoides inalatórios em crianças com asma

4.2 Objetivos específicos

- Investigar a possível associação entre o uso regular de corticóides inalatórios e efeitos relacionados à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal;
- Investigar a possível associação entre o uso regular de corticóides inalatórios e alterações na densidade óssea;
- Investigar a possível associação entre o uso regular de corticóides inalatórios e o risco de infecções do trato respiratório;
- Investigar a possível associação entre o uso regular de corticóides inalatórios e efeitos de toxicidade ocular levando ao glaucoma ou a catarata subcapsular;
- Investigar a possível associação entre o uso regular de corticóides inalatórios e o desenvolvimento de Diabetes Mellitus;
- Explorar a influência do tipo de medicamento, tipo de dispositivo inalatório, dose diária e o tempo de uso na magnitude do efeito adverso relacionados ao uso regular de corticoide inalatório.

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento da pesquisa

O presente trabalho será realizado através de uma revisão sistemática/meta-análise dos ensaios clínicos randomizados.

5.2 Critérios de seleção dos estudos

- **Tipo de participantes:**

Serão considerados como participantes crianças e adolescentes de até 18 anos com diagnóstico de asma, baseado em critérios clínicos e funcionais.

- **Tipo de estudos:**

Serão incluídos os ensaios clínicos randomizados, com grupos paralelos, e controlados com placebo.

- **Tipo de intervenções e comparações:**

Será considerada como intervenção o uso diário de corticosteróides inalatórios (beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonide, flunisolida ou triancinolona) por pelo menos 4 semanas consecutivas. Será considerada como comparação o uso de placebo por a mesma duração.

- **Tipo de desfechos:**

- Infecções respiratórias agudas: faringite, otite média aguda, rinosinusite, bronquite, bronquiolite e pneumonias: diagnóstico clínico com ou sem exames complementares

- Insuficiência adrenal evidenciada por exames laboratoriais com base em alterações na taxa de cortisol basal sérico e/ou de cortisol urinário de 24 hs ou teste de estimulação com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

- Osteoporose evidenciada por densitometria óssea ou histórico de fraturas de repetição;

- Glaucoma ou catarata subescapular diagnosticado por exames clínicos oftalmológicos;

- Diabetes Mellitus: diagnóstico clínico e laboratorial

5.3 Processo de busca dos estudos

- **Fontes de busca:**

A busca eletrônica dos estudos será realizada nas bases de dados *Cochrane Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (Biblioteca Cochrane), PubMed, SciELO e LILACS. As bases de dados das empresas farmacêuticas (Glaxo- Smith-Kline, AstraZeneca e Novartis) e da *US Food and Drug Administration* (FDA) também serão examinadas. As referências bibliográficas dos artigos obtidos com texto íntegro serão revisadas e os especialistas na área serão consultados para identificar os estudos adicionais.

Será realizada uma outra busca eletrônica, nas bases de dados da Biblioteca Cochrane, do *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e de MEDLINE, SciELO e LILACS, das revisões sistemáticas e meta-análises sobre eficácia/efetividade e segurança do uso de corticosteróides inalatórios em pacientes com asma. Os ensaios incluídos nessas revisões sistemáticas e meta-análises serão verificados sobre sua elegibilidade para a presente revisão.

- **Estratégias de busca:**

A estratégia de busca dos estudos se dará pela combinação das palavras: Asthma AND (“inhaled corticosteroid” OR “inhaled steroid” OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR flunisolide OR mometasone OR ciclisonide).

5.4 Processo de seleção e avaliação dos possíveis vieses dos estudos

O processo de seleção dos estudos compõe-se de duas etapas, realizadas independentemente por dois pesquisadores: na primeira, o título e o resumo dos artigos identificados na busca eletrônica serão revisados para selecionar os estudos potenciais para essa revisão, ou seja, ensaios clínicos randomizados, que comparam qualquer corticosteróide inalatório com placebo, em pacientes asmáticos. Serão obtidos os artigos com texto íntegro quando os dados contidos no título e no resumo satisfaçam os critérios de inclusão, ou quando não houver dados suficientes para tomar decisão sobre sua inclusão ou exclusão. Na segunda etapa, será realizada uma leitura detalhada dos artigos obtidos com texto íntegro, para selecionar definitivamente os estudos,

verificando-se os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. As discordâncias entre dois revisores serão resolvidas pelo consenso.

Os riscos de potenciais vieses dos estudos incluídos serão avaliados independentemente por dois revisores conforme as recomendações da Cochrane, verificando-se os seguintes aspectos metodológicos: método usado para gerar a sequência de alocação randomizada, processo de sigilo de alocação, método do cegamento, perdas de acompanhamento e relato seletivo dos desfechos. Os riscos serão classificados em níveis: baixo, médio e alto. As discordâncias entre dois revisores serão resolvidas pelo consenso.

5.5 Extração de dados

A extração de dados será realizada por um revisor, utilizando-se um formulário-padrão (apêndice I). Os dados extraídos serão verificados por um outro revisor. Os seguintes dados dos estudos originais serão coletados: 1) Identificação: nome do primeiro autor, ano de publicação, local do trabalho e financiador do trabalho; 2) Métodos: delineamento da pesquisa, método usado para gerar a sequência de alocação randomizada, sigilo de alocação, cegamento, análise estatística, perdas de acompanhamento, relato seletivo dos desfechos, adesão ao tratamento e instrumentos utilizados para coleta de dados; 3) Participantes: idade, gênero, número de participantes, critério de inclusão e exclusão, dados basais dos pacientes; 4) Intervenções: tipo de corticosteróides inalatórios, tipo de dispositivo inalatório, dose diária de corticosteróides e duração do tratamento; 5) Desfechos: eventos adversos de CIs (infecções respiratórias agudas, insuficiência adrenal, osteoporose, glaucoma e catarata).

Para os desfechos dicotômicos, serão coletados o número de eventos e o número total de participantes em cada grupo. Para os desfechos contínuos, serão coletados a média e sua precisão (desvio padrão ou intervalo de confiança de 95%) e o número de participantes em cada grupo.

5.6 Síntese de dados

Se houveres dados suficientes, será realizada uma meta-análise para a síntese dos resultados. Será utilizado o modelo de efeitos aleatórios. Para os desfechos dicotômicos, serão calculados o risco relativo e o intervalo de confiança de 95%. Para os desfechos contínuos, serão calculadas as diferenças entre médias (padronizada ou

ponderada) e o intervalo de confiança de 95%. Quando necessário, os dados originais serão transformados para base logarítmica para sua melhor distribuição gaussiana. Análise de subgrupos será utilizada para explorar a influência do tipo de medicamento, tipo de dispositivo inalatório, dose diária e o tempo de uso na magnitude do efeito adverso de CIs. A heterogeneidade de resultados dos estudos e o viés de publicação serão investigados e manejados apropriadamente. A análise dos dados será realizada utilizando-se o programa Stata (Versão 11.0).

6 ORÇAMENTO DETALHADO

Itens	Quantidade	Valor/unidade (R\$)	Total (R\$)
1. CUSTEIOS	Quantidade	Valor unitário	Valor total
1.1 Material de consumo			
Folha de papel Chamex super (A4)	3 unidades	18,00	54,00
Cartucho preto para impressora HP Deskjet 2510 series	3 unidades	30,00	90,00
Materiais de escritório (canetas, lápis, borracha, grampos, arquivo-pastas, etc.)	Cerca de 40 unidades	1,00 a 20,00	100,00
Aquisição dos artigos			1.000,00
SUB TOTAL			1.244,00
2. CAPIAL			
Copiadora Xerox Work Centre 5225			9.623,25
Impressora HP Desjet 2510 series			299,00
Microcomputador de mesa			1.850,00
TOTAL			13.442,25

- O capital encontra-se disponível na Faculdade de Medicina FURG (FAMED) para utilização durante a realização da pesquisa.

7CRONOGRAMA

Cronograma de atividades	Out/2014	Nov/2014	Dez/2014	Jan/2015	Fev/2015	Mar/2015	Abr/2015	Mio/2015	Jun/2015	Jul/2015
Consolidação do projeto e validação de instrumentos	X	X								
Busca da literatura			X	X	X	X	X			
Seleção e avaliação de estudos				X	X	X	X	X		
Extração de dados				X	X	X	X	X	X	
Manejo e análise de dados								X	X	X

Cronograma de atividades	Ago/2015	Set/2015	Out/2015
Manejo e análise de dados	X		
Preparação de apresentação e publicação dos resultados obtidos e elaboração do relatório final da pesquisa	X	X	X

REFERÊNCIAS

- ACCORDINI, S; BUGIANI, M; AROSSA, W et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 189–198.
- ALLEN, D.B; MULLEN, M; MULLEN, B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol.* Jun;93(6):967-76. 1994.
- AREND, E.E; FISCHER, G.B; MOCELIN, H; MEDEIROS, L. Corticóide inalatório: efeitos no crescimento e na supressão adrenal. *J Bras.Pneumol.* 2005; 31(4):341-9.
- BUSSE, W.W; LEMANSKE, R.F. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344(5):350-62. Comment in: *N Engl J Méd.* 2001; 344 (21):1643-4.
- CHATKIN, J.M; CAVALET-BLANCO, D; SCAGLIA, N.C; TONIETTO, R.G; WAGNER, M.B; FRITSCHER, C.C. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (Estudo ADERE). *J. BrasPneumol.* 32(4): 277-83, 2006.
- DAMASCENO, E; COSTA-CARVALHO, B.T; SOLÉ, T; WANDALSEN, G.F. Custos diretos e indiretos da asma: revisão de literatura. *Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 35. N° 6, 2012.*
- ERNST, P; BALTZAN, M; DESCHENES, J; SUISSA, S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *EurRespir J* 2006; 27: 1168–1174.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA): Global strategy for asthma management and prevention, 2014.
- HOOVER, R.M; ERRAMOUSPE, J; BELL, E.A; CLEVELAND, K.W. Effect of inhaled corticosteroids on long-term growth in pediatric patients with asthma and allergic rhinitis. *Ann Pharmacother.* Sep;47(9):1175-81, 2013.
- LIPWORTH, B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* May 10;159(9):941-55. 1999.
- MELTZER, E.O; DERENDORF, H. The systemic safety of inhaled corticosteroid therapy: a focus on ciclesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Aug;97(2):149-57, 2006.
- MORTIMER, K.J; HARRISON, T.W; TATTERSFIELD, A.E. Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Jan;94(1):15-21, 2005.
- MOURA, J.A.R; CAMARGOS, P.A.M; BLIC, J. Tratamento profilático da asma. *J Pediatr;* 78 (Supl.2): S141-S150, (Rio J) 2002.

MULEY, P; SHAH, M; MULEY, A. Safety of inhaled fluticasone propionate therapy for pediatric asthma - a systematic review. *Curr Drug Saf.* Jul;8(3):186-94, 2013.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE – NHLBI. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 2007. 440p.

PEDERSEN, S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf.* 29(7):599-612, 2006.

PRUTEANU, A.I; CHAUHAN, B.F; ZHANG.L; PRIETSCH, S.O; DUCHARME, F.M. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 17;7, 2014.

RACHELEFSKY, G.S; LIAO, Y; FARUQI, R. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Mar;98(3):225-38, 2007.

RIZZO, M.C.V; SOLÉ, D. Corticosteróides inalados no tratamento da alergia respiratória: segurança versus eficácia. *Jornal de Pediatria - Vol. 82, N°5(Supl)*, 2006.

SHAREK, P.J; BERGMAN, D.A. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* Jul;106(1), 2000.

SHAREK, P.J; BERGMAN, D.A. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2).

SIMÕES, S.M; CUNHA, S.S; BARRETO, M.L; CRUZ, A.A. Distribution of severity of asthma in childhood. *JPediatr (Rio J)* 2010;86:417-23.

SOBANDE, P.O; KERCSMAR, C.M. Inhaled Corticosteroids in Asthma Management. *RESPIRATORY CARE, MAY 2008, VOL 53, NO 5.*

SOLÉ, D; WANDALSEN, G.F; CAMELO-NUNES, I.C; NASPITZ, C.K. ISAAC Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:341-6.

STIRBULOV, R; BERND, L. A.G; SOLÉ, D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol. – Vol. 29, N° 5*, 2006.

SUISSA, S; KEZOUH A; ERNST, P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-06. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed>. Jun, 2010.

SULLIVAN, S.D;RASOULIYAN, L;RUSSO, P.A;KAMATH, T; CHIPPS, B.E.
Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat
asthma.*Allergy* 2007; 62: 126–133.

WEATHERALL, M; CLAY, J; JAMES, K; PERRIN, K; SHIRTCLIFFE,P; BEASLEY,
R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic
review and meta-analysis. *Respirology*. Sep;14(7):983-90, 2009.

WELDON, D.The effects of corticosteroids on bone growth and bone density.*Ann
Allergy Asthma Immunol*. Jul;103(1):3-11, 2009.

ZHANG, L; PRIETSCH, S.O; DUCHARME, F.M.Inhaled corticosteroids in children
with persistent asthma: effects on growth.*Cochrane DatabaseSyst Rev*. Jul17;7, 2014

APÊNDICE

APÊNDICE I- Formulário-padrão de extração de dados de ensaios randomizados

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Primeiro autor	Ano de publicação	Local do trabalho/país de origem	Órgão financiador

METODOLOGIA

Delineamento	Randomização (Geração de sequência)	Randomização (ocultação de alocação)	Cegamento	Perdas
<input type="checkbox"/> Ensaio randomizado, controlado, em grupos paralelos <input type="checkbox"/> Placebo	<input type="checkbox"/> Computador <input type="checkbox"/> Tabela de número aleatório <input type="checkbox"/> Lançar moeda <input type="checkbox"/> Alternada (dia de nascimento, ano, prontuário, etc.) <input type="checkbox"/> Outras <input type="checkbox"/> Incerto	<input type="checkbox"/> Randomização central <input type="checkbox"/> On-sitesistema do computador bloqueado <input type="checkbox"/> Recipientes consecutivamente numerados <input type="checkbox"/> Envelopes opacos, lacrados e sequencialmente numerados <input type="checkbox"/> Envelopes não opacos e não lacrados <input type="checkbox"/> Lista fechada <input type="checkbox"/> Lista aberta <input type="checkbox"/> Alternação <input type="checkbox"/> Incerto	<input type="checkbox"/> Participantes <input type="checkbox"/> Pesquisadores <input type="checkbox"/> Avaliador dos desfechos <input type="checkbox"/> Nenhum <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Incerto	
Análise estatística	Relato seletivo dos desfechos	Adesão ao tratamento		
<input type="checkbox"/> Baseada na intenção ao tratar <input type="checkbox"/> Cálculo do tamanho da amostra <input type="checkbox"/> Características	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incerto	<input type="checkbox"/> Avaliação adequada <input type="checkbox"/> Não foi avaliada		

Basais comparadas		() Incerto		
-------------------	--	-------------	--	--

PARTICIPANTES

Idade (anos) Média (Precisão da medida)		Sexo		Número	
Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle
		M: F:	M: F:	Randomizado: Analisado:	Randomizado: Analisado:
Critérios de inclusão		Critérios de exclusão		Critérios diagnósticos	Terapia basal

INTERVENÇÃO E CONTROLE

Nome do medicamento	Descrição (dosagem, método de inalação, frequência de administração)	Duração do tratamento

Nome do controle	Descrição em detalhes	Duração do tratamento

Co-intervenção	Descrição em detalhe

DESFECHOS

	Nome do desfecho	Definição	Tempo após início do tratamento
1			
2			
3			
4			
5			

RESULTADOS (DESFECHOS DICOTÔMICOS)

Desfechos	Intervenção (controle)		N evento	N total	Não ajustado			Ajustado		
					Medidas§	95% IC#	P	Medidas§	95% IC#	P
	I									
	C									
	I									
	C									
	I									
	C									

§RR, OR, RP, DR

Mudar para DP ou EP, se necessário

RESULTADOS (DESFECHOS CONTÍNUOS)

Desfechos	Intervenção (controle)		Dados basais			Resultados finais				Diferença (final-basal)			Diferença das diferenças (Δ intervenção - Δ controle)		
			N	Valor	DP*	N	Valor	DP*	P	Valor	DP*	P	Valor	DP*	P
	I														
	C														
	I														
	C														

*DP ou EP ou 95% IC

2. RELATÓRIO DE EXECUÇÃO DO PROJETO

(Dissertação de mestrado - Cristine Coelho Cazeiro)

RELATÓRIO DE EXECUÇÃO DO PROJETO

Como se trata de uma metanálise, o trabalho de campo consiste em busca de artigos na literatura, seleção de estudos, coleta e análise de dados. O processo iniciou-se no mês de agosto de 2014, com a elaboração do projeto de estudo e do instrumento de coleta de dados. Após a qualificação do projeto, em dezembro de 2014, deu-se início a busca da literatura.

A busca de artigos foi realizada por dois pesquisadores individualmente nas bases de dados online, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde do Centro Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (BIREME) que contém MEDLINE, central, LILACS, SciELO, a Biblioteca Cochrane, entre outros bancos de dados, utilizando-se os descritores asthma and ("inhaled corticosteroid" OR "inhaled steroid" OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone ou flunisolide OR mometasone OR ciclesonide). Não houve restrição de idioma e a data limite de publicação foi o ano de 2015.

Todos os estudos encontrados na busca foram selecionados para a segunda etapa, a qual tinha por objetivos filtrar os estudos de interesse, excluindo aqueles que não cumprissem os critérios de inclusão para a revisão sistemática: tratar-se de ensaio clínico randomizado com grupo de comparação em uso de placebo; ter como sujeitos apenas crianças e adolescentes com até 18 anos de idade com diagnóstico de asma em uso de corticóides inalatórios por no mínimo 4 semanas consecutivas; não se tratar de estudo cross-over; ter como desfecho de estudo principal ou secundário qualquer infecção do trato respiratório.

Essa etapa consistiu na análise por títulos e resumos, caso não estivessem claras essas informações nos resumos, os estudos eram selecionados para a próxima etapa, que consistia na obtenção dos textos na íntegra para leitura detalhada e decisão definitiva sobre sua inclusão ou não na revisão sistemática.

As listas de referências dos estudos encontrados foram revisadas, buscando-se possíveis ensaios adicionais que pudessem não ter sido identificados na busca. Além disso, realizou-se uma pesquisa nos sites do ClinicalTrials.gov e das duas maiores empresas farmacêuticas (GSK e AstraZeneca) para identificar ensaios completos não publicados ou para obter dados adicionais para ensaios publicados.

A fase de seleção de estudos foi realizada minuciosamente por quatro pesquisadoras individualmente e conferida repetidas vezes pelo orientador do trabalho.

Após, no mês de janeiro de 2015, foi gerada a listagem definitiva dos estudos incluídos na revisão sistemática e deu-se início à coleta de dados por meio do instrumento previamente elaborado.

Frente a elevada quantidade de dados obtidos na busca literária e tendo em vista que este estudo consiste em uma dissertação de mestrado com cerca de dois anos disponíveis para sua conclusão, foi decidido que o objetivo principal do estudo seria a avaliação somente das infecções respiratórias. Os demais desfechos previamente planejados necessitariam de um estudo adicional para serem avaliados.

Quatro pesquisadores trabalharam na coleta de dados, coletando em cada um dos estudos as informações: autor, ano, local de publicação e órgão financiador do estudo; delineamento do estudo, com informações sobre randomização de participantes, ocultação, cegamento e perdas; análise estatística utilizada; risco de viés; números e informações sobre os participantes (idade, sexo); medicamentos e dispositivos de administração utilizados, doses e duração do tratamento e descrição dos desfechos tanto numéricos quanto categóricos. Uma pesquisadora conferiu todos esses dados visando identificar possíveis erros de digitação.

Quando todas as informações já haviam sido coletadas, foram digitadas em tabelas do excel separadamente de acordo com a infecção respiratória de desfecho. Essas tabelas foram convertidas para o programa stata, versão 11.0 para a metanálise. Foram seguidas as recomendações do *Preferred report for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).

3 NOTA À IMPRENSA
(Dissertação de mestrado da Enf^a Cristine Coelho Cazeiro)

À IMPRENSA

A asma na infância é um problema global de saúde pública. Os corticosteroides inalatórios (CIs) são atualmente considerados como o tratamento de primeira linha para crianças com asma persistente. Embora os CIs geralmente sejam considerados como seguros e bem tolerados, levantaram-se preocupações em relação aos efeitos colaterais sistêmicos relacionados ao uso regular destas drogas, entre eles infecções respiratórias.

Em seu trabalho de mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Rio Grande, a enfermeira Cristine Coelho Cazeiro avaliou associação entre o uso de CIs e o risco de infecções respiratórias em crianças com asma, sob orientação do professor Dr. Linjie Zhang.

Trata-se da primeira revisão sistemática e meta-análise que aborda este tema, incluindo 39 ensaios clínicos. A evidência sugere que não há associação significativa entre o uso regular de CIs e o risco de pneumonia e outras infecções respiratórias, tais como faringite, otite média, sinusite e bronquite, em crianças com asma. Estes dados acrescentam ao corpo considerável de evidências atuais que sugerem um bom perfil de segurança do CIs em crianças com asma.

4. ARTIGO ORIGINAL

(Dissertação de mestrado - Cristine Coelho Cazeiro)

4.1 ARTIGO NA VERSÃO PORTUGUÊS

Corticóides inalatórios e o risco de pneumonia e outras infecções respiratórias em crianças com asma: uma meta-análise de ensaios randomizados.

Cristine Cazeiro¹

Cristina Silva²

Susana Mayer²

Vanessa Mariany²

Claire Wainwright³

Linjie Zhang⁴

1Enfermeira, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande-RS, Brasil.

2Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande-RS, Brasil.

3Médica, MD, Departamento de Medicina Respiratória e do sono, Hospital da Criança Lady Cilento, Escola de Medicina, Universidade do Queensland, Brisbane, Austrália.

4Médico, PHD, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande-RS, Brasil.

Autor para correspondência:

Linjie Zhang, Professor Associado

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande

Rua Visconde de Paranaguá 102, Centro, Rio Grande-RS, Brazil

Telefone/fax: +55 5333030226

e-mail: lzhang@furg.br

RESUMO

Introdução: Estudos recentes têm mostrado associação entre o uso de corticóides inalatórios (CI) e o risco de pneumonia em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas ainda não está claro se essa associação ocorre também em pacientes com asma. **Objetivo:** Avaliar a associação entre o uso de CI e o risco de pneumonia e outras infecções respiratórias em crianças com asma persistente. **Método:** Realizou-se uma revisão sistemática com meta-análise. A busca da literatura foi realizada no PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde do Centro Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (BIREME) para identificar os ensaios clínicos randomizados que compararam CI com placebo por pelo menos 4 semanas em crianças asmáticas de até 18 anos. O desfecho principal foi ocorrência de pneumonia como efeito adverso. Os desfechos secundários foram outras infecções respiratórias. A meta-análise foi realizada utilizando o modelo dos efeitos aleatórios. **Resultados:** Foram incluídos na revisão 39 ensaios, dos quais 31 com um total de 11.615 crianças com asma persistente (7465 no grupo de CI, 4150 no grupo de placebo) contribuíram os dados para meta-análise. Nove ensaios envolvendo 4617 pacientes registraram casos de pneumonia. A meta-análise desses nove ensaios demonstrou um efeito protetor dos CI contra ocorrência de pneumonia (RR 0,65, IC 95% 0,44 a 0,94). A meta-análise dos 31 estudos, utilizando-se a diferença de risco (DR) como medida do efeito, não mostrou associação significativa entre uso de CI e risco de pneumonia (DR -0,1%, 95% CI -0,3% a 0,2%). Não foi encontrada associação significativa entre CI e risco de faringite (23 ensaios, RR 1,01, IC 95% 0,87 a 1,18), otite média (17 ensaios, RR 1,07, IC 95% 0,83 a 1,37) e sinusite (15 ensaios, RR 0,89, IC 95% 0,75 a 1,05). **Conclusão:** A evidência moderada fornecida por esta revisão sistemática sugere que não há uma associação significativa entre o uso regular de CI e o risco de pneumonia e outras

infecções respiratórias em crianças com asma. Estes dados acrescentam ao corpo considerável de evidências atuais que sugerem um bom perfil de segurança do CI em crianças com asma.

INTRODUÇÃO

Os corticosteróides inalatórios (CI) são amplamente utilizados no tratamento da asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)^{1,2}. Seis CI estão atualmente disponíveis em todo o mundo³: dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona e furoato de mometasona. Eles são geralmente considerados seguros e bem tolerados em adultos e crianças^{4,5}. No entanto, estudos recentes têm levantado preocupações sobre um possível aumento do risco de pneumonia relacionada com o uso regular de CI em pacientes adultos com DPOC^{6,8}.

Poucos estudos avaliam a associação entre os CI e o risco de pneumonia em pacientes com asma. A análise retrospectiva dos dados de pacientes individuais a partir de 26 ensaios randomizados patrocinado pela Astra Zeneca identificou um risco reduzido de pneumonia em pacientes (4-78 anos) com asma tratados com budesonida (RR: 0,52; IC 95%: 0,36-0,76)⁹.

Uma recente revisão sistemática e meta-análise de 10 estudos randomizados com um total de 19,098 pacientes com asma também mostrou um efeito protetor do CI contra pneumonia (RR: 0,74; IC 95%: 0,57-0,95)¹⁰. Porém, alguns cuidados devem ser tomados na interpretação dos resultados desta revisão sistemática.

Em primeiro lugar, os autores utilizaram “pneumonia” ou “pneumonitis” como descritor de busca. Este tipo de estratégia de busca poderia excluir um número considerável de estudos relevantes visto que a pneumonia não é um evento adverso bem estabelecido de CI e é menos provável de ser usada como palavra-chave ou descritor de assunto em ensaios clínicos.

Em segundo lugar, diferentes comparadores foram utilizadas pelos estudos incluídos. Em terceiro lugar, os autores restringiram sua busca na literatura a estudos

envolvendo crianças, porém o maior estudo, que contribuiu com 83,1% do peso do resultado incluiu pacientes com idade entre 5 e 66 anos de idade.

Não há dados disponíveis que se refiram apenas aos pacientes pediátricos. Até agora, nenhum estudo avaliou a possível ligação entre o uso de CI e o risco de outras infecções respiratórias em pacientes com asma.

Realizamos esta revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados para avaliar a possível associação entre o uso regular de CI e o risco de pneumonia, assim como outras infecções respiratórias, em crianças com asma. Também foram investigados os possíveis modificadores de efeito, tais como moléculas CI, doses diárias, dispositivos de administração, duração do tratamento e idade do paciente.

MÉTODOS

Foram seguidas as recomendações do Relatório Preferido para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA)¹¹ para a elaboração desta revisão sistemática. O protocolo de avaliação foi registrado em PROSPERO (CRD42015020656)¹². Há duas diferenças entre o protocolo anteriormente registrado e esta revisão: "triancinolona" foi adicionado, como um dos descritores da busca eletrônica e cinco análises post-hoc de subgrupo e duas análises post-hoc de sensibilidade foram realizadas.

Fontes de dados e estratégia de busca

Foram pesquisados todos os ensaios clínicos randomizados no PUBMED desde o início até maio de 2015. A estratégia de busca foi a seguinte: asthma and ("inhaled corticosteroid" OR "inhaled steroid" OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone ou flunisolide OR mometasone OR ciclesonide). Foram utilizados os

limites: clinical trial, randomized controlled trial e humans. Não houve restrição quanto ao idioma de publicação.

Também identificamos revisões sistemáticas de estudos randomizados que comparavam CI com placebo, através de pesquisa no PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde do Centro Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (BIREME) que contém MEDLINE, central, LILACS, SciELO, a Biblioteca Cochrane, e outros mais de 20 bancos de dados¹³.

Listas de referência de estudos primários e revisões sistemáticas foram revisadas para identificar ensaios adicionais relevantes. Também realizamos uma pesquisa nos sites do ClinicalTrials.gov e das duas maiores empresas farmacêuticas (GSK e AstraZeneca) para identificar ensaios completos, mas não publicados ou para obter dados adicionais para ensaios registrados e publicados.

Seleção dos estudos

Para serem incluídos nesta revisão, os estudos tinham de cumprir todos os seguintes critérios: 1) Delineamento do estudo: ensaios clínicos randomizados (ECR); 2) Participantes: crianças até aos 18 anos de idade com diagnóstico de asma; 3) As intervenções e comparações: uso diário do CI, administrado por qualquer tipo de dispositivo de inalação por, pelo menos, quatro semanas, em comparação com o placebo administrado pelo mesmo tipo de dispositivo; 4) As medidas de desfecho: para esta revisão, nós definimos "pneumonia diagnosticada clinicamente, com ou sem confirmação radiológica" como o desfecho primário.

Os desfechos secundários incluíram outras infecções respiratórias, como faringite, otite, sinusite, bronquite, bronquiolite e influenza. Foram excluídos ensaios cross-over, ensaios que compararam CI para outras intervenções, sem placebo, os

ensaios que utilizaram CI além de outras drogas e ensaios que incluíam crianças, mas não havia dados separados disponíveis para pacientes pediátricos.

Quatro revisores (CC, CS, SM, VM) avaliaram independentemente os títulos e resumos de todas as citações identificados pelas pesquisas. Obtivemos os artigos completos daqueles que cumpriram os critérios de inclusão ou dos quais não havia dados insuficientes no título e resumo para tomar uma decisão clara para a sua inclusão. A inclusão definitiva dos ensaios foi feita depois de analisar os textos completos. Quaisquer divergências sobre seleção dos estudos foram resolvidas por discussão e, quando necessário, um revisor sênior (LZ) foi consultado.

Extração e manejo dos dados

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos independentemente por quatro revisores (CC, CS, SM e VM) e de controles cruzados. Um formulário de extração de dados padronizado foi usado para extrair os seguintes dados: 1) características do estudo: ano de publicação, país e autor principal do estudo; 2) Métodos: delineamento do estudo, métodos de geração de sequência aleatória, ocultação de alocação e cegamento, descrição de retirada, e adesão ao tratamento; 3) Participantes: tamanho da amostra, idade, sexo, e os critérios de inclusão e exclusão; 4) As intervenções: molécula de corticosteróides, dose diária, intervalo de administração, duração do tratamento, dispositivo de administração de drogas e co-intervenções; 5) Resultados: extraímos o número de participantes afetados e o número total de participantes em cada grupo de tratamento. Para os ensaios que examinaram várias doses de CI, combinamos os grupos de tratamento ativo.

Conjuntos de dados de intenção-de-tratar foram utilizados sempre que

disponíveis. Se o evento pneumonia não ocorresse em ambos os grupos, poderia não ser relatado em muitos ensaios clínicos. Sendo assim, considerou-se ausência de eventos de pneumonia em ambos os grupos se o ensaio houvesse relatado pelo menos um evento de infecção respiratória, mas não mencionou explicitamente a pneumonia.

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Quatro revisores (CC, CS, SM, VM) avaliaram de forma independente o risco de viés nos estudos incluídos examinando os seis domínios-chave de acordo com as recomendações da Cochrane Collaboration:¹⁴¹) geração de seqüência de alocação, 2) ocultação da distribuição, 3) cegamento de participantes e investigadores, 4) os dados dos resultados incompletos, 5) relatos seletivos de resultados, e 6) Outras fontes de viés. Cada potencial fonte de viés foi classificada como sim, não ou pouco claro, sendo o risco de viés classificado como baixo, elevado ou desconhecido.

Quaisquer divergências sobre a avaliação do risco de viés foram resolvidas por discussão e, se necessário, um revisor sênior (LZ) foi consultado.

Síntese dos dados e análise estatística

Foi realizada meta-análise para a síntese de dados quantitativos. O risco relativo (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizados para estimar o risco de efeitos adversos associados com os CI.

Utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios para a meta-análise, visto que é mais apropriado do que o modelo de efeitos fixos e dá estimativas mais conservadoras com IC 95% mais amplos quando há heterogeneidade significativa entre os estudos. Nesse modelo, assume-se que os pacientes e intervenções em ensaios clínicos são diferentes, o que pode gerar um impacto sobre os resultados e, portanto, não partilham de um

tamanho de efeito comum.¹⁴

Para os ensaios com zero eventos em um dos grupos, 0,5 foi adicionado a cada uma das 4 células da tabela 2 X 2. Ensaios com zero eventos em ambos os grupos não foram incluídos na análise combinada. Dado que muitos desfechos são eventos raros, também foi realizada meta-análise usando odds ratio de Peto (OR) como medida de efeito. Para o desfecho primário "pneumonia", também foi usada a diferença de risco (DR) como medida de efeito, visto que esta parece ter vantagem sobre as estatísticas relativas (RR, OR), pois a DR é definida como zero quando não houver eventos em ambos os grupos. Tais ensaios foram, portanto, incluído na meta-análise.

Foi avaliada a heterogeneidade entre os resultados dos estudos usando o teste de Cochran Q ($P < 0,1$ considerado relevante) e a estatística I^2 .¹⁵ A estatística I^2 varia de 0% a 100% e mede o grau de incompatibilidade entre os estudos, com valores de 25%, 50% e 75%, correspondendo a baixa, moderada e elevada heterogeneidade, respectivamente.

Foram também realizadas análises por subgrupos com base no tipo de CI (dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona), tipo de dispositivo inalatório (inalador dosimetrado, inalador de pó seco ou nebulizador) e duração da terapia (≥ 6 <meses, 6 meses), idade dos pacientes (< 4 anos ou 4-18 anos) e fonte de dados (publicados ou não publicados).

Para avaliar os efeitos dose-resposta dos CI, foi realizada uma meta-análise incluindo apenas ensaios que comparavam diretamente duas ou mais doses diárias. Todas as meta-análises foram realizadas utilizando o programa Stata versão 11.0 (Stata-Corp, CollegeStation, TX, EUA).

RESULTADOS

Busca literária e seleção dos estudos

A estratégia de pesquisa identificou 2756 únicos registros no PubMed. Após a triagem dos títulos e resumos foram obtidos 227 artigos em texto completo potencialmente relevantes para uma avaliação mais aprofundada. Cento e cinquenta e quatro artigos foram excluídos por razões apresentadas na Figura 1. Foram identificados sete ensaios completos, mas não publicados no site ClinicalTrials.gov. Doze ensaios adicionais foram encontrados, verificando as listas de referência de nove artigos de revisão sistemática.

Assim, foram selecionados um total de 92 ensaios randomizados comparando CI com placebo em crianças com asma. Trinta e sete ensaios não publicaram dados sobre segurança e 16 ensaios não relataram infecções respiratórias como eventos adversos. Trinta e nove ensaios contendo 13.595 (8945 grupos de tratamento e 4650 grupos placebo) crianças com asma persistente foram, portanto, incluídos na revisão e 31 ensaios envolvendo 11.615 participantes (7465 grupos de tratamento e 4150 grupos placebo) contribuíram com dados para a meta-análise.

Características dos estudos e risco de viés

A tabela 1 resume as características dos 39 estudos incluídos. Trinta e dois ensaios foram publicados,^{16-39,47-54} mas dados não publicados foram obtidos através do site ClinicalTrials.gov em sete ensaios.^{16,20,23,26,27,30,39} Sete eram estudos não publicados identificados através ClinicalTrials.gov.⁴⁰⁻⁴⁶

Todos os 39 estudos foram ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo. Trinta e cinco^{16-20,22-35,37-46} foram ensaios multicêntricos. Apenas seis^{16-18,35-37} objetivavam avaliar a segurança dos CI, enquanto os 33 ensaios restantes tiveram

como principal objetivo—avaliar a eficácia dos CI. Todos, com exceção de quatro ensaios, foram financiados pela indústria farmacêutica.^{24,28,48}

Cinco moléculas de CI foram usadas (dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona e furoato de mometasona), em doses baixas ou médias diárias. A duração da intervenção variou de quatro semanas a três anos. Os eventos adversos foram coletados através de uma avaliação sistemática em 29 estudos, ^{16,18,20,22-25,29-39,41-43,45-47,50-54} mas nenhum dos ensaios tinha relatados os critérios para o diagnóstico de pneumonia e outras infecções respiratórias.

Todos os 39 ensaios foram classificados como randomizados. No entanto, apenas nove ^{18,20,28,29,31,33,35,50,51} descreveram os métodos de geração de sequência aleatória e dois ^{28,35} descreveram os métodos de ocultação de alocação (Tabela Suplementar).

O risco de viés de condução e de medição foi baixo em todos os 39 ensaios, pois os placebos foram utilizados para o cegamento. O risco de viés de atribuição também foi baixo como a população de intenção de tratar (ITT) ou a população quase-ITT foi utilizada para calcular a taxa de eventos adversos em todos os 31 ensaios que contribuíram com dados para a meta-análise.

Dado que as infecções respiratórias não estão bem estabelecidas como eventos adversos do uso de CI, pode ter ocorrido uma sub-notificação de casos de infecções respiratórias. Foi classificado como alto risco de viés de relato seletivo de resultados em três ensaios, ^{21,28,35} visto que apenas um tipo de infecção respiratória foi relatado.

Uso de CI e risco de pneumonia

Nove estudos ^{23,27,30,38,40,41,43,44,46} envolvendo um total de 4617 participantes (2684 nos grupos de tratamento e 1933 nos grupos placebo) relataram pelo menos um

caso de pneumonia. A meta-análise de nove ensaios mostrou que os CI reduziram significativamente o risco de pneumonia em comparação com placebo (RR 0,65, IC 95% 0,44 a 0,94, $p=0,02$, $I^2=0\%$; OR de peto 0,63, IC 95% 0,43 a 0,93, $p=0,02$, $I^2=22,1\%$) (Tabela 2).

As análises post hoc de subgrupos não revelaram efeitos significativos das moléculas de CI, dispositivos de administração e duração do tratamento sobre o tamanho do risco de pneumonia relacionada com CI (Tabela 3).

Análise post hoc de sensibilidade excluindo um estudo ³⁸ que contribuiu com mais de 50% do peso do resultado da análise não mostrou associação significativa entre o uso de CI e risco de pneumonia (RR 0,62, IC 95% 0,21-1,86, $p = 0,39$, $I_2 = 0\%$; OR de Peto 0,57, IC de 95% 0,17-1,89, $p = 0,36$, $I_2 = 31,6\%$).

Em outra análise post hoc de sensibilidade, excluindo três ensaios ^{27,40,44} em que os eventos adversos não foram colhidos pela avaliação sistemática, os resultados não se alteraram significativamente.

Usando a diferença de risco como estimativa de efeito, foi realizada meta-análise incluindo todos os 31 ensaios que relataram pelo menos um evento de infecção respiratória. Vinte e três ensaios ^{16-22,24-26,28,29,31-37,39,42,45,46} não registraram explicitamente pneumonia como evento adverso. Neste caso, foram considerados zero evento de pneumonia em ambos os grupos de tratamento.

Assim, 44 pacientes no grupo de tratamento (44/7465, 0.58%) e 63 no grupo placebo (63/4150, 1.51%) tiveram pneumonia como evento adverso. A diferença de risco entre os grupos de tratamento e placebo foi 0,1% (IC de 95% -0,3% a 0,2%, $p = 0,66$, $I_2 = 0\%$) (Tabela 2). A análise post hoc de sensibilidade excluindo oito ensaios ^{17,19,21,26-28,40,44} em que os eventos adversos não foram registrados pela avaliação sistemática produziu os resultados similares.

Uso de Corticóides inalatórios e risco de outras infecções respiratórias

A Figura 2 mostra os resultados da meta-análise de desfechos secundários - outras infecções respiratórias. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre o uso de CI e risco de faringite (23 ensaios, ^{16,18-20,22,23,26,27,29,31,33,34-42,44,45,46} RR 1,01, IC 95% 0,87 a 1,18, $I^2=19\%$), otite média (17 ensaios, ^{16,18-20,23,26,27,30,32,33,37-41,44,46} RR 1,07, IC 95% 0,83 a 1,37, $I^2=34,2\%$), sinusite (15 ensaios, ^{16,18,22,25,26,29,30,34,37-41,44,46} RR 0,89, IC 95% 0,76-1,05, $I^2 = 0\%$), bronquite (9 ensaios, ^{16,23,27,28,32,37-39,46} RR 0,89, IC 95% 0,75 a 1,05, $I^2=0\%$) e influenza (4 ensaios, ^{16,23,41,45} RR 1,12, IC 95% 0,65-1,93, $I^2 = 0\%$).

Análises de subgrupos não apresentaram efeitos significativos das moléculas de CI, dispositivos de administração e duração do tratamento sobre o tamanho do efeito do tratamento com CI (Tabela 3).

Uso de Corticóides Inalatórios e risco de infecções respiratórias: relação dose-resposta

Dezessete ensaios ^{16,18,19,22,23,29-31,34-37,39,41-43,46} compararam duas doses diárias de CI, dos quais cinco ^{16,23,30,39,46} utilizaram fluticasona (100 vs 200 ug / dia), três ^{18,34,43} utilizaram budesonida (200-500 vs 400-1000 ug / dia), um ensaio²⁹ utilizou beclometasona (100 vs 200 ug / dia), três ^{19,36,37} utilizaram mometasona (100 vs 200 ug / dia) e cinco ^{22,31,35,41,42} utilizaram ciclesonida (50-100 vs 100-200 ug / dia).

Três ensaios compararam três doses diárias, das quais dois ^{22,31} utilizaram ciclesonida (50, 100 e 200 ug / dia) e um³⁶, mometasona (200, 400 e 800 ug / dia). Nestes três ensaios, foram combinadas duas doses mais elevadas em um único grupo.

As meta-análises não mostraram uma relação dose-resposta significativa entre o uso de CI e risco de infecções respiratórias (Figura 3).

Além disso, foi observada uma relação inversa entre a dose da CI e risco de otite, ou seja, maior dose de CI foi significativamente associada com menor risco de otite (nove ensaios, RR 0,73, IC 95% 0,57 a 0,93, $I^2=0\%$).

DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados avaliando a associação entre o uso de CI e risco de infecções respiratórias em crianças com asma. Esta revisão sistemática mostra que não há uma associação significativa entre o uso regular de CI e o risco de pneumonia e outras infecções respiratórias em crianças com asma.

As moléculas de corticóide, as doses diárias, dispositivos de administração, duração do tratamento e a idade dos pacientes não parecem ter qualquer impacto significativo sobre o tamanho de risco de infecções respiratórias relacionadas com a utilização do CI.

Nesta revisão, foram utilizados dois conjuntos de dados e três diferentes medidas de tamanho de efeito (RR, OR e OR do Peto) para estimar o risco de pneumonia devido ao uso de CI. O primeiro conjunto de dados inclui apenas nove ensaios que relataram pelo menos um caso de pneumonia. A meta-análise de nove ensaios utilizando RR como medida de efeito mostra que o uso do CI pode resultar em uma redução de 35% no risco de pneumonia quando comparado com o placebo. A meta-análise usando OR Peto como medida de efeito produz um resultado similar. Estes resultados são consistentes com aqueles encontrados em uma meta-análise de dez ensaios em que a maioria dos participantes eram adultos com asma e pelo menos um caso de pneumonia

foi relatado. No entanto, cuidado deve ser tomado na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, a meta-análise pode superestimar a incidência de pneumonia se exclui os estudos em que eventos de pneumonia não foram relatados em ambos os grupos. Em segundo lugar, apenas um estudo contribuiu com 89% do peso do resultado da meta-análise e os resultados não foram estatisticamente significativos quando este estudo foi excluído na análise de sensibilidade.

Em terceiro lugar, as exacerbações da asma poderiam ser confundidas como pneumonia, dada manifestações clínicas semelhantes entre as duas patologias. É sabido que o CI são mais eficazes do que o placebo na redução do risco de exacerbações de asma,^{1,4} e isto pode explicar em parte a associação inversa entre o uso de CI e risco de pneumonia em pacientes com asma encontrada por este, em estudos anteriores.

O segundo conjunto de dados consiste em todos os 31 ensaios que relataram pelo menos um evento de infecção respiratória, mesmo que a pneumonia não tenha sido explicitamente mencionada. A meta-análise de 31 ensaios produz uma diferença de risco de -0,1% (IC 95% -0,3% para 0,2%) entre os grupos CI e placebo, sugerindo que não houve associação significativa entre o uso de CI e o risco de pneumonia em crianças com asma. Neste banco de dados, consideramos ausência de eventos em ambos os grupos se pneumonia não fosse explicitamente relatada. A razão para esta estratégia é que a não ocorrência de pneumonia em ambos os grupos de tratamento era propenso a não ser relatado nos relatórios dos ensaios, pois a maioria deles tinha por objetivo avaliar a eficácia dos CI, e pneumonia raramente seria considerado como um desfecho de segurança a priori. Por outro lado, se o ensaio relatasse pelo menos um evento de infecção respiratória, é improvável que a pneumonia, uma infecção mais grave, pudesse ser ignorada.

Focando todos os dados juntos, acredita-se que o segundo conjunto de dados é

provavelmente mais completo e adequado, e a meta-análise baseada nesses dados pode fornecer uma evidência relativamente mais precisa sobre a associação entre o uso de CI e risco de pneumonia em crianças com asma.

Reconhece-se que o método utilizado para lidar com a ausência de eventos em ambos os grupos ainda não é validado, porém, não há outro método disponível para esta situação.

Corticóides Inalatórios podem afetar a imunidade local e da comunidade microbiana no trato respiratório⁵⁵. Um estudo transversal demonstra que as crianças que usam regularmente CI são quase quatro vezes mais propensas a ter a colonização da orofaringe pelo *S. pneumoniae* em comparação àqueles que não usam CI quando ajustada para os potenciais fatores confundidores⁵⁶.

O aumento da carga microbiana na área orofaríngea poderia plausivelmente levar a um maior risco de infecções respiratórias, especialmente faringite, otite média e sinusite. No entanto, esta revisão sistemática não encontrou um aumento significativo do risco de tais infecções em crianças com asma em uso de CI. Além disso, nenhuma associação significativa foi encontrada entre o uso de CI e outras infecções do trato respiratório inferior, como bronquite e influenza.

Foram também explorados outros potenciais modificadores de efeito através de análises de subgrupos, e não encontramos impacto significativo entre moléculas de CI, dispositivos de administração, duração do tratamento e idade do paciente sobre o tamanho do efeito do CI.

A meta-análise de 17 estudos que compararam diferentes doses de CI não mostra uma relação dose-resposta entre o uso de CI e risco de infecções respiratórias em crianças com asma. No entanto, apenas baixa ou média doses de CI foram usadas nos ensaios.

A maioria dos ensaios incluídos não descreveu os métodos de geração de sequência aleatória e ocultação de alocação. Isso pode suscitar uma preocupação sobre o potencial viés de seleção. No entanto, estes vieses potenciais podem não ter impacto significativo sobre os resultados do estudo, uma vez que as características basais foram semelhantes entre os grupos de tratamento em todos os ensaios incluídos.

A sub-notificação de eventos adversos do tratamento é comum em ensaios clínicos. Esta limitação metodológica inerente de estudos primários é a principal limitação de toda revisão sistemática de dados de segurança. Ele pode subestimar a taxa de eventos adversos, no entanto, a estimativa do risco não poderia ser substancialmente afetada, porque a sub-notificação pode ocorrer igualmente em ambos os grupos de tratamento. Para minimizar o risco de viés de relato seletivo, foram obtidos dados adicionais em sete ensaios publicados através do site [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov).

Apesar dos eventos adversos terem sido coletados por avaliação sistemática na maioria dos 31 ensaios que contribuíram com dados para a meta-análise, nenhum dos estudos relatou explicitamente os critérios utilizados para o diagnóstico de infecções respiratórias. A falta de informação sobre o diagnóstico pode levantar preocupações com o potencial viés na medição de resultados, no entanto, esse viés pode ocorrer igualmente em ambos os grupos de tratamento e pode não ter nenhum impacto significativo na estimativa do risco.

O viés de publicação é sempre uma preocupação na meta-análise e não existe um método padrão para detectá-lo⁵⁷. Para minimizar o potencial viés de publicação, foram incluídos tanto dados publicados quanto os não publicados. A análise de subgrupos com base na fonte de dados não encontrou diferença significativa entre os resultados de ensaios publicados e não publicados, o que sugere que o potencial viés de publicação pode não afetar substancialmente os resultados da avaliação.

Dado que esta revisão não incluiu ensaios que utilizaram CI em alta dosagem ou CI em associação com outras drogas, cuidado deve ser tomado ao extrapolar os resultados desta avaliação para estes pacientes.

A qualidade da evidência fornecida por esta revisão sistemática poderia ser classificada apenas como moderada, principalmente devido a limitações do estudo acima mencionado e possível viés de publicação, de acordo com o critério de classificação, recomendações, Avaliação e Desenvolvimento (GRADE).⁵⁸

Novos estudos prospectivos examinando a segurança do CI em crianças com asma devem incluir pneumonia e outras infecções respiratórias como os desfechos a priori, usando critérios diagnósticos bem definidos.

CONCLUSÃO:

Em conclusão, esta revisão sistemática e meta-análise mostra que não há associação significativa entre o uso regular de CI e o risco de pneumonia e outras infecções respiratórias em crianças com asma. Estes dados acrescentam ao corpo já considerável de evidências sugerindo um bom perfil de segurança do CI em crianças com asma.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2015). Available at: <http://www.ginasthma.org>[accessed on November 10, 2015].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org>[accessed on November 10, 2015].
3. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 17;7:CD009471. doi: 10.1002/14651858.CD009471.pub2.
4. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am J Respir Crit Care Med.*1998; 157(3 Pt2): S1–S53.[PubMed: 9520807].
5. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children.*Pediatr Pulmonol.* 2002; 33(3):208–220.[PubMed: 11836801]
6. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease.*Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 10;3:CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
7. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease.A meta-analysis.*Arch Intern Med.*2009; 169(3):219–229.[PubMed: 19204211].
8. Drummond MB, Dasenbrok EC, Pitz MW et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.*2008; 300(20):2407–2416.[PubMed: 19033591].

9. O’Byrne PM, Pedersen S, Carlsson L et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(5):589–595. [PubMed: 20889908]
10. Bansal V, Mangi MA, Johnson MM, Festic E. Inhaled corticosteroids and incident pneumonia in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Acad*. 2015; 44(2):135–158. [PubMed:26702909]
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.[PubMed: 19622552]
12. Zhang L, Cazeiro C, Silva C, Mayer S, Mariany V. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in children with asthma. PROSPERO 2015:CRD42015020656. Available at:http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015020656.
13. Virtual Health Library of the *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (BIREME)*. Available at: <http://bvsalud.org>[accessed on May 25, 2015].
14. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.cochrane-handbook.org[accessed on May10, 2015].
15. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*. 2003;327(7414):557–560. [PubMed: 12958120]
16. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr*. 1998; 132(3 Pt 1):472–477.[PubMed:9544904].
17. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, et al, and Pediatric Montelukast Linear Growth Study Group. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56–week randomized double–blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(6):800–807.[PubMed: 16802767].

18. Berger WE, Qaqundah PY, Blake K, et al. Safety of budesonide inhalation suspension in infants aged six to twelve months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze. *J Pediatr*. 2005; 146(1):91–95.[PubMed:15644830].
19. Berger WE, Milgrom H, Chervinsky P, et al. Effects of treatment with mometasonefuroate dry powder inhaler in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97(5):672–680.[PubMed:17165278].
20. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med*. 2005; 99(11):1393–1402.[PubMed: 15916891].
21. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98(1):14–20. [PubMed:8765813].
22. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr*. 2006; 148(3):377–383.[PubMed: 16615971].
23. Katz Y, Lebas FX, Medley HV, Robson R. Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 micrograms BID in the treatment of children with persistent asthma. Fluticasone Propionate Study Group. *Clin Ther*. 1998; 20(3):424–437.[PubMed: 9663359].
24. Kooi EM, Schokker S, MarikeBoezen H, et al. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21(5):798–804.[PubMed: 18647656].
25. LaForce CF, Pearlman DS, Ruff ME, et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85(5):407–415. [PubMed: 11101186].
26. Levy AL, Given JT, Weinstein SF, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in four-to eleven-year-old children with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 2006; 19(2):106–117.

27. MacKenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, Taylor M, Havnen J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr.* 1993; 152(10):856–860.[PubMed:8223792].
28. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasonedipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9766):650–657.[PubMed:21324520].
29. Nayak A, Lanier R, Weinstein S, Stampone P, Welch M. Efficacy and safety of beclomethasonedipropionateextrafine aerosol in childhood asthma: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Chest.* 2002; 122(6):1956–1965.[PubMed:12475833].
30. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102(1):32–38.[PubMed:9679845]
31. Pedersen S, Potter P, Dachev S, et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the Rainbow study. *Respir Med.* 2010; 104(11):1618–1628.[PubMed:20619624].
32. Qaqundah PY, Sugerman RW, Ceruti E, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in pre-school-age children with asthma: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Pediatr.* 2006; 149(5): 663–670. [PubMed:17095339].
33. Schokker S, Kooi EM, de Vries TW, et al. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: randomized controlled trial. *PulmPharmacolTher* 2008; 21(1):88–97.[PubMed:17350868].
34. Shapiro G, Mendelson L, Pearlman D. Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86(6):633–640.[PubMed:11428735].

35. Skoner D, Maspero J, Banerji D, Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008; 121(1):e1–e14.[PubMed:18070931].

36. Skoner D, Gentile D, Angelini B. Effect of therapeutic doses of mometasonefuroate on cortisol levels in children with mild asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31(1):10–19.[PubMed:20167141].

37. Skoner D, Meltzer E, Milgrom H, Strizak P, Teper A, Staudinger H. Effects of inhaled mometasonefuroate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial in Children 4–9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma*. 2011; 48(8):848–859.[PubMed:21854342].

38. Silverman M, Scheffer A, Diaz P, Lindberg B. Safety and tolerability of inhaled budesonide in children in the Steroid Treatment as Regular Therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17(Suppl 17):14–20.[PubMed:16573704].

39. Wasserman R, Baker J, Kim K, et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2– to 4–year– old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(6): 808–818.[PubMed:16802768].

40. FLTA2007 trial 2005. Available at: <https://gsk.sylogent.com/files/1327.pdf>[accessed on January 10, 2015].

41. NCT00163293 trial 2012. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00163293>[accessed on January 10, 2015].

42. NCT00392288 trial 2012. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00392288>[accessed on January 10, 2015].

43. NCT00569192 trial 2013. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00569192>[accessed on January 10, 2015].

44. NCT00920959 trial 2013. Available at: <https://gsk.sylogent.com/files/23658.pdf>[accessed on January 10, 2015].

45. NCT01136382 trial 2014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01136382>[accessed on January 10, 2015].
46. FMS30059 trial 2005. Available at: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-fms30059-clinical-study-report-redact.pdf>[accessed on January 10, 2015].
47. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz–Rivera M, Walton–Bowen K. A multiple–dosing, placebo–controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics*. 1999; 103(2):414–421.[PubMed:9925834].
48. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1–3 years. *Arch Dis Child*. 1993; 69(3):351–355.[PubMed:8215545].
49. Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman EJ, et al. Dose–responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise– and methacholine–induced bronchoconstriction in children with asthma. *PediatrPulmonol*. 2000; 29(6):415–423.[PubMed:10821721].
50. Jónasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. Clinical efficacy of low–dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *EurRespir J*. 1998; 12(5):1099–1104.[PubMed:9864004].
51. Kerwin EM, Pearlman DS, de Gruia T, et al. Evaluation of Efficacy and safety of budesonide delivered via two dry powder inhalers. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(5): 1497–1510.[PubMed:18419878].
52. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer M, Cruz–Rivera M, Walton–Bowen K, Smith J. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (PulmicortRespules) in young children with inhaled steroid–dependent, persistent asthma. *J Allergy ClinImmunol*. 1998; 102(5):789–796.[PubMed:9819296].
53. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, et al. Dose–related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr*. 1998; 132(6):976–982.[PubMed:9627589].

54. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with Asthma. The Canadian Beclomethasone/Dipropionate/Salmeterol/Xinafoate Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337(23):1659–1665.[PubMed:9385125].
55. Fukushima C, Matsuse H, Saeki S et al. Salivary IgA and oral Candidiasis in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroid. *J Asthma.* 2005; 42(7):601–604.[PubMed:16169797].
56. Zhang L, Prietsch SO, Mendes AP, et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with asthma. *Respirology.* 2013; 18(2):272–277.[PubMed:23039314].
57. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(6):676–680.[PubMed:16467236].
58. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimate for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151–157.[PubMed:22542023]

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo, ano e país de publicação	Participantes	Tipo de estudo	Intervenção e controle	Desfecho primário	Eventos adversos	
					ITR	Coleta sistemática de dados
Allen 1998, ¹⁶ USA,GSK	Pacientes com idades entre 4–11 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 52 semanas	Fluticasona 100, 200 µg/d, IPO (n=219) Placebo, IPO (n=106)	Altura; velocidade de crescimento	Sim	Sim
Baker 1999, ⁴⁷ EUA, AstraZeneca	Pacientes com idades entre 6 meses–11 anos com asma moderada persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 0.25, 0.5, 1.0 mg/d, nebulizador (n=386) Placebo, nebulizador (n=95)	Escore de sintoma	Não	Sim
Becker 2006, ¹⁷ EUA, Canadá, Hong Kong, África do Sul, 7 países da América Latina, Merck	Meninos (6.4–9.4 anos) e meninas (6.4–8.4 anos) com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 56 semanas	Beclometasona 400 µg/d, IP (n=119) Placebo, IP (n=121)	Altura; velocidade de crescimento	Sim	Não claro
Berger 2005, ¹⁸ EUA, AstraZeneca	Crianças com idades entre 6–12 meses com asma persistente ou resfriado recorrente.	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 0.5, 1.0 mg/d, nebulizador (n=92) Placebo, nebulizador (n=49)	Função adrenal	Sim	Sim
Berger 2006, ¹⁹ EUA, Schering-Plough	Crianças com idades entre 4–11 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Mometasona 100, 200 µg/d, IPO (n=197) Placebo, IPO (n=99)	VEF ₁	Sim	Não claro
Carlsen 2005, ²⁰ Austrália, Canadá, Alemanha, Grécia, Itália, Letônia, Lituânia, Noruega, Reino Unido, GSK	Crianças com idades entre 12–47 meses com sintomas de asma recorrente/persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 200 µg/d, IP (n=79) Placebo, IP (n=81)	Tempo livre de sintomas	Sim	Sim
Connett 1993, ⁴⁸ Reino Unido	Crianças com idades entre 1–3 anos com sintomas de asma persistentes	ECRPC, unicêntrico, 12 semanas	Budesonida 200 µg/d, IP (n=20) Placebo, IP (n=20)	Escore de sintomas	Não	Não claro
de Blic	Crianças com idades entre 6–30	ECRPC, unicêntrico,	Budesonida 2 mg/d,	Exacerbações de	Sim	Não claro

1996, ²¹ França, AstraZeneca	meses com asma severa	12 semanas	nebulizador (n=20) Placebo, nebulizador (n=18)	asma
--	-----------------------	------------	--	------

Tabela.continuação

Estudo, ano e país de publicação	Participantes	Tipo de estudo	Intervenção e controle	Desfecho primário	Eventos adversos	
					ITR	Coleta sistemática de dados
FLTA2007 trial 2005, ⁴⁰ EUA, GSK	Crianças com idades entre 4–11 anos com asma crônica	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 100 µg/d, IPO(n=179) Placebo, IPO (n=83)	VEF ₁ , PFE	Sim	Não claro
FMS30059 trial 2005, ⁴⁶ EUA, Porto Rico, Chile, GSK	Crianças com idades entre 6–23 meses com asma	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 100, 200 µg/d, IP(n=142) Placebo, IP (n=69)		Sim	Sim
Gelfand 2006, ²² EUA, Aventis	Crianças com idades entre 4–11 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Ciclesonida 40, 80, 160 µg/d, IP (n=768) Placebo, IP (n=257)	VEF ₁	Sim	Sim
Hofstra 2000, ⁴⁹ Países baixos, GSK	Crianças com idades entre 6–14 anos com asma	ECRPC, multicêntrico, 6 semanas	Fluticasona 200, 500 µg/d, IP (n=25) Placebo, IP (n=12)	Função pulmonar	Não	Não claro
Jónasson 1998, ⁵⁰ Norway	Crianças com idades entre 7–16 anos com asma moderada	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 100, 200 µg/d, IPO (n=123) Placebo, IPO (n=40)	Função pulmonar	Não	Sim
Katz 1998, ²³ Finland, France, Hong Kong, Israel, Italy, Portugal, Singapore, Spain, United Arab Emirates, GSK	Crianças com idades entre 1–5 com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 100, 200 µg/d, IPO (n=171) Placebo, IPO (n=92)	PFE	Sim	Sim
Kerwin 2008, ⁵¹ Indonésia,	Pacientes com idades entre 6–17 anos com asma moderada	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 180, 200, 720, 800 µg/d, IPO (n=410)	VEF ₁	Não	Sim

Filipinas, Tailândia,
Singapura, EUA,
AstraZeneca

Placebo, IPO (n=106)

Tabela 1.continuação

Estudo, ano e país de publicação	Participantes	Tipo de estudo	Intervenção e controle	Desfechos primários	Eventos adversos	
					ITR	Coleta sistemática de dados
Kooi 2008, ²⁴ Países baixos	Crianças com idades entre 2–5 anos com sintomas de asma	ECRPC, multicêntrico, 6 semanas	Fluticasona 200 µg/d, IP (n=25) Placebo, IP (n=20)	Escore de sintomas	Sim	Sim
LaForce 2000, ²⁵ EUA, GSK	Crianças com idades entre 4–11 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 200 µg/d, IP (n=164) Placebo, IPO (n=78)	VEF ₁ , PFE	Sim	Sim
Levy 2006, ²⁶ EUA, GSK	Crianças com idades entre 4–11 anos com ≥ 6 meses de história de asma requerendo farmacoterapia	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 200 µg/d, IP (n=160) Placebo, IP (n=81)	PFE	Sim	Não claro
MacKenzie 1993, ²⁷ Áustria, Beélgica, Finlândia, Alemanha, Grécia, Irlanda, Israel, Itália, Países Baixos, Noruega, África do Sul, Reino unido, GSK	Crianças com idades entre 6–12 anos com asma	ECRPC, multicêntrico, 4 semanas	Fluticasona 100 µg/d, IPO (n=128) Placebo, IPO (n=130)	Escore de sintomas	Sim	Não claro
Martinez 2011, ²⁸ EUA	Paciente com idades entre 5–18 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 44 semanas	Beclometaasona 100 µg/d, IP (n=72) Placebo, IP (n=74)	PFE	Sim	Não claro
Nayak 2002, ²⁹ EUA, 3M Pharmaceuticals	Crianças com idades entre 5–12 anos com asma moderada	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Beclometasona 100, 200 µg/d, IP (n=237) Placebo, IP (n=116)	VEF ₁	Sim	Sim
Ensaio	Crianças com idades entre 4–11	ECRPC, multicêntrico,	Ciclesonida 200, 400 µg/d,	Exacerbações de	Sim	Sim

NCT00163293 2012, ⁴¹ Canada, Hungary, South Africa, Takeda	anos com asma persistente	12 meses	IP (n=155) Placebo, IP (n=85)	asma
--	---------------------------	----------	----------------------------------	------

Tabela 1.continuação

Estudo, ano e país de publicação	Participantes	Tipo de estudo	Intervenção e controle	Desfecho primário	Eventos adversos	
					ITR	Coleta sistemática dos dados
Ensaio NCT003922882012, ⁴² EUA, Hungria, México, Polônia, Rússia, África do Sul, Nycomed, Sanofi	Crianças com idades entre 4–<12 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Ciclesonida 100, 200 µg/d, IP (n=349) Placebo, IP (n=172)	VEF ₁	Sim	Sim
Ensaio NCT00569192 2013, ⁴³ Índia, Allergan	Crianças com idades entre 12 meses–8 anos com asma moderada persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 0.27, 0.50 mg/d, nebulizador(n=246) Placebo, nebulizador (n=110)	Symptom score	Sim	Sim
Ensaio NCT00920959, 2013, ⁴⁴ EUA, 11 centros da América Latina, GSK	Crianças com idades entre 4–11 anos com asma	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 100 µg/d, IPO(n=304) Placebo, IPO (n=300)	PFE	Sim	Não claro
Ensaio NCT011363822014, ⁴⁵ EUA, Bulgária, Hungria, Letônia, Polônia, Romênia, Slovakia, África do Sul, AstraZeca	Crianças com idades entre 6–<12 anos com asma	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 400 µg/d, IP(n=152) Placebo, IP (n=152)	PFE	Sim	Sim
Peden 1998, ³⁰ EUA, GSK	Crianças com idades entre 4–11 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 100, 200 µg/d, IPO (n=351) Placebo, IPO (n=86)	VEF ₁ , PFE	Yes	Yes

Pedersen 2010, ³¹ Bulgária, Alemanha, Hungria, Polônia, Romênia, Rússia, África do Sul, Espanha, Ucrânia, Nycomed	Crianças com idades entre 6–11 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Ciclesonida 50, 100, 200 µg/d, IP (n=930) Placebo, IP (n=150)	PFE	Yes	Yes
---	--	----------------------------------	--	-----	-----	-----

Tabela 1.continuação

Estudo, ano e país de publicação	Participantes	Tipo de estudo	Intervenção e controle	Desfecho primário	Eventos adversos	
					ITR	Coleta sistemática dos dados
Qaqudah 2006, ³² Argentina, Chile, EUA, GSK	Crianças com idades entre 1–<4 anos com asma	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 200 µg/d, IP(n=239) Placebo, IP (n=120)	Escore de sintomas	Sim	Sim
Schokker 2008, ³³ Países baixos, GSK and Stichting Astmabestrijding	Crianças com idades entre 1–5 anos com sintomas de asma	ECRPC, multicêntrico, 6 meses	Fluticasona 200 µg/d, IP(n=48) Placebo, IP (n=48)	Escore de sintomas	Sim	Sim
Shapiro 1998a, ⁵² EUA, AstraZeneca	Crianças com idades entre 6–18 anos com asma moderada ou severa persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 100, 200, 400 µg/d, IPO(n=301) Placebo, IPO (n=103)	PFE, VEF ₁	Não	Sim
Shapiro 1998b, ⁵³ USA, AstraZeneca	Crianças com idades entre 4–8 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 0.5, 1.0, 2.0 mg/d, nebulizador (n=134) Placebo, nebulizador (n=44)	Escore de sintomas	Não	Sim
Shapiro 2001, ³⁴ USA, AstraZeneca	Crianças com idades entre 6–17 anos com asma persistente	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Budesonida 200, 400 µg/d, IPO(n=183) Placebo, IPO (n=91)	VEF ₁	Sim	Sim
Silverman 2006, ³⁸ Reino Unido e outros 31 países AstraZeneca	Crianças com idades entre 5–10 anos com asma moderada persistente	ECRPC, multicêntrico, 3 anos	Budesonida 200 µg/d, IPO(n=1004) Placebo, IPO (n=977)	Evento relatado de asma severa	Sim	Sim
Simons 1997, ⁵⁴ Canadá,	Crianças com idades entre 6–14 anos com asma	ECRPC, multicêntrico, 1 ano	Beclometasona 400 µg/d, IPO(n=81)	Responsividade aérea	Não	Sim

GSK Skoner 2008, ³⁵ Argentina, Chile, EUA, Venezuela, Sanofi-aventis, Altana Pharma US, Nycomed	Crianças com idades entre 5–18 anos com asma moderada persistente	ECRPC, multicêntrico, 1 ano	Placebo, IPO (n=80) Ciclesonida 50, 100 µg/d, IP(n=440) Placebo, IP (n=221)	Velocidade de crescimento	Sim	Sim
--	--	--------------------------------	--	------------------------------	-----	-----

Tabela 1.continuação

Estudo, ano e país de publicação	Participantes	Tipo de estudo	Intervenção e controle	Desfecho primário	Eventos adversos	
					ITR	Coleta sistemática dos dados
Skoner 2010, ³⁶ USA, Schering- Plough	Crianças com idades entre 6–11 anos com asma moderada	ECRPC, unicêntrico, 4 semanas	Mometasona 200, 400, 800 µg/d, IPO (n=38) Placebo, IPO (n=12)	Cortisol plasmático	Sim	Sim
Skoner 2011, ³⁷ USA, Merck	Crianças com idades entre 4–9 anos com asma moderada persistente	ECRPC, multicêntrico, 52 semanas	Mometasona 100, 200 µg/d, IPO(n=142) Placebo, IPO (n=45)	Velocidade de crescimento	Sim	Sim
Wasserman 2006, ³⁹ USA, GSK	Crianças com idades entre 2–4 anos com asma requerendo terapia medicamentosa regular	ECRPC, multicêntrico, 12 semanas	Fluticasona 100, 200 µg/d, IP(n=219) Placebo, IP (n=113)	Escore de sintomas	Sim	Sim

ATS: Sociedade Americana do Tórax; IP: Inalador de pó seco; GINA: Iniciativa Global para asma; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; IP: Inalador pressurizado; NAEPP: Programa Nacional de Educação e Prevenção da Asma; NIH: Instituto nacional da Saúde; PFE: Pico de Fluxo Expiratório; ECRPC: Ensaio Clínico Randomizado Controlado por Placebo; ITR: Infecção do Trato Respiratório.

Table 2. Risco de pneumonia associado ao uso de corticóides inalatórios em crianças com asma

Study ID	Participants affected/ randomized participants		Treatment effect (95% CI)		
	CI	Placebo	Risco Relativo	Odds Ratio de Peto	Diferença de risco
Allen 1998 ¹⁶	0/219	0/106	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
Becker 2006 ¹⁷	0/119	0/121	UC	UC	0 (-0.02 a 0.02)
Berger 2005 ¹⁸	0/92	0/49	UC	UC	0 (-0.03 a 0.03)
Berger 2006 ¹⁹	0/197	0/99	UC	UC	0 (-0.02 a 0.02)
Carlsen 2005 ²⁰	0/79	0/81	UC	UC	0 (-0.02 a 0.02)
de Blic 1996 ²¹	0/20	0/18	UC	UC	0 (-0.09 a 0.09)
FLTA2007 2005 ⁴⁰	0/179	2/83	0.09 (0.01 a 1.92)	0.04 (0.002 a 0.83)	-0.024 (-0.06 a 0.01)
FMS30059 2005 ⁴⁶	2/142	0/69	2.45 (0.12 a 50.29)	4.45 (0.23 a 85.99)	0.01 (-0.02 a 0.04)
Gelfand 2006 ²²	0/764	0/254	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
Katz 1998 ²³	1/172	0/93	1.63 (0.07 a 39.62)	4.67 (0.08 a 283.50)	0.01 (-0.01 a 0.03)
Kooi 2008 ²⁴	0/25	0/20	UC	UC	0 (-0.08 a 0.08)
LaForce 2000 ²⁵	0/164	0/78	UC	UC	0 (-0.02 a 0.02)
Levy 2006 ²⁶	0/160	0/81	UC	UC	0 (-0.02 a 0.02)
Mackenzie 1993 ²⁷	0/128	3/130	0.15 (0.01 a 2.78)	0.14 (0.01 a 1.31)	-0.02 (-0.05 a 0.01)
Martinez 2011 ²⁸	0/143	0/74	UC	UC	0 (-0.02 a 0.02)
NCT00163293 2012 ⁴¹	1/155	0/84	1.64 (0.07 a 39.69)	4.67 (0.07 a 283.50)	0.01 (-0.02 a 0.03)
NCT00392288 2012 ⁴²	0/174	0/172	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
NCT00569192 2013 ⁴³	1/249	0/111	1.34 (0.06 a 32.74)	4.25 (0.06 a 295.90)	0.004 (-0.01 a 0.02)
NCT00920959 2013 ⁴⁴	0/304	1/300	0.33 (0.01 a 8.04)	0.13 (0.003 a 6.73)	-0.003 (-0.01 a 0.01)
NCT01136382 2014 ⁴⁵	0/152	0/152	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
Nayak 2002 ²⁹	0/237	0/116	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
Peden 1998 ³⁰	1/351	0/86	0.74 (0.03 a 18.05)	3.48 (0.03 a 480.40)	0.003 (-0.01 a 0.02)
Pedersen 2010 ³¹	0/927	0/146	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
Qaqundah 2006 ³²	0/239	0/120	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
Schokker 2008 ³³	0/48	0/48	UC	UC	0 (-0.04 a 0.04)
Shapiro 2001 ³⁴	0/183	0/91	UC	UC	0 (-0.02 a 0.02)
Silverman 2006 ³⁸	38/1004	57/977	0.65 (0.43 a 0.97)	0.64 (0.43 a 0.96)	-0.02 (-0.04 a -0.00)
Skoner 2008 ³⁵	0/440	0/221	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
Skoner 2010 ³⁶	0/38	0/12	UC	UC	0 (-0.11 a 0.11)
Skoner 2011 ³⁷	0/142	0/45	UC	UC	0 (-0.03 a 0.03)
Wasserman 2006 ³⁹	0/219	0/113	UC	UC	0 (-0.01 a 0.01)
All trials combined	44/7465	63/4150	0.65 (0.44 a 0.94)	0.63 (0.43 a 0.93)	-0.001 (-0.003 a 0.002)

UC: unable- Impossível de calcular usando o RR e o OR de Peto devido à ausência de eventos em ambos os grupos.

Table 3. Risco de infecções respiratórias associado ao uso de corticoides inalatórios para o tratamento da asma em crianças: análises por subgrupos

Subgrupos	Pneumonia		Bronquite		Otite média		Sisusite	
	RR (95% CI)	Estudo (n)	RR (95% CI)	Estudo (n)	RR (95% CI)	Estudo (n)	RR (95% CI)	Estudo (n)
Tipo de CI	p*=0.71		p=0.94		p=0.80		p=0.61	
Beclometasona	-	0	1.56 (0.06 a 37.89)	1	-	0	1.96 (0.22 a 17.32)	1
Fluticasona	0.43 (0.11 a 1.71)	5	0.88 (0.74 a 1.04)	6	1.12 (0.76 a 1.64)	12	0.84 (0.65 a 1.08)	7
Budesonida	0.66 (0.44 a 0.97)	3	1.14 (0.45 a 2.90)	1	1.08 (0.86 a 1.34)	2	0.96 (0.56 a 1.65)	3
Mometasona	-	0	0.90 (0.27 a 3.02)	1	0.72 (0.11 a 4.76)	2	1.45 (0.66 a 3.18)	2
Ciclesonida	1.64 (0.07 a 39.69)	1	-	0	2.17 (0.47 a 9.98)	1	1.08 (0.68 a 1.72)	2
Tipo de dispositivo	p=0.52		p=0.92		p=0.21		p=0.69	
IP	2.02 (0.23 a 18.41)	2	0.86 (0.45 a 1.63)	4	1.57 (0.94 a 2.60)	7	0.97 (0.59 a 1.61)	6
IPO	0.62 (0.42 a 0.91)	6	0.89 (0.75 a 1.06)	5	0.92 (0.63 a 1.36)	9	0.86 (0.72 a 1.03)	8
Nebulizador	1.34 (0.06 a 32.74)	1	-	0	0.93 (0.61 a 1.43)	1	1.33 (0.44 a 4.03)	1
Duração do tratamento	p=0.75		p=0.85		p=0.54		p=0.32	
< 6 meses	0.54 (0.17 a 1.76)	7	0.84 (0.47 a 1.48)	5	1.00 (0.66 a 1.52)	12	0.79 (0.63 a 1.06)	4
≥ 6 meses	0.66 (0.44 a 0.98)	2	0.89 (0.75 a 1.06)	4	1.16 (0.93 a 1.44)	5	1.20 (0.89 a 1.61)	11
Idade dos pacientes	P=0.38		p=0.87		p=0.97		p=0.60	
< 4 anos	2.45 (0.12 a 50.29)	1	0.84 (0.43 a 1.61)	3	1.04 (0.78 a 1.39)	5	1.06 (0.57 a 1.97)	3
4-18 anos	0.63 (0.43 a 0.92)	8	0.89 (0.75 a 1.06)	6	1.05 (0.73 a 1.52)	12	0.89 (0.74 a 1.07)	12
Fonte dos dados	p=0.94		p=0.84		p=0.66		p=0.84	
Publicados	0.64 (0.43 a 0.95)	4	0.89 (0.74 a 1.08)	4	1.15 (0.78 a 1.69)	6	0.94 (0.76 a 1.16)	7
Não publicados	0.68 (0.17 a 2.78)	5	0.85 (0.57 a 1.26)	5	1.01 (0.68 a 1.50)	10	0.90 (0.62 a 1.29)	8

*p: Valor p para a comparação de subgrupos usando o teste qui-quadrado

Table3.continuação

Subgrupos	Faringite	
	RR (95% CI)	Estudo (n)
Tipo de CI	p=0.11	
Beclometasona	0.83 (0.43 a 1.59)	1
Fluticasona	1.42 (1.01 a 1.84)	10
Budesonida	0.93 (0.82 a 1.06)	4
Mometasona	0.92 (0.61 a 1.40)	3
Ciclesonida	0.83 (0.56 a 1.22)	5
Tipo de dispositivo	p=0.61	
IP	0.91 (0.67 a 1.22)	12
IPO	1.00 (0.89 a 1.12)	10
Nebulizador	1.86 (0.40 a 8.63)	1
Duração do tratamento	p=0.72	
< 6 meses	0.98 (0.76 a 1.27)	18
≥ 6 meses	1.04 (0.85 a 1.26)	5
Idade dos pacientes	p=0.25	
< 4 anos	1.68 (0.70 a 3.97)	5
4–18 anos	1.00 (0.85 a 1.15)	18
Fonte dos dados	p=0.51	
Publicados	0.94 (0.84 a 1.06)	11
Não publicados	1.07(0.74 a 1.51)	12

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos

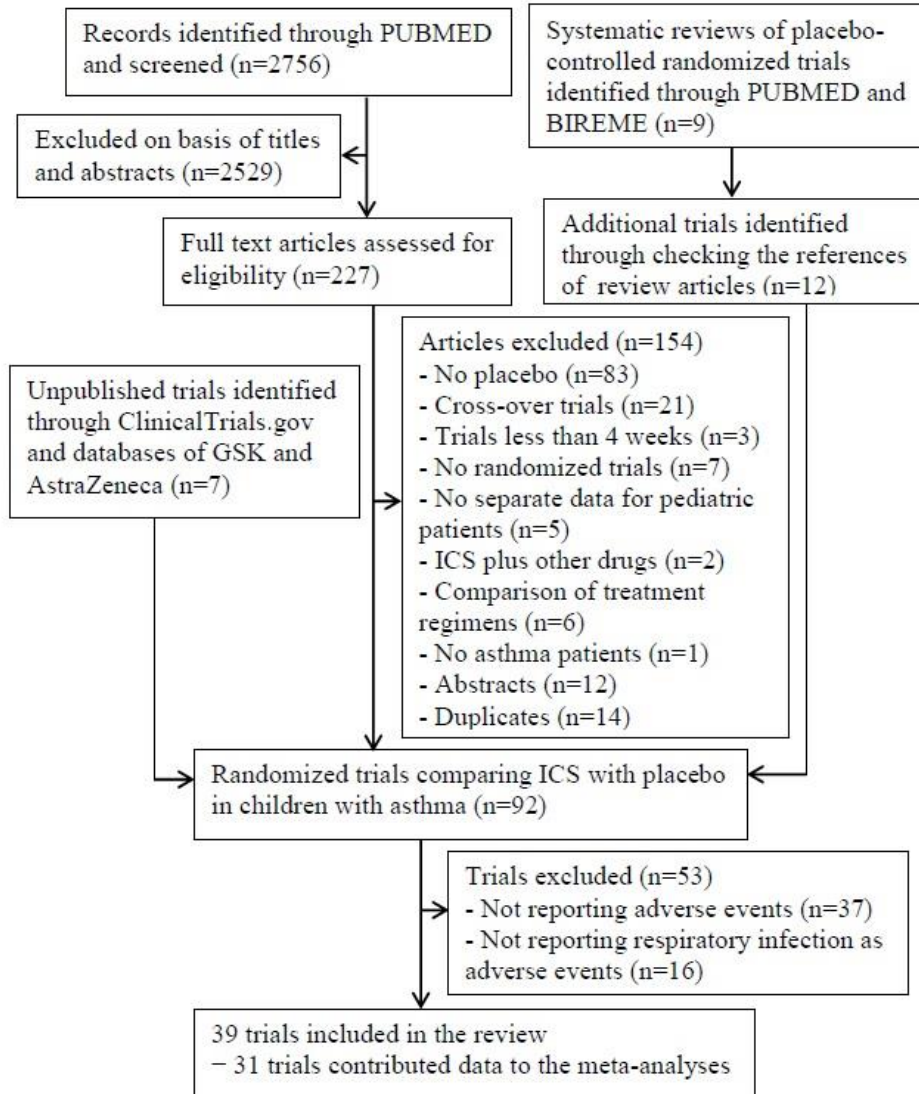


Figura 2. Use de CI e risco de outras infecções respiratórias em crianças com asma

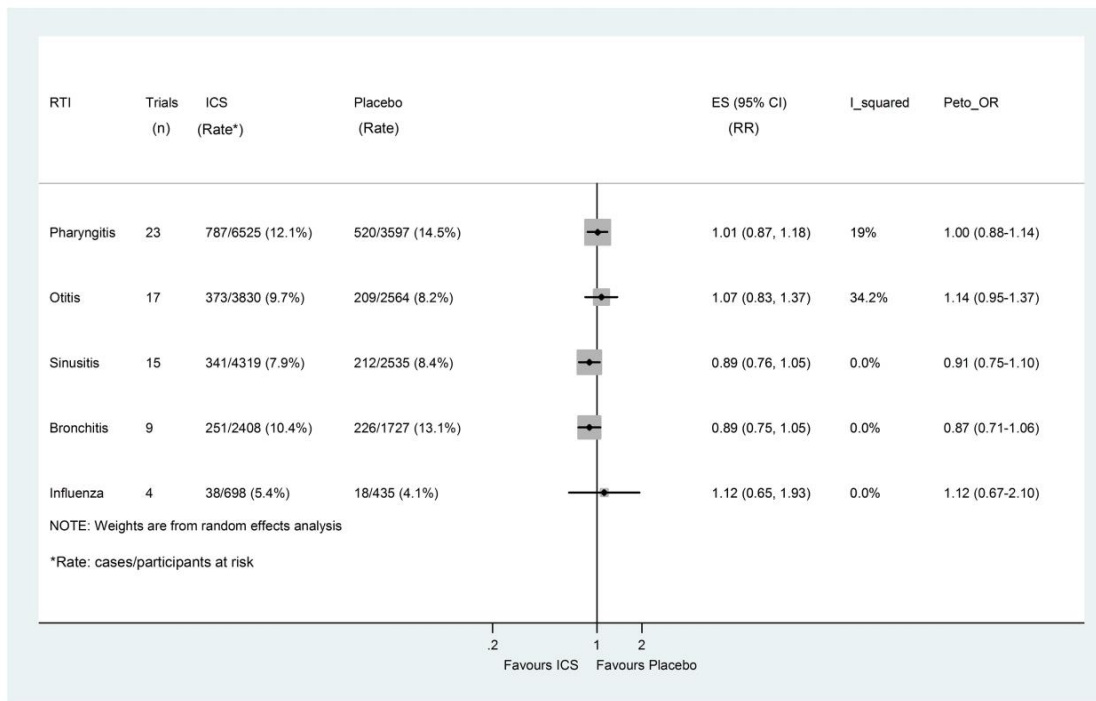


Figura 3. Uso de CI e risco de infecções respiratórias em crianças com asma: relação dose-resposta

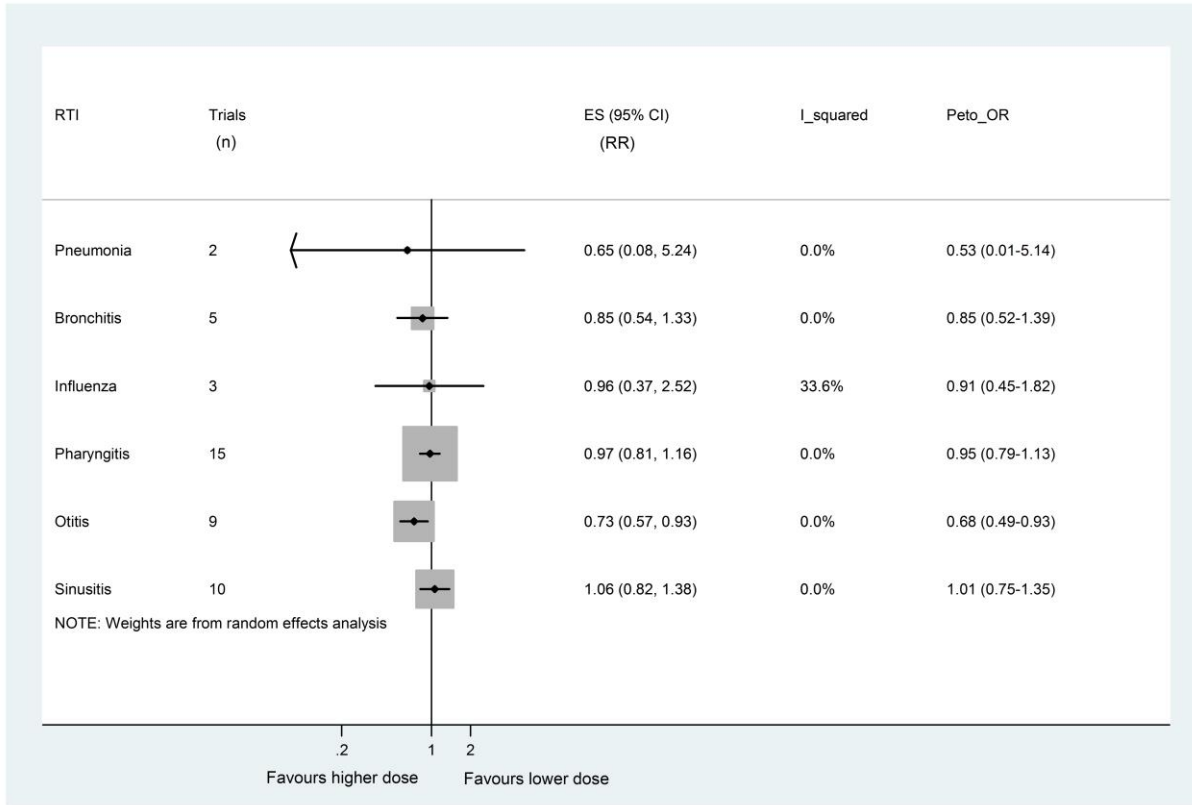


Tabela suplementar . Avaliação do risco de vieses dos estudos incluídos

Estudo	Viés de seleção (geração de sequência e ocultação de alocação)	Vieses de condução e medição (cegamento)	Viés de atribuição	Viés de relato seletivo dos desfechos
Allen 1998 ¹⁶	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Baker 1999 ⁴⁷	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	NA*	NA
Becker 2006 ¹⁷	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (quasi-ITT população)	Baixo
Berger 2005 ¹⁸	Não claro (block randomização, mas não detalhes sobre ocultação de alocação)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Berger 2006 ¹⁹	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Carlsen 2005 ²⁰	Não claro (randomização por computador, mas não detalhes sobre ocultação de alocação)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Connett 1993 ⁴⁸	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	NA	NA
de Blic 1996 ²¹	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Alto
FLTA2007 2005 ⁴⁰	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
FMS30059 2005 ⁴⁶	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Gelfand 2006 ²²	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Hofstra 2000 ⁴⁹	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	NA	NA
Jónasson 1998 ⁵⁰	Não claro (block randomização, mas não detalhes sobre ocultação de alocação)	Baixo (duplo-cego)	NA	NA
Katz 1998 ²³	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Kerwin 2008 ⁵¹	Não claro (randomização por computador, mas não detalhes sobre ocultação de alocação)	Baixo (duplo-cego)	NA	NA
Kooi 2008 ²⁴	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Alto
LaForce 2000 ²⁵	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Levy 2006 ²⁶	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Mackenzie 1993 ²⁷	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Martinez 2011 ²⁸	Baixo (randomização central)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Alto
Nayak 2002 ²⁹	Não claro (randomização por computador, mas não detalhes sobre ocultação de alocação)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
NCT00163293 2012 ⁴¹	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
NCT00392288 2012 ⁴²	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (quasi-ITT população)	Baixo
NCT00569192 2013 ⁴³	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (quasi-ITT população)	Baixo
NCT00920959 2013 ⁴⁴	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
NCT01136382 2014 ⁴⁵	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Peden 1998 ³⁰	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Pedersen 2010 ³¹	Não claro (randomização por computado)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Qaundah 2006 ³²	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Schokker 2008 ³³	Não claro (randomização por computador, mas não detalhes sobre ocultação de alocação)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Shapiro 1998a ⁵²	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	NA	NA
Shapiro 1998b ⁵³	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	NA	NA
Shapiro 2001 ³⁴	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Silverman 2006 ³⁸	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Simons 1997 ⁵⁴	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	NA	NA
Skoner 2008 ³⁵	Baixo (randomização central)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (quasi-ITT população)	Alto
Skoner 2010 ³⁶	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Skoner 2011 ³⁷	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo
Wasserman 2006 ³⁹	Não claro (Não detalhes relatadas)	Baixo (duplo-cego)	Baixo (ITT população)	Baixo

4.2 ARTIGO NA VERSÃO INGLÊS

(submetido para a revista JAMA Pediatrics)

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA JAMA

Manuscript Checklist

1. Review manuscript submission requirements in these instructions and in our online manuscript submission and review system.
2. Include a cover letter as an attachment.
3. Designate a corresponding author and provide a complete affiliation, postal/mail address, telephone and fax numbers, and email address.
4. Provide first (given) and last (family) names, email addresses, and institutional affiliations for any coauthors.
5. On the title page, include a word count for text only, exclusive of title, abstract, references, tables, and figure legends.
6. Provide an abstract that conforms to the required abstract format (see specific Categories of Articles).
7. Double space manuscript and leave right margins unjustified (ragged).
8. Check all references for accuracy and completeness. Put references in proper format in numerical order, making sure each is cited in sequence in the text.
9. Include a title for each table and figure and online only material (a brief, succinct phrase, preferably no longer than 10 to 15 words) and explanatory legend as needed.
10. For reports of original data, include statement from at least 1 named author, but no more than 2 named authors, that she or he “had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis” in the Acknowledgment section at the end of the manuscript.
11. For all reports containing original data, the names and affiliations of all authors (or other individuals) who conducted and are responsible for the data analysis must be

indicated in the Acknowledgment section of the manuscript. If the individual who conducted the analysis is not named as an author, a detailed explanation of his/her contributions and reasons for his/her involvement with the data analysis should be included.

12. Inform all coauthors that the *JAMA* editorial office will send an email to each author with a link to the electronic Authorship Form to be completed after the manuscript is submitted.

13. Inform all coauthors that each will need to complete the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. *JAMA* will request this disclosure form after the manuscript is submitted.

14. Include all authors' potential conflicts of interest, including relevant financial interests, activities, relationships, and affiliations in the Acknowledgment section of the manuscript. The corresponding author is responsible for ensuring that the disclosure information in the Acknowledgment section of the manuscript is consistent with that reported in each author's ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

15. Include all sources of financial and material support and assistance along with detailed information on the roles of each sponsor/funder in each of the following: "design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript" in the Acknowledgment section of the manuscript.

16. In the Acknowledgment section of the manuscript, include the names, academic degrees, affiliations, and specific contributions of all persons who have contributed to the work reported in the manuscript (eg, data collection, analysis, writing or editing assistance, review of manuscript) but who do not fulfill authorship criteria, and also indicate whether any compensation was received for such contributions. Written

permission must be obtained from all persons named in the Acknowledgment section and the corresponding author must confirm that such written permission has been obtained (see also the Acknowledgment statement in the Authorship Form that must be completed by the corresponding author).

17. Include a copy of written permission from each individual identified as a source for personal communication or unpublished data.

18. If appropriate, include information on institutional review board/ethics committee approval or waiver and informed consent.

19. The reproduction of material (including tables and figures) that was previously published is discouraged. Original material should be provided, except under extraordinary circumstances.

20. Include Patient Permission forms for identifiable patient descriptions, photographs, video, and pedigrees.

21. Review more detailed instructions for specific Categories of Articles.

TITLE PAGE

Title of the article: Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia and other respiratory infections in children with asthma: a meta-analysis of randomized trials

Word count: Abstract: 349 Text only: 3478

Authors:

Cristine Cazeiro, BSN, Postgraduate Program in Public Health, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande, Rio Grande, Brazil

Cristina Silva, MD, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande, Rio Grande, Brazil

Susana Mayer, MD, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande, Rio Grande, Brazil

Vanessa Mariany, MD, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande, Rio Grande, Brazil

Claire Wainwright, MD, Department of Respiratory and Sleep Medicine, Lady Cilento Children's Hospital; School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia.

Linjie Zhang, MD, PhD, Postgraduate Program in Public Health, Postgraduate Program in Health Science, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande, Rio Grande, Brazil

Corresponding author:

Linjie Zhang, Associate Professor

Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande

Rua Visconde de Paranagua 102, Centro, Rio Grande-RS, Brazil

Telephone/fax: +55 5333030226 e-mail: lzhang@furg.br

ABSTRACT

IMPORTANCE—Recent studies have shown an increased risk of pneumonia related to use of inhaled corticosteroids (ICS) in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease, but it remains unclear if such risk may also occur in other patient populations, particularly children with asthma.

OBJECTIVE: To assess the association between ICS use and risk of pneumonia and other respiratory infections in children with persistent asthma.

EVIDENCE REVIEW: We searched PUBMED from inception until May 2015 to identify randomized trials which compared ICS with placebo for at least four weeks in children with asthma. References of retrieved articles were screened for additional trials. We also searched ClinicalTrials.gov and databases of pharmaceutical manufacturers to identify unpublished trials. Four review authors independently selected trials and assessed risk of bias of each study.

FINDINGS: We included 39 trials involving 13,595 children with persistent asthma, of which 31 trials with 11,615 participants (7465 ICS-treated, 4150 placebo) contributed data to the meta-analyses. Nine trials involving 4617 patients reported at least one event of pneumonia. The meta-analysis of nine trials showed that ICS significantly reduced the risk of pneumonia compared to placebo (risk ratio (RR) 0.65, 95% CI 0.44 to 0.94).

The results were no longer statistically significant when excluding one trial which contributed 89% of the weight to the meta-analysis in the sensitivity analysis. Using risk difference (RD) as effect measure, the meta-analysis including all 31 trials showed no significant difference in the risk of pneumonia between ICS and placebo groups (RD -0.1%, 95% CI -0.3% to 0.2%). No significant association was found between ICS and risk of pharyngitis (23 trials, RR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.18), otitis media (17 trials, RR 1.07, 95% CI 0.83 to 1.37) and sinusitis (15 trials, RR 0.89, 95% CI 0.76 to 1.05).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Moderate evidence provided by this systematic review and meta-analysis suggests no significant association between regular use of ICS and the risk of pneumonia and other respiratory infections in children with persistent asthma. These data add to the already considerable body of evidence suggesting a good safety profile of ICS in children with asthma.

INTRODUCTION

Inhaled corticosteroids (ICS) are widely used in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).^{1,2} Six ICS are currently available worldwide:³ beclomethasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone and mometasone. They are generally considered safe and well tolerated in both adults and children.^{4,5}

However, recent studies have raised concerns about increased risk of pneumonia related to regular use of ICS in adult patients with COPD.⁶⁻⁸ There have been few studies assessing the association between ICS and risk of pneumonia in patients with asthma.

A retrospective analysis of individual patient data from 26 AstraZeneca sponsored randomized trials found a reduced risk of pneumonia in patients (4–78 yr) with asthma treated with budesonide.⁹ A recent meta-analysis of ten randomized trials with a total of 19,098 patients with asthma also showed a protective effect of ICS against pneumonia.¹⁰

However, caution should be taken in interpreting the results of this review. Firstly, the authors used “pneumonia” or “pneumonitis” as one of the search terms. Such search strategy might exclude a considerable number of relevant studies given that pneumonia is not a well-established adverse event of ICS and is less likely to be used as keyword or subject heading in clinical trials. Secondly, different comparators were used by the included trials.

Thirdly, the authors limited their literature search to adults, but the largest trial which contributed 83.1% of the weight included patients aged 5 to 66 years old. No separate data were available for pediatric patients.

Up until now, no study has assessed the possible link between use of ICS and the risk of other respiratory infections in patients with asthma. Thus, we conducted this systematic review and meta-analysis of randomized trials to assess the association between regular use of ICS and risk of pneumonia, as well as other respiratory infections, in children with asthma. We also investigated the potential effect modifiers, such as ICS molecules, daily doses, delivery devices, duration of treatment and patient's age.

METHODS

We followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement¹¹ for writing this systematic review. The review protocol was registered on PROSPERO (CRD42015020656).¹² There are two differences between the previously registered protocol and this review: "triamcinolone" was added in addition as a search term and five post hoc subgroup analyses and two post hoc sensitivity analyses were also added.

Search strategy

We searched PUBMED from inception until May 2015 to identify clinical trials. The search strategy was as follows: asthma AND ("inhaled corticosteroid" OR "inhaled steroid" OR beclomethasone OR budesonide OR ciclesonide OR flunisolide OR fluticasone OR mometasone OR triamcinolone).

There was no restriction on language of publication. We also identified systematic reviews of randomized trials which compared ICS with placebo, by searching PUBMED and the Virtual Health Library of the *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information* (BIREME) which contains

MEDLINE, CENTRAL, LILACS, SciELO, the Cochrane Library, and more than 20 other databases.¹³

Reference lists of primary studies and systematic reviews were screened for additional relevant trials. We also conducted searches on the ClinicalTrials.gov and the databases of two main pharmaceutical manufacturers of ICS (GSK and AstraZeneca) to identify unpublished trials and to obtain unpublished safety data of the trials.

Study selection

To be included in this review, studies had to meet all of the following criteria: 1) Study design: randomized controlled trials; 2) Participants: children up to 18 years old with diagnosis of asthma; 3) Interventions and comparisons: daily use of ICS, delivered by any type of inhalation device for at least four weeks, compared to placebo delivered by the same type of device; 4) Outcome measures: at least one of respiratory infections reported as adverse event. For this review, we defined “clinically diagnosed pneumonia, with or without radiological confirmation” as the primary outcome. The secondary outcomes included other respiratory infections, such as pharyngitis, otitis media, sinusitis, bronchitis, bronchiolitis and influenza.

We excluded cross-over trials, trials which compared ICS to other interventions without placebo, trials which used ICS plus other drugs and trials which included children but there were no separate data available for pediatric patients.

Four review authors (CC, SC, MS, MV), divided into two groups, independently assessed the titles and abstracts of all citations identified by the searches. We obtained the full articles when they appeared to meet the inclusion criteria or there were insufficient data in the title and abstract to make a clear decision for their inclusion. The definitive inclusion of trials was made after reviewing the full-text articles. Any

disagreements about study selection were resolved by discussion and, where necessary, a senior reviewer (ZL) was consulted.

Data extraction and management

Data from the included trials were extracted independently by four review authors (CC, SC, MS, MV), and cross-checked. A standardized data extraction form was used to extract the following data: 1) Study characteristics: year of publication, country and setting of study; 2) Methods: study design, methods of random sequence generation, allocation concealment and blinding, description of withdrawal, and adherence to treatment; 3) Participants: sample size, age, sex, and inclusion and exclusion criteria; 4) Interventions: corticosteroid molecule, daily dose, interval of administration, duration of treatment, drug delivery device and co-interventions; 5) Outcomes: we extracted the number of participants affected and the total number of participants in each treatment arm.

For trials that examined multiple doses of ICS, we combined the active treatment groups. Intention-to-treat datasets were used whenever available. Given that it is likely that outcomes for which no events occur in either arm may not be mentioned in reports of many randomized trials, we considered no events of pneumonia in both arms if the trial had reported at least one respiratory infection event but not explicitly reporting pneumonia.

Assessment of risk of bias in included studies

Four reviewers (CC,SC,MS,MV) independently assessed the risk of bias in included trials by examining the six key domains according to the recommendations of the Cochrane Collaboration:¹⁴¹ 1) Allocation sequence generation, 2) Concealment of allocation, 3) Blinding of participants and investigators, 4) Incomplete outcome data, 5) Selective outcome reporting, and 6) Other sources of bias.

We graded each potential source of bias as yes, no or unclear, relating to whether the potential for bias was low, high or unknown. Any disagreements about assessment of risk of bias were resolved by discussion and, where necessary, a senior reviewer (ZL) was consulted.

Data synthesis and statistical analysis

We performed meta-analyses for quantitative data synthesis. The risk ratios (RR) and 95% CI were used to estimate the risk of adverse events associated with ICS. We used the random-effects model for pooling RRs and 95% CIs, assuming that the patients and interventions in clinical trials would have differed in ways that could have impacted on the results, and therefore the trials would not share a common effect size.¹⁴

For trials with no events in one arm, 0.5 was added to each of the four cell counts of two-by-two tables. Trials with no events in both arms were not included in the pooled analysis. Given that many outcomes are rare events, we also undertook meta-analyses using Peto's odds ratios (OR) as effect size measure.

For the primary outcome "pneumonia", we also used risk difference (RD) as effect size measure because risk difference method appears to have advantage over relative statistics (RR, OR) in that the RD is defined as zero when no events occur in either arm.¹⁴ Such trials are therefore included in the pooled analysis. We assessed heterogeneity in results between trials using the Cochrane Q test (P<0.1 considered significant) and the I² statistic.¹⁵

We conducted post hoc subgroup analyses based on type of ICS, type of delivery device (metered-dose inhaler, dry powder inhaler, nebulizer), duration of ICS therapy (\geq 6 months, < 6 months), patient's age (< 4 yr, 4–18 yr) and data source (published data, unpublished data). The chi-squared test was used for subgroup comparison.

To assess dose-response effects of ICS, we conducted a meta-analysis including only trials which compared directly two or more daily doses. We conducted two post hoc sensitivity analyses, excluding the trials in which adverse events were not collected by systematic assessment and the trials which contributed more than 50% of the weight to the meta-analysis. All meta-analyses were performed using Stata version 11.0 (Stata-Corp, College Station, TX, USA).

RESULTS

Literature search and study selection

The search strategy identified 2756 unique records from PUBMED. After screening the titles and abstracts, we retrieved 227 potentially relevant full text articles for further evaluation. One hundred and fifty-four articles were excluded for reasons shown in Figure 1.

We identified seven unpublished trials from ClinicalTrials.gov website. Twelve additional trials were found by checking the reference lists of nine systematic review articles. Thus, a total of 92 randomized trials comparing ICS with placebo in children with asthma were selected. Thirty-seven trials did not report safety data and 16 trials did not report respiratory infections as adverse events.

Thirty-nine trials¹⁶⁻⁵⁴ involving 13,595 (8945 ICS-treated, 4650 placebo) children with persistent asthma were therefore included in the review. Thirty-one trials¹⁶⁻⁴⁶ involving 11,615 participants (7465 ICS-treated, 4150 placebo) contributed data to the meta-analyses.

Study characteristics and risk of bias

Table 1 summarizes the characteristics of the 39 included trials. Thirty-two were published trials,^{16-39,47-54} but unpublished safety data were obtained through

ClinicalTrials.gov website in seven trials.^{16,20,23,26,27,30,39} Seven were unpublished trials identified through ClinicalTrials.gov.⁴⁰⁻⁴⁶ All 39 studies were randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Thirty-five^{16-20,22-35,37-46} were multicentre trials.

Only six trials^{16-18,35-37} were designed to assess the safety of ICS, while the remaining 33 trials aimed mainly to assess the efficacy of ICS. Adverse events were collected by systematic assessment in 29 trials.^{16,18,20,22-25,29-39,41-43,45-47,50-54} All but four trials^{24,28,48,50} were industry funded.

Five ICS molecules (beclomethasone, budesonide, ciclesonide, fluticasone and mometasone) given at low or medium daily doses were used. Duration of intervention varied from four weeks to three years.

All 39 trials were stated as randomized; however, only nine published trials^{18,20,28,29,31,33,35,50,51} described the methods for random sequence generation and two^{28,35} described the methods for allocation concealment (eTable 1).

The risk of performance and detection bias was low in all 39 trials because matching placebos were used for blinding. The risk of attrition bias was also low as intention-to-treat (ITT) or quasi-ITT population was used for calculating rate of adverse events in all 31 trials which contributed data to the meta-analyses.

Given that respiratory infections are not well-established adverse events of ICS, under-reporting of some respiratory infection outcomes might occur. We rated the risk of outcome reporting bias as high in the three trials^{21,28,35} because only one type of respiratory infection was reported.

Use of inhaled corticosteroids and risk of pneumonia

Nine trials^{23,27,30,38,40,41,43,44,46} involving a total of 4617 participants (2684 ICS-treated, 1933 placebo) reported at least one event of pneumonia. The meta-analysis of nine trials showed that ICS significantly reduced the risk of pneumonia compared to

placebo (RR 0.65, 95% CI 0.44 to 0.94, $p=0.02$, $I^2=0\%$; Peto's OR 0.63, 95% CI 0.43 to 0.93, $p=0.02$, $I^2=22.1\%$) (Table 2). Post hoc subgroup analyses did not show significant effects of ICS molecules, delivery devices, treatment duration, patient's age and data source on the size of risk of pneumonia related to ICS (eTable 2).

The post hoc sensitivity analysis excluding one trial³⁸ which contributed more than 50% of the weight showed no significant association between ICS use and risk of pneumonia (RR 0.62, 95% CI 0.21 to 1.86, $p=0.39$, $I^2=0\%$; Peto's OR 0.57, 95% CI 0.17 to 1.89, $p=0.36$, $I^2=31.6\%$). In another post hoc sensitivity analysis, excluding three trials^{27,40,44} in which adverse events were not collected by systematic assessment did not significantly change the results.

Using risk difference as effect estimate, we conducted the meta-analysis including all 31 trials which reported at least one respiratory infection event. Twenty three trials^{16-22,24-26,28,29,31-37,39,42,45,46} did not explicitly reported pneumonia as adverse events and we considered no events of pneumonia in both treatment arms.

Thus, 44 patients in the ICS group (44/7465, 0.58%) and 63 patients in the placebo group (63/4150, 1.51%) had pneumonia as adverse events. The summary RD between the ICS and placebo groups was -0.1% (95% CI -0.3% to 0.2%, $p=0.72$, $I^2=0\%$) (Table 2). The post hoc sensitivity analysis excluding eight trials^{17,19,21,26-28,40,44} in which adverse events were not collected by systematic assessment yielded the similar results.

Use of inhaled corticosteroids and risk of other respiratory infections

Figure 2 shows the results of meta-analyses of secondary outcomes – other respiratory infections. No significant association was found between use of ICS and risk of pharyngitis (23 trials, ^{16,18-20,22,23,26,27,29,31,33,34-42,44,45,46}RR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.18, $I^2=19\%$), otitis media (17 trials, ^{16,18-20,23,26,27,30,32,33,37-41,44,46} RR 1.07, 95% CI 0.83 to

1.37, $I^2=34.2\%$), sinusitis (15 trials,^{16,18,22,25,26,29,30,34,37-41,44,46} RR 0.89, 95% CI 0.76 to 1.05, $I^2=0\%$), bronchitis (9 trials,^{16,23,27,28,32,37-39,46} RR 0.89, 95% CI 0.75 to 1.05, $I^2=0\%$) and influenza (4 trials,^{16,23,41,45} RR 1.12, 95% CI 0.65 to 1.93, $I^2=0\%$).

Post hoc subgroup analyses did not show significant effects of ICS molecules, delivery devices, treatment duration, patient's age and data source on the treatment effect size of ICS (eTable 2).

Use of inhaled corticosteroids and risk of respiratory infections: dose-response relationship

Seventeen trials^{16,18,19,22,23,29-31,34-37,39,41-43,46} in which two or more daily doses of ICS were compared had contributed data to the meta-analyses. Five trials^{16,23,30,39,46} used fluticasone (100 vs 200 µg/day), three trials^{18,34,43} used budesonide (200–500 vs 400–1000 µg/day), one trial²⁹ used beclomethasone (100 vs 200 µg/day), three trials^{19,36,37} used mometasone (100 vs 200 µg/day) and five trials^{22,31,35,41,42} used ciclesonide (50–100 vs 100–200 µg/day).

Three trials compared three daily doses, of which two trials^{22,31} used ciclesonide (50, 100 and 200 µg/day) and one trial³⁶ used mometasone (200, 400 and 800 µg/day). In these three trials, we combined two higher doses into a single group. The meta-analyses did not show a significant dose-response relationship between ICS and risk of respiratory infections (eFigure 1).

DISCUSSION

This systematic review and meta-analysis of randomized trials shows that there is no significant association between regular use of ICS and the risk of pneumonia and other respiratory infections in children with asthma. ICS molecules, daily doses,

delivery devices, treatment duration and patient's age appear to have no significant impact on the size of risk of respiratory infections related to ICS use.

In this review, we used two datasets and three different effect size measures (RR, Peto's OR and RD) to estimate the risk of pneumonia due to ICS use. The first dataset includes only nine trials which reported at least one event of pneumonia. The meta-analysis of nine trials using RR as effect measure shows that ICS use could result in a 35% reduction in the risk of pneumonia when compared to placebo.

The meta-analysis using Peto's OR as effect measure yields a similar result. These results are consistent with those found in a meta-analysis¹⁰ of ten trials in which the majority of participants were adults with asthma. However, caution should be taken when interpreting these results.

Firstly, meta-analysis may overestimate the incidence of pneumonia when excluding the trials in which no events of pneumonia were reported in either arm. Secondly, one trial³⁸ contributed 89% of the weight to the meta-analysis and the results were no longer statistically significant when this trial was excluded in the sensitivity analysis.

Thirdly, asthma exacerbations could be misclassified as pneumonia given similar clinical features of the two disorders. It is well known that ICS are more effective than placebo in reducing the risk of asthma exacerbations,^{1,4} and this may partly explain the inverse association between ICS use and risk of pneumonia in asthma patients found by this and previous studies.

The second dataset consists of all 31 trials which reported at least one respiratory infection event, even if pneumonia was not explicitly mentioned. Using RD as effect measure, the meta-analysis of 31 trials shows no significant association between ICS use

and risk of pneumonia in children with asthma. In this database, we considered no events in both arms if pneumonia had not been explicitly reported.

The rationale for this strategy is that no events of pneumonia in either treatment arm were likely not to be mentioned in the trial reports because the majority of trials were designed to assess the efficacy of ICS and pneumonia was rarely to be considered as a priori safety endpoint.

On the other hand, if the trial reported at least one respiratory infection event, it is unlikely that pneumonia, a more severe respiratory infection, could be ignored. Taking all together, we believe that the meta-analysis based on second dataset may provide more accurate estimates, suggesting no significant association between ICS use and risk of pneumonia in children with asthma.

We recognize that the method used for dealing with possibly no events in both arms is not yet validated, but no other better method is currently available. ICS may affect local immunity and microbial community in the respiratory tract.⁵⁵

One cross-sectional study demonstrates that children regularly taking ICS are almost four times more likely to have oropharyngeal colonization by *S. pneumoniae* than those not taking ICS when adjusted for potential confounders.⁵⁶ An increased microbial burden in the oropharyngeal area could plausibly lead to a higher risk of respiratory infections, especially infections of neighborhood sites like pharyngitis, otitis media and sinusitis.

However, this systematic review does not find a significantly increased risk of such infections in children with asthma taking ICS. Moreover, no significant association was found between ICS use and other lower respiratory tract infections such as bronchitis and influenza.

We also explored other potential effect modifiers through subgroup analyses, and we did not find significant impact of ICS molecules, delivery devices, treatment duration and patient's age on the effect size of ICS.

The meta-analysis of 17 trials which compared different doses of ICS does not show a dose-response relationship between ICS and risk of respiratory infections in children with asthma. However, only low- to medium- doses of ICS were used in the trials.

Most of the included trials did not describe the methods for random sequence generation and allocation concealment. This may raise a concern about the potential selection bias. However, this potential bias may have no significant impact on the trial results given that the baseline characteristics were similar between treatment groups in all included trials.

Under-reporting of adverse events of treatment is common in clinical trials. This inherent methodological shortcoming of primary trials is the main limitation of all systematic review of safety data. It may underestimate the rate of adverse events, however, the risk estimation could not be substantially affected because under-reporting may occur equally in both treatment arms.

To minimize outcome reporting bias, we obtained additional data for seven published trials through ClinicalTrials.gov website. Despite that adverse events were collected by systematic assessment in most of the 31 trials which contributed data to the meta-analysis, none of the trials explicitly reported the criteria used for diagnosis of respiratory infections.

A lack of information on diagnosis may raise concerns with the potential bias in outcome measurement, however, such bias may occur equally in both treatment groups

and may have no significant impact on risk estimation. Publication bias is always a concern in meta-analysis and there is no standard method for detecting it.⁵⁷

To minimize the potential publication bias, we have attempted to identify the maximum number as possible of published and unpublished trials through the following strategies: building an effective search strategy using only two types of search terms (asthma and inhaled corticosteroids); checking the references of retrieved articles including systematic reviews to identify additional relevant trials; searching ClinicalTrials.gov and the databases of GSK and AstraZeneca to identify unpublished trials.

Moreover, the subgroup analysis based on data source did not find significant difference in the results between published and unpublished data, suggesting that the potential publication bias might not substantially affect the results of the review. Given that this review did not include *trials which used higher doses of ICS or ICS plus other drugs, caution should be taken when extrapolating the findings of this review to these patients.*

The quality of evidence provided by this systematic review could be graded as “high” due to consistent results (low heterogeneity) across trials, precise pooled effect estimates (narrow confidence intervals) for most outcomes and directness of evidence (head-to-head comparisons).⁵⁸

A lack of dose-response relationship may also strengthen the evidence that there is no significant association between ICS use and respiratory infections in children with asthma. However, we downgraded the quality of evidence of this review to “moderate” due to above-mentioned study limitations and possible publication bias.

Further prospective studies assessing the safety of ICS in children with asthma should include pneumonia and other respiratory infections as a priori outcomes, and clearly defined diagnostic criteria should be used.

In conclusion, this systematic review and meta-analysis shows no significant association between regular use of ICS and the risk of pneumonia and other respiratory infections in children with asthma. These data add to the already considerable body of evidence suggesting a good safety profile of ICS in children with asthma.

ACKNOWLEDGMENTS

Dr. Zhang had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. He is currently a research fellow of *National Council of Technological and Scientific Development (CNPq)*–Brazil.

Dr. Wainwright reported receiving research grants from GlaxoSmithKline and Novo Nordisk Pharmaceuticals; receiving income on a per patient basis derived from Pharmaceutical Studies –Vertex Pharmaceuticals Inc., Boehringer-Ingelheim & Ablynx NV; receiving payments for travel expenses and/or honorarium from Vertex Pharmaceuticals and Novartis Pharmaceuticals; serving as a consultant for Vertex Pharmaceuticals Inc., Gilead Sciences, Inc. and Medscape.

There was no external funding for this project.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2015). Available at: <http://www.ginasthma.org>[accessed on November 10, 2015].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015). Available at: http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Pocket_2015.pdf[accessed on November 10, 2015].
3. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 17;7:CD009471. doi: 10.1002/14651858.CD009471.pub2. [PubMed: 25030198]
4. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am J RespirCrit Care Med.*1998; 157(3 Pt2): S1–S53.[PubMed: 9520807]
5. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children.*PediatrPulmonol.* 2002; 33(3):208–220.[PubMed: 11836801]

6. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 10;3:CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.[PubMed: 24615270]
7. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009; 169(3):219–229.[PubMed: 19204211]
8. Drummond MB, Dasenbrock EC, Pitz MW et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300(20):2407–2416.[PubMed: 19033591]
9. O’Byrne PM, Pedersen S, Carlsson L et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(5):589–595. [PubMed: 20889908]
10. Bansal V, Mangi MA, Johnson MM, Festic E. Inhaled corticosteroids and incident pneumonia in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *Acta Med Acad.* 2015; 44(2):135–158. [PubMed:26702909]
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.[PubMed: 19622552]

12. Zhang L, Cazeiro C, Silva C, Mayer S, Mariany V. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in children with asthma. PROSPERO 2015:CRD42015020656. Available at:http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015020656.
13. Virtual Health Library of the *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information* (BIREME). Available at: <http://bvsalud.org>[accessed on May 25, 2015].
14. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: www.cochrane-handbook.org [accessed on May 10, 2015].
15. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*. 2003;327(7414):557–560. [PubMed: 12958120]
16. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr*. 1998; 132(3 Pt 1):472–477.[PubMed:9544904]
17. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, et al, and Pediatric Montelukast Linear Growth Study Group. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(6):800–807.[PubMed: 16802767]

18. Berger WE, Qaqundah PY, Blake K, et al. Safety of budesonide inhalation suspension in infants aged six to twelve months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze. *J Pediatr.* 2005; 146(1):91–95.[PubMed:15644830]
19. Berger WE, Milgrom H, Chervinsky P, et al. Effects of treatment with mometasonefuroate dry powder inhaler in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(5):672–680.[PubMed:17165278]
20. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med.* 2005; 99(11):1393–1402.[PubMed: 15916891]
21. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy ClinImmunol.* 1996; 98(1):14–20. [PubMed:8765813]
22. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr.* 2006; 148(3):377–383.[PubMed: 16615971]
23. Katz Y, Lebas FX, Medley HV, Robson R. Fluticasone propionate 50 micrograms BID versus 100 micrograms BID in the treatment of children with persistent asthma. Fluticasone Propionate Study Group. *ClinTher.* 1998; 20(3):424–437.[PubMed: 9663359]

24. Kooi EM, Schokker S, MarikeBoezen H, et al. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial. *PulmPharmacolTher.* 2008; 21(5):798–804.[PubMed: 18647656]
25. LaForce CF, Pearlman DS, Ruff ME, et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85(5):407–415. [PubMed: 11101186]
26. Levy AL, Given JT, Weinstein SF, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in four-to eleven-year-old children with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2006; 19(2):106–117.
27. MacKenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, Taylor M, Havnen J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr.* 1993; 152(10):856–860.[PubMed:8223792]
28. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9766):650–657.[PubMed:21324520]
29. Nayak A, Lanier R, Weinstein S, Stampone P, Welch M. Efficacy and safety of beclomethasonedipropionateextrafine aerosol in childhood asthma: a 12-week,

randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Chest*. 2002; 122(6):1956–1965.[PubMed:12475833]

30. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102(1):32–38.[PubMed:9679845]

31. Pedersen S, Potter P, Dachev S, et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the Rainbow study. *Respir Med*. 2010; 104(11):1618–1628.[PubMed:20619624]

32. Qaqundah PY, Sugerman RW, Ceruti E, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in pre-school-age children with asthma: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Pediatr*. 2006; 149(5):663–670. [PubMed:17095339]

33. Schokker S, Kooi EM, de Vries TW, et al. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1):88–97.[PubMed:17350868]

34. Shapiro G, Mendelson L, Pearlman D. Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86(6):633–640.[PubMed:11428735]

35. Skoner D, Maspero J, Banerji D, Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008; 121(1):e1–e14.[PubMed:18070931]
36. Skoner D, Gentile D, Angelini B. Effect of therapeutic doses of mometasonefuroate on cortisol levels in children with mild asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31(1):10–19.[PubMed:20167141]
37. Skoner D, Meltzer E, Milgrom H, Strizak P, Teper A, Staudinger H. Effects of inhaled mometasonefuroate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial in Children 4–9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma*. 2011; 48(8):848–859.[PubMed:21854342]
38. Silverman M, Scheffer A, Diaz P, Lindberg B. Safety and tolerability of inhaled budesonide in children in the Steroid Treatment as Regular Therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17(Suppl 17):14–20.[PubMed:16573704]
39. Wasserman R, Baker J, Kim K, et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(6): 808–818.[PubMed:16802768]
40. FLTA2007 trial 2005. Available at:<https://gsk.sylogent.com/files/1327.pdf>[accessed on January 10, 2015].

41. NCT00163293 trial 2012. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00163293>[accessed on January 10, 2015].
42. NCT00392288 trial 2012. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00392288>[accessed on January 10, 2015].
43. NCT00569192 trial 2013. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00569192>[accessed on January 10, 2015].
44. NCT00920959 trial 2013. Available at:
<https://gsk.sylogent.com/files/23658.pdf>[accessed on January 10, 2015].
45. NCT01136382 trial 2014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01136382>[accessed on January 10, 2015].
46. FMS30059 trial 2005. Available at: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-fms30059-clinical-study-report-redact.pdf>[accessed on January 10, 2015].
47. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz–Rivera M, Walton–Bowen K. A multiple–dosing, placebo–controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics*. 1999; 103(2):414–421.[PubMed:9925834]
48. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1–3 years. *Arch Dis Child*. 1993; 69(3):351–355.[PubMed:8215545]

49. Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman EJ, et al. Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *PediatrPulmonol.* 2000; 29(6):415-423.[PubMed:10821721]
50. Jónasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *EurRespir J.* 1998; 12(5):1099-1104.[PubMed:9864004]
51. Kerwin EM, Pearlman DS, de Gruia T, et al. Evaluation of Efficacy and safety of budesonide delivered via two dry powder inhalers. *Curr Med Res Opin.*2008; 24(5): 1497-1510.[PubMed:18419878]
52. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith J. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (PulmicortRespules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy ClinImmunol.* 1998; 102(5):789-796.[PubMed:9819296]
53. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr.* 1998; 132(6):976-982.[PubMed:9627589]
54. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with Asthma. The Canadian Beclomethasone Dipropionate Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337(23):1659-1665.[PubMed:9385125]

55. Fukushima C, Matsuse H, Saeki S et al. Salivary IgA and oral Candidiasis in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroid. *J Asthma*.2005; 42(7):601–604.[PubMed:16169797]
- 56.Zhang L, Prietsch SO, Mendes AP, et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumonia* in children with asthma. *Respirology*. 2013; 18(2):272–277.[PubMed:23039314]
- 57.Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(6):676–680.[PubMed:16467236]
58. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimate for a single outcome and for all outcomes. *J ClinEpidemiol*. 2013;66(2):151–157.[PubMed:22542023]

Table 1. Characteristics of included trials

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
Allen 1998, ¹⁶ USA, GSK	Patients aged 4–11 yr with persistent asthma (ATS criteria)	52-week, multicentre, RDBPCT (FLD-220 trial)	Fluticasone 100, 200 µg/d, DPI (n=219) Placebo, DPI (n=106)	Growth velocity, height	Yes	Yes
Baker 1999, ⁴⁷ USA, AstraZeneca	Patients aged 6 months–11 yr with moderate persistent asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Budesonide 0.25, 0.5, 1.0 mg/d, nebulizer (n=386) Placebo, nebulizer (n=95)	Symptom score	No	Yes
Becker 2006, ¹⁷ USA, Canada, Hong Kong, South Africa, 7 countries in Latin America, Merck	Boys (6.4–9.4 yr) and girls (6.4–8.4 yr) at Tanner stage I with mild persistent asthma (GINA criteria)	56-week, multicentre, RDBPCT	Beclomethasone 400 µg/d, MDI (n=119) Placebo, MDI (n=121)	Growth velocity, height	Yes	Unclear
Berger 2005, ¹⁸ USA, AstraZeneca	Infants aged 6–12 months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze	12-week, multicentre, RDBPCT	Budesonide 0.5, 1.0 mg/d, nebulizer (n=92) Placebo, nebulizer (n=49)	Adrenal function	Yes	Yes
Berger 2006, ¹⁹ USA, Schering-Plough	Children 4–11 yr with persistent asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Mometasone 100, 200 µg/d, DPI (n=197) Placebo, DPI (n=99)	FEV ₁	Yes	Unclear
Carlsen 2005, ²⁰ Australia, Canada, Germany, Greece, Italy, Latvia, Lithuania, Norway, UK, GSK	Children aged 12–47 months with recurrent/persistent asthma symptoms	12-week, multicentre, RDBPCT (FAS30007 trial)	Fluticasone 200 µg/d, MDI (n=79) Placebo, MDI (n=81)	Symptom-free	Yes	Yes
Connett 1993, ⁴⁸ UK	Children aged 1–3 yr with persistent asthma symptoms	12-week, uncentre, RDBPCT	Budesonide 200 µg/d, MDI (n=20) Placebo, MDI (n=20)	Symptom score	No	Unclear
de Blic 1996, ²¹ France, AstraZeneca	Infants aged 6–30 months with severe asthma	12-week, uncentre, RDBPCT	Budesonide 2 mg/d, nebulizer (n=20) Placebo, nebulizer (n=18)	Asthma exacerbations	Yes	Unclear

Table 1.continued

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
FLTA2007 trial 2005, ⁴⁰ USA, GSK	Children aged 4–11 yr with chronic asthma (ATS criteria)	12-week, multicentre, RDBPCT	Fluticasone 100 µg/d, DPI(n=179) Placebo, DPI (n=83)	FEV ₁ , PEF	Yes	Unclear
FMS30059 trial 2005, ⁴⁶ USA, Puerto Rico, Chile, GSK	Children aged 6–23 months with asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Fluticasone 100, 200 µg/d, MDI(n=142) Placebo, MDI (n=69)	PEF	Yes	Yes
Gelfand 2006, ²² USA, Aventis	Children aged 4–11 yr with persistent asthma (NIH criteria)	12-week, multicentre, RDBPCT	Ciclesonide 40, 80, 160 µg/d, MDI (n=768) Placebo, MDI (n=257)	FEV ₁	Yes	Yes
Hofstra 2000, ⁴⁹ The Netherlands, GSK	Children aged 6–14 yr with asthma	6-week, multicentre, RDBPCT	Fluticasone 200, 500 µg/d, MDI (n=25) Placebo, MDI (n=12)	Lung function measurements	No	Unclear
Jónasson 1998, ⁵⁰ Norway	Patients aged 7–16 yr with mild asthma	12-week, unicentre, RDBPCT	Budesonide 100, 200 µg/d, DPI (n=123) Placebo, DPI (n=40)	Lung function measurements	No	Yes
Katz 1998, ²³ Finland, France, Hong Kong, Israel, Italy, Portugal, Singapore, Spain, United Arab Emirates, GSK	Patients aged 1–5 yr with persistent asthma	12-week, multicentre, RDBPCT (FLIT85 trial)	Fluticasone 100, 200 µg/d, DPI (n=171) Placebo, DPI (n=92)	PEF	Yes	Yes
Kerwin 2008, ⁵¹ Indonesia, Philippines, Thailand, Singapore, USA,	Patients 6–17 yr with mild asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Budesonide 180, 200, 720, 800 µg/d, DPI (n=410) Placebo, DPI (n=106)	FEV ₁	No	Yes

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
AstraZeneca						

Table 1.continued

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
Kooi 2008, ²⁴ The Netherlands	Children aged 2–5 yr with asthma-like symptoms	6-month, multicentre, RDBPCT	Fluticasone 200 µg/d, MDI (n=25) Placebo, MDI (n=20)	Symptom score	Yes	Yes
LaForce 2000, ²⁵ USA, GSK	Children aged 4–11 yr with persistent asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Fluticasone 200 µg/d, DPI (n=164) Placebo, DPI (n=78)	FEV ₁ , PEF	Yes	Yes
Levy 2006, ²⁶ USA, GSK	Children aged 4–11 yr with ≥ 6 months' history of asthma requiring pharmacotherapy	12-week, multicentre, RDBPCT (FAP30010 trial)	Fluticasone 200 µg/d, MDI (n=160) Placebo, MDI (n=81)	PEF	Yes	Unclear
MacKenzie 1993, ²⁷ Austria, Belgium, Finland, Germany, Greece, Ireland, Israel, Italy, the Netherlands, Norway, South Africa, UK, GSK	Children aged 6–12 yr with asthma	4-week, multicentre, RDBPCT (FLIP20 trial)	Fluticasone 100 µg/d, DPI (n=128) Placebo, DPI (n=130)	Symptom score	Yes	Unclear
Martinez 2011, ²⁸ USA	Patients aged 5–18 yr with mild persistent asthma (US NAEPP criteria)	44-week, multicentre, RDBPCT (NCT00394329 trial)	Beclomethasone 100 µg/d, MDI (n=72) Placebo, MDI (n=74)	PEF	Yes	Unclear
Nayak 2002, ²⁹ USA, 3M	Children aged 5–12 yr with moderate symptomatic asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Beclomethasone 100, 200 µg/d, MDI (n=237)	FEV ₁	Yes	Yes

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
Pharmaceuticals NCT00163293 trial 2012, ⁴¹ Canada, Hungary, South Africa, Takeda	Children aged 4–11 yr with mild persistent asthma.	12-month, multicentre, RDBPCT	Placebo, MDI (n=116) Ciclesonide 200, 400 µg/d, MDI (n=155) Placebo, MDI (n=85)	Asthma exacerbations	Yes	Yes

Table 1.continued

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
NCT00392288 trial 2012, ⁴² USA, Hungary, Mexico, Poland, Russian Federation, South Africa, Nycomed, Sanofi	Children aged 4–<12 yr with persistent asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Ciclesonide 100, 200 µg/d, MDI (n=349) Placebo, MDI (n=172)	FEV ₁	Yes	Yes
NCT00569192 trial 2013, ⁴³ India, Allergan	Children aged 12 months–8 yr with mild to moderate persistent asthma (NIH criteria)	12-week, multicentre, RDBPCT	Budesonide 0.27, 0.50 mg/d, nebulizer (n=246) Placebo, nebulizer (n=110)	Symptom score	Yes	Yes
NCT00920959 trial, 2013, ⁴⁴ USA, 11 centers in Latin America, GSK	Children was aged between 4–11 yr with asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Fluticasone 100 µg/d, DPI(n=304) Placebo, DPI (n=300)	PEF	Yes	Unclear
NCT01136382 trial 2014, ⁴⁵ USA, Bilgaria, Hungary, Latvia, Poland,	Children aged 6–<12 yr with asthma	6-week, multicentre, RDBPCT	Budesonide 400 µg/d, MDI(n=152) Placebo, MDI (n=152)	PEF	Yes	Yes

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
Romania, Slovakia, South Africa, AstraZeca Peden 1998, ³⁰ USA, GSK	Children aged 4–11 yr with persistent asthma (ATS criteria)	12-week, multicentre, RDBPCT (FLTA2006 trial)	Fluticasone 100, 200 µg/d, DPI (n=351) Placebo, DPI (n=86)	FEV ₁ , PEF	Yes	Yes
Pedersen 2010, ³¹ Bulgaria, Germany, Hungary, Poland, Romania, Russia, South Africa, Spain, Ukraine, Nycomed	Children aged 6–11 yr with persistent asthma	12-week, multicentre, RDBPCT (<i>RAINBOW trial</i>)	Ciclesonide 50, 100, 200 µg/d, MDI(n=930) Placebo, MDI (n=150)	PEF	Yes	Yes

Table 1.continued

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
Qaquadah 2006, ³² Argentina, Chile, USA, GSK	Children aged 1–<4 yr with asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Fluticasone 200 µg/d, MDI(n=239) Placebo, MDI (n=120)	Symptom score	Yes	Yes
Schokker 2008, ³³ The Netherland, GSK and Stichting Astmabestrijding	Children 1–5 yr with asthma-like symptoms	6-month, multicentre, RDBPCT (<i>ASTERISK trial</i>)	Fluticasone 200 µg/d, MDI(n=48) Placebo, MDI (n=48)	Symptom score	Yes	Yes
Shapiro 1998a, ⁵² USA, AstraZeneca	Children was aged 6–18 yr with moderate to severe persistent asthma	12-week, multicentre, RDBPCT	Budesonide 100, 200, 400 µg/d, DPI(n=301) Placebo, DPI (n=103)	PEF, FEV ₁	No	Yes
Shapiro 1998b, ⁵³ USA, AstraZeneca	Children was aged 4–8 yr with persistent asthma (NHI criteria)	12-week, multicentre, RDBPCT	Budesonide 0.5, 1.0, 2.0 mg/d, nebulizer (n=134) Placebo, nebulizer (n=44)	Symptom score	No	Yes
Shapiro 2001, ³⁴	Children aged 6–17 yr with persistent	12-week, multicentre,	Budesonide 200, 400 µg/d,	FEV ₁	Yes	Yes

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
USA, AstraZeneca	asthma (ATS criteria)	RDBPCT	DPI(n=183) Placebo, DPI (n=91)			
Silverman 2006, ³⁸ UK and other 31 countries throughout the world, AstraZeneca	Children aged 5–10 yr with mild persistent asthma	3-yr, multicentre, RDBPCT (<i>START trial</i>)	Budesonide 200 µg/d, DPI(n=1004) Placebo, DPI (n=977)	Severe asthma-related event	Yes	Yes
Simons 1997, ⁵⁴ Canada, GSK	Children aged 6–14 yr with asthma	1-yr, multicentre, RDBPCT	Beclomethasone 400 µg/d, DPI (n=81) Placebo, DPI (n=80)	Airway responsiveness	No	Yes
Skoner 2008, ³⁵ Argentina, Chile, USA, Venezuela, Sanofi-aventis, Altana Pharma US, Nycomed	Children aged 5–18 yr with mild persistent asthma	1-yr, multicentre, RDBPCT	Ciclesonide 50, 100 µg/d, MDI(n=440) Placebo, MDI (n=221)	Growth velocity	Yes	Yes

Table 1.continued

Study ID, country, sponsor	Participants	Study design	Intervention & control	Primary outcome	Adverse event outcomes	
					RTI reported	Systematic data collection
Skoner 2010, ³⁶ USA, Schering-Plough	Children aged 6–11 yr with mild asthma	4-week, uncentre, RDBPCT	Mometasone 200, 400, 800 µg/d, DPI(n=38) Placebo, DPI (n=12)	Plasma cortisol	Yes	Yes
Skoner 2011, ³⁷ USA, Merck	Children aged 4–9 yr with mild persistent asthma	52-week, multicentre, RDBPCT	Mometasone 100, 200 µg/d, DPI(n=142) Placebo, DPI (n=45)	Growth velocity	Yes	Yes
Wasserman 2006, ³⁹ USA, GSK	Children aged 2–4 yr with asthma requiring regular maintenance therapy	12-week, multicentre, RDBPCT (FMS30058 trial)	Fluticasone 100, 200 µg/d, MDI(n=219) Placebo, MDI (n=113)	Symptom score	Yes	Yes

ATS: American Thoracic Society; DPI: dry powder inhaler; GINA: global initiative for asthma; FEV₁: forced expiratory volume in the first second; MDI: metered-dose inhaler; NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program; NIH: National Institutes of Health; PEF: peak expiratory flow; RDBPCT: randomized double-blind placebo controlled trial; RTI: respiratory tract infection.

Table 2. Risk of pneumonia associated with use of inhaled corticosteroids in children with asthma

Study ID	Participants affected/ randomized participants		Treatment effect (95% CI)		
	ICS	Placebo	Risk ratio	Peto odds ratio	Risk difference
Allen 1998 ¹⁶	0/219	0/106	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
Becker 2006 ¹⁷	0/119	0/121	UC	UC	0 (-0.02 to 0.02)
Berger 2005 ¹⁸	0/92	0/49	UC	UC	0 (-0.03 to 0.03)
Berger 2006 ¹⁹	0/197	0/99	UC	UC	0 (-0.02 to 0.02)
Carlsen 2005 ²⁰	0/79	0/81	UC	UC	0 (-0.02 to 0.02)
de Blic 1996 ²¹	0/20	0/18	UC	UC	0 (-0.09 to 0.09)
FLTA2007 2005 ⁴⁰	0/179	2/83	0.09 (0.01 to 1.92)	0.04 (0.002 to 0.83)	-0.024 (-0.06 to 0.01)
FMS30059 2005 ⁴⁶	2/142	0/69	2.45 (0.12 to 50.29)	4.45 (0.23 to 85.99)	0.01 (-0.02 to 0.04)
Gelfand 2006 ²²	0/764	0/254	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
Katz 1998 ²³	1/172	0/93	1.63 (0.07 to 39.62)	4.67 (0.08 to 283.50)	0.01 (-0.01 to 0.03)
Kooi 2008 ²⁴	0/25	0/20	UC	UC	0 (-0.08 to 0.08)
LaForce 2000 ²⁵	0/164	0/78	UC	UC	0 (-0.02 to 0.02)
Levy 2006 ²⁶	0/160	0/81	UC	UC	0 (-0.02 to 0.02)
Mackenzie 1993 ²⁷	0/128	3/130	0.15 (0.01 to 2.78)	0.14 (0.01 to 1.31)	-0.02 (-0.05 to 0.01)
Martinez 2011 ²⁸	0/143	0/74	UC	UC	0 (-0.02 to 0.02)
NCT00163293 2012 ⁴¹	1/155	0/84	1.64 (0.07 to 39.69)	4.67 (0.07 to 283.50)	0.01 (-0.02 to 0.03)
NCT00392288 2012 ⁴²	0/174	0/172	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
NCT00569192 2013 ⁴³	1/249	0/111	1.34 (0.06 to 32.74)	4.25 (0.06 to 295.90)	0.004 (-0.01 to 0.02)
NCT00920959 2013 ⁴⁴	0/304	1/300	0.33 (0.01 to 8.04)	0.13 (0.003 to 6.73)	-0.003 (-0.01 to 0.01)
NCT01136382 2014 ⁴⁵	0/152	0/152	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
Nayak 2002 ²⁹	0/237	0/116	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
Peden 1998 ³⁰	1/351	0/86	0.74 (0.03 to 18.05)	3.48 (0.03 to 480.40)	0.003 (-0.01 to 0.02)
Pedersen 2010 ³¹	0/927	0/146	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
Qaqundah 2006 ³²	0/239	0/120	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
Schokker 2008 ³³	0/48	0/48	UC	UC	0 (-0.04 to 0.04)
Shapiro 2001 ³⁴	0/183	0/91	UC	UC	0 (-0.02 to 0.02)
Silverman 2006 ³⁸	38/1004	57/977	0.65 (0.43 to 0.97)	0.64 (0.43 to 0.96)	-0.02 (-0.04 to -0.00)
Skoner 2008 ³⁵	0/440	0/221	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
Skoner 2010 ³⁶	0/38	0/12	UC	UC	0 (-0.11 to 0.11)
Skoner 2011 ³⁷	0/142	0/45	UC	UC	0 (-0.03 to 0.03)
Wasserman 2006 ³⁹	0/219	0/113	UC	UC	0 (-0.01 to 0.01)
All trials combined	44/7465	63/4150	0.65 (0.44 to 0.94)	0.63 (0.43 to 0.93)	-0.001 (-0.003 to 0.002)

UC: unable to calculate using risk ratio and Peto odds ratio because no events in either group.

FIGURE LEGENDS

Figure 1.Flow diagram of study selection

Figure 2.Use of ICS and risk of other respiratory infections

Captions under figure: RTI: respiratory tract infections; ES: effect size; RR > 1 favours placebo, suggesting a higher risk of respiratory infections in the ICS group

Figure 1. ICS use and risk of respiratory infections: dose-response relationship

Captions under figure: RTI: respiratory tract infections; ES: effect size; RR > 1 favours lower doses, suggesting a greater risk of respiratory infections in subgroup higher doses

FIGURES

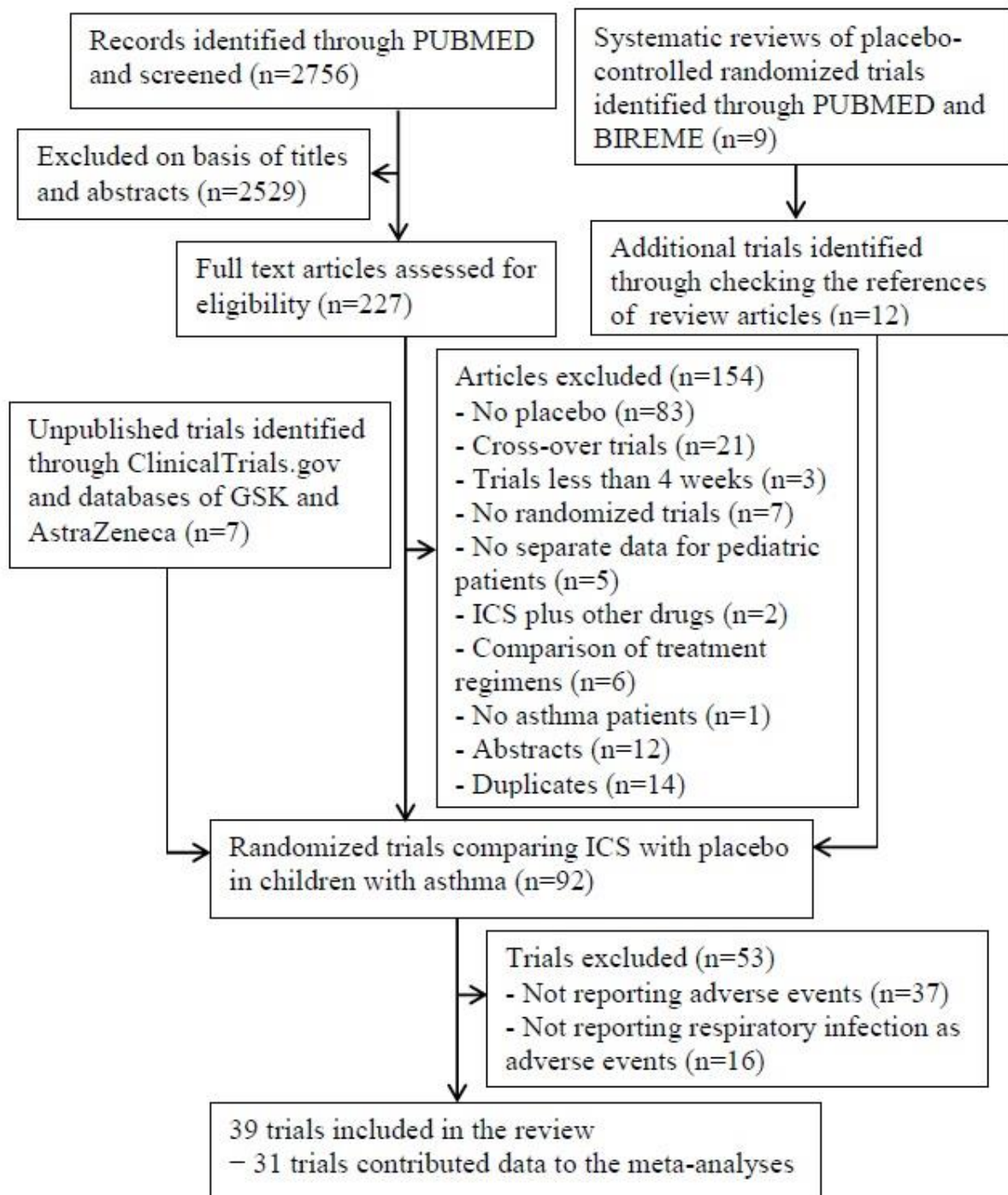


Figure 1. Flow diagram of study selection

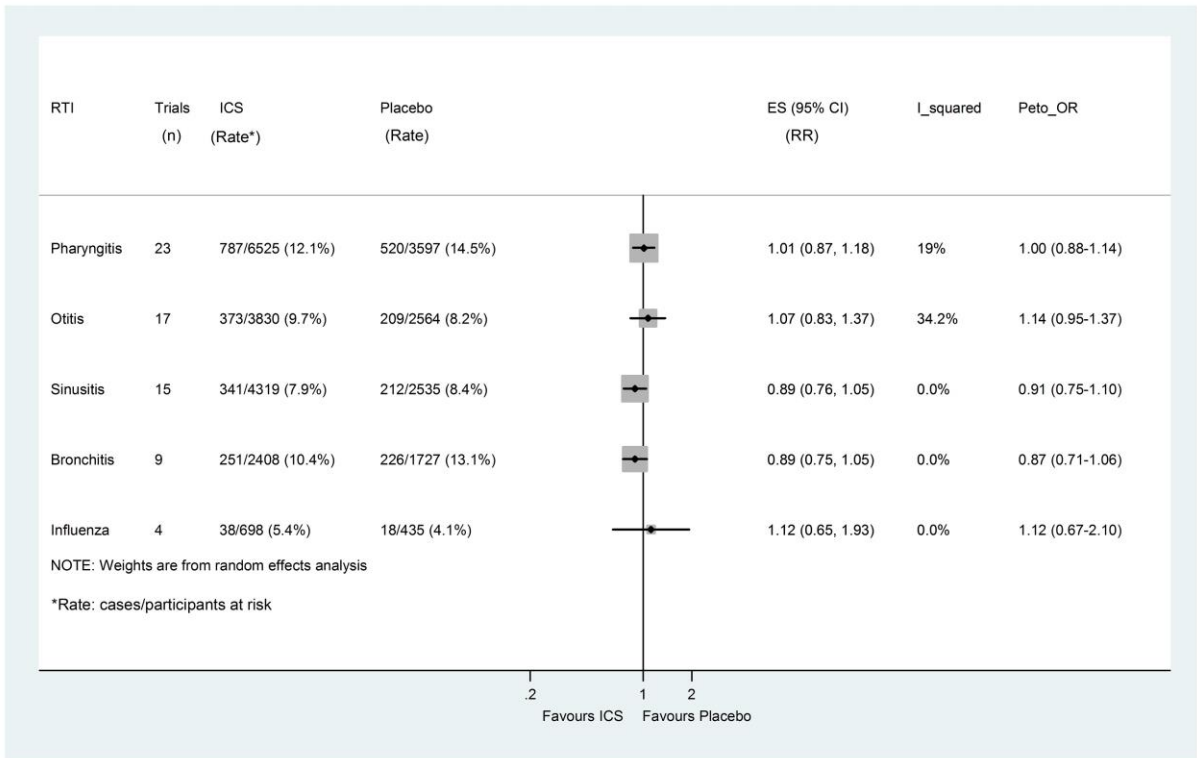


Figure 2.ICS use and risk of other respiratory infections

ONLINE-ONLY DOCUMENT

e-Table 1. Assessment of risk of bias in included trials

eTable 2. Risk of respiratory infections associated with use of inhaled corticosteroids in children with asthma: subgroup analyses

eFigure 1.ICS use and risk of respiratory infections: dose-response relationship

eTable 1. Assessment of risk of bias in included trials

Study	Selection bias (sequence generation & allocation concealment)	Performance bias & detection bias(Blinding)	Attrition bias (Incomplete outcome data)	Outcome reporting bias (Selective outcome reporting)
Allen 1998 ¹⁶	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting bronchitis, otitis, pharyngitis, sinusitis and UTRI, unpublished data obtained through ClinicalTrials.gov)
Baker 1999 ⁴⁷	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	NA*	NA
Becker 2006 ¹⁷	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (quasi-ITT population)	Low (reporting pharyngitis and URTI)
Berger 2005 ¹⁸	Unclear (block randomization, but no details reported for allocation concealment)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting otitis, pharyngitis and sinusitis)
Berger 2006 ¹⁹	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pharyngitis, otitis, URTI)
Carlsen 2005 ²⁰	Unclear (computer-generated randomization, but no details reported for allocation concealment)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting otitis, pharyngitis and UTRI, unpublished data obtained through ClinicalTrials.gov)
Connett 1993 ⁴⁸	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	NA	NA
de Blic 1996 ²¹	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	High (reporting only URTI)
FLTA2007 2005 ⁴⁰	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pneumonia, otitis, pharyngitis, sinusitis and UTRI)
FMS30059 2005 ⁴⁶	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting sinusitis and viral infections)
Gelfand 2006 ²²	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pharyngitis, sinusitis and UTRI)
Hofstra 2000 ⁴⁹	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	NA	NA
Jónasson 1998 ⁵⁰	Unclear (block randomization, but no details reported for allocation concealment)	Low (double-blind)	NA	NA
Katz 1998 ²³	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pneumonias, bronchitis, otitis, pharyngitis and UTRI, unpublished data obtained through ClinicalTrials.gov)
Kerwin 2008 ⁵¹	Unclear (computer-generated randomization, but no details reported for allocation concealment)	Low (double-blind)	NA	NA
Kooi 2008 ²⁴	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	High (reporting only URTI)
LaForce 2000 ²⁵	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting sinusitis and URTI)
Levy 2006 ²⁶	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting otitis, pharyngitis, sinusitis and UTRI, unpublished data obtained through ClinicalTrials.gov)
Mackenzie 1993 ²⁷	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pneumonias, bronchitis, otitis, pharyngitis and UTRI, unpublished data obtained through ClinicalTrials.gov)
Martinez 2011 ²⁸	Low (central randomization)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	High (reporting only bronchitis)
Nayak 2002 ²⁹	Unclear (computer-generated randomization, but no details reported for allocation concealment)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pharyngitis, sinusitis and UTRI)
NCT00163293 2012 ⁴¹	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pneumonia, otitis, pharyngitis, sinusitis and UTRI)
NCT00392288 2012 ⁴²	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (quasi-ITT population)	Low (reporting pharyngitis and UTRI)
NCT00569192 2013 ⁴³	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (quasi-ITT population)	Low (reporting pneumonia and UTRI)
NCT00920959 2013 ⁴⁴	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pneumonia, otitis, pharyngitis, sinusitis and UTRI)
NCT01136382 2014 ⁴⁵	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pharyngitis and UTRI)
Peden 1998 ³⁰	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pneumonia, otitis, sinusitis and UTRI, unpublished data obtained through ClinicalTrials.gov)
Pedersen 2010 ³¹	Unclear (computer-generated randomization, but no details reported for allocation concealment)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pharyngitis and UTRI)
Qaqundah 2006 ³²	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting bronchitis, otitis, pharyngitis and UTRI)
Schokker 2008 ³³	Unclear (computer-generated randomization, but no details reported for allocation concealment)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting otitis and UTRI)
Shapiro 1998a ⁵²	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	NA	NA
Shapiro 1998b ⁵³	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	NA	NA
Shapiro 2001 ³⁴	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pharyngitis and sinusitis)

Silverman 2006 ³⁸	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pneumonia, bronchitis, otitis, pharyngitis and sinusitis)
Simons 1997 ⁵⁴	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	NA	NA
Skoner 2008 ³⁵	Low (central randomization)	Low (double-blind)	Low (quasi-ITT population)	High (reporting only pharyngitis)
Skoner 2010 ³⁶	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting pharyngitis and URTI)
Skoner 2011 ³⁷	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting bronchitis, otitis, pharyngitis, sinusitis and URTI)
Wasserman 2006 ³⁹	Unclear (no details reported for both)	Low (double-blind)	Low (ITT population)	Low (reporting bronchitis, pharyngitis, sinusitis and URTI)

*NA: not applicable due to no reporting of quantitative data of adverse events

Table 2. Risk of respiratory infections associated with use of inhaled corticosteroids in children with asthma:

subgroup analyses

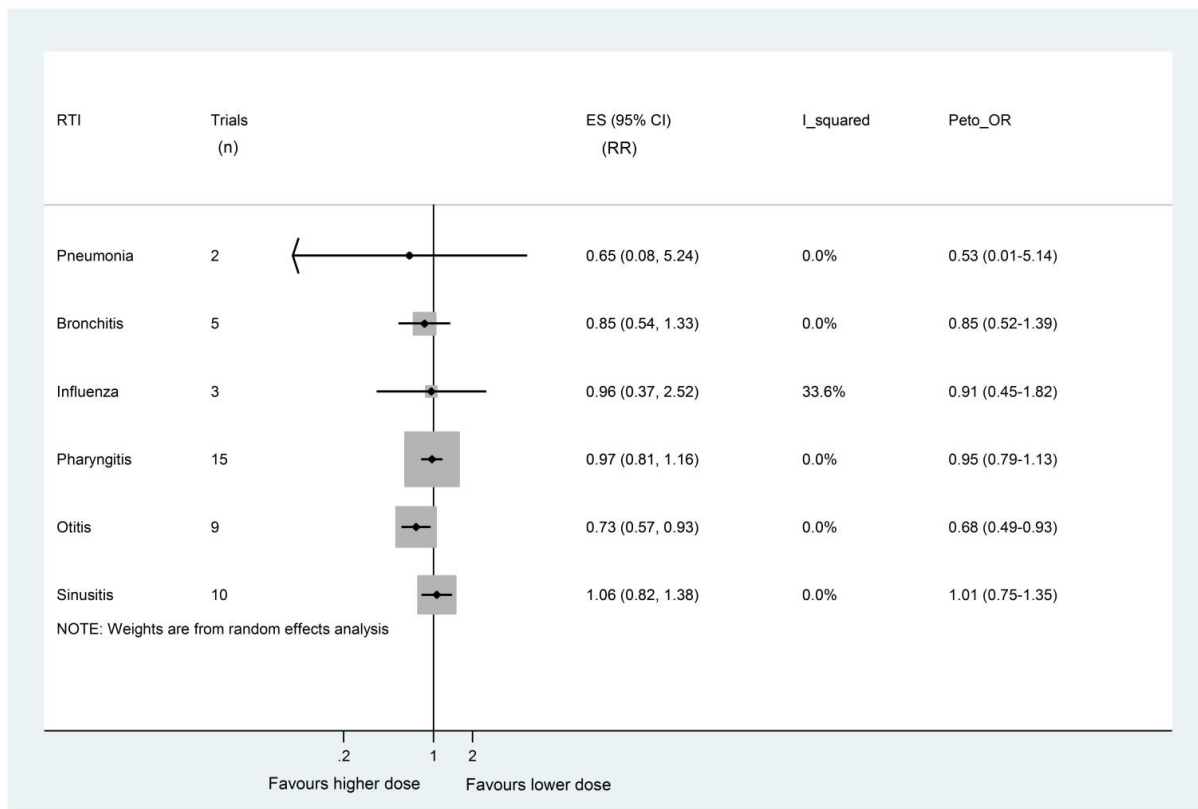
Subgroups	Pneumonia		Bronchitis		Otitis media		Sinusitis	
	RR (95% CI)	Trial (n)	RR (95% CI)	Trial (n)	RR (95% CI)	Trial (n)	RR (95% CI)	Trial (n)
Type of IC	p*=0.71		p=0.94		p=0.80		p=0.61	
Beclomethasone	-	0	1.56 (0.06 to 37.89)	1	-	0	1.96 (0.22 to 17.32)	1
Fluticasone	0.43 (0.11 to 1.71)	5	0.88 (0.74 to 1.04)	6	1.12 (0.76 to 1.64)	12	0.84 (0.65 to 1.08)	7
Budesonide	0.66 (0.44 to 0.97)	3	1.14 (0.45 to 2.90)	1	1.08 (0.86 to 1.34)	2	0.96 (0.56 to 1.65)	3
Mometasone	-	0	0.90 (0.27 to 3.02)	1	0.72 (0.11 to 4.76)	2	1.45 (0.66 to 3.18)	2
Ciclesonide	1.64 (0.07 to 39.69)	1	-	0	2.17 (0.47 to 9.98)	1	1.08 (0.68 to 1.72)	2
Type of device	p=0.52		p=0.92		p=0.21		p=0.69	
MDI	2.02 (0.23 to 18.41)	2	0.86 (0.45 to 1.63)	4	1.57 (0.94 to 2.60)	7	0.97 (0.59 to 1.61)	6
DPI	0.62 (0.42 to 0.91)	6	0.89 (0.75 to 1.06)	5	0.92 (0.63 to 1.36)	9	0.86 (0.72 to 1.03)	8
Nebulizer	1.34 (0.06 to 32.74)	1	-	0	0.93 (0.61 to 1.43)	1	1.33 (0.44 to 4.03)	1
Duration of treatment	p=0.75		p=0.85		p=0.54		p=0.32	
< 6 months	0.54 (0.17 to 1.76)	7	0.84 (0.47 to 1.48)	5	1.00 (0.66 to 1.52)	12	0.79 (0.63 to 1.06)	4
≥ 6 months	0.66 (0.44 to 0.98)	2	0.89 (0.75 to 1.06)	4	1.16 (0.93 to 1.44)	5	1.20 (0.89 to 1.61)	11
Patient's age	P=0.38		p=0.87		p=0.97		p=0.60	
< 4 yr	2.45 (0.12 to 50.29)	1	0.84 (0.43 to 1.61)	3	1.04 (0.78 to 1.39)	5	1.06 (0.57 to 1.97)	3
4–18 yr	0.63 (0.43 to 0.92)	8	0.89 (0.75 to 1.06)	6	1.05 (0.73 to 1.52)	12	0.89 (0.74 to 1.07)	12
Data source	p=0.94		p=0.84		p=0.66		p=0.84	
Published	0.64 (0.43 to 0.95)	4	0.89 (0.74 to 1.08)	4	1.15 (0.78 to 1.69)	6	0.94 (0.76 to 1.16)	7
Unpublished	0.68 (0.17 to 2.78)	5	0.85 (0.57 to 1.26)	5	1.01 (0.68 to 1.50)	10	0.90 (0.62 to 1.29)	8

*p: p value for subgroup comparison using chi-squared test

Table 2. continued

Subgroups	Pharyngitis	
	RR (95% CI)	Trial (n)
Type of IC	p=0.11	
Beclomethasone	0.83 (0.43 to 1.59)	1
Fluticasone	1.42 (1.01 to 1.84)	10
Budesonide	0.93 (0.82 to 1.06)	4
Mometasone	0.92 (0.61 to 1.40)	3
Ciclesonide	0.83 (0.56 to 1.22)	5
Type of device	p=0.61	
MDI	0.91 (0.67 to 1.22)	12
DPI	1.00 (0.89 to 1.12)	10
Nebulizer	1.86 (0.40 to 8.63)	1
Duration of treatment	p=0.72	
< 6 months	0.98 (0.76 to 1.27)	18
≥ 6 months	1.04 (0.85 to 1.26)	5
Patient's age	p=0.25	
< 4 yr	1.68 (0.70 to 3.97)	5
4–18 yr	1.00 (0.85 to 1.15)	18
Data source	p=0.51	
Published	0.94 (0.84 to 1.06)	11
Unpublished	1.07 (0.74 to 1.51)	12

Figure 1. ICS use and risk of respiratory infections: dose-response relationship



RTI: respiratory tract infections; ES: effect size; RR > 1 favours lower doses, suggesting a greater risk of respiratory infections in subgroup higher doses.