



06/29-05/222

Rev. bras. alerg. imunopatol.

Copyright © 2006 by ASBAI

DIRETRIZES

IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma

EDITORES

Roberto Stirbulov (SBPT)

Professor Adjunto da FCM da Santa Casa de São Paulo
Chefe da Disciplina e da Clínica de Pneumologia.

Luiz Antônio G. Bernd (ASBAI)

Professor Titular da Disciplina de Imunologia
Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
Doutor em Imunologia pela UNIFESP-EPM
Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI/AMB - CFM

Dirceu Solé (SBP)

Professor Titular e Livre Docente da Disciplina de Alergia,
Imunologia Clínica e Reumatologia, Depto de Pediatria, UNIFESP-EPM
Presidente do Departamento de Alergia e Imunologia da SBP
Vice Presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Presidente Eleito da Sociedade Latino-Americana de Alergia e Imunopatologia

MEMBROS PARTICIPANTES

Alfeu Tavares França (ASBAI)

Professor Associado e Livre-Docente da Faculdade de Medicina da UFRJ; Professor da Unidade de Imunopatologia da Faculdade de Medicina da FTESM; Chefe do Serviço de Alergia do Hospital São Zacharias.

Ana Luiza Godoy Fernandes (SBPT)

Professora Associada de Pneumologia – UNIFESP; Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia UNIFESP; Membro da Comissão de Asma da SBPT

Antônio Carlos Pastorino (SBP)

Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do HC-FMUSP; Mestre e Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP

Charles K. Naspitz (ASBAI)

Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica, Reumatologia, Depto de Pediatria, UNIFESP

Dennis Alexander Rabelo Burns (SBP)

Preceptor de Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica Hospital Universitário de Brasília – UnB

Emanuel S. Cavalcanti Sarinho (SBP)

Professor Adjunto, Doutor, Disciplina de Pediatria da Universidade Federal de Pernambuco; Coordenador Adjunto do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica da UFPE

Emilio Pizzichini (SBPT)

Professor Adjunto e Doutor, Depto de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina
Pesquisador Associado do Father Sean O'Sullivan Research Centre
McMaster University, Canadá

Evandro Alves do Prado (SBP)

Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ; Chefe do serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Pediatria da UFRJ; Vice-presidente da ASBAI

Fábio F. Morato Castro (ASBAI)

Professor Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP; Supervisor do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP

João Negreiros Tebyriçá (ASBAI)

Professor Livre Docente em Alergia e Imunologia pela UNIRIO
Professor Associado do Curso de Especialização em Alergia e Imunologia; Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-RJ

José Ângelo Rizzo (ASBAI)

Professor Adjunto e Doutor de Clínica Médica, UFPE; Coordenador do Centro de Pesquisas em Alergia e imunologia Clínica, UFPE

José Dirceu Ribeiro (SBP)

Professor Doutor do Depto de Pediatria da FCM da Unicamp
Presidente dos Deptos de Pneumologia Pediátrica da SBP e da SBPT

José Miguel Chatkin (SBPT)

Professor Titular de Medicina Interna, Pneumologia da FM da PUCRS; Pós-Doutorado na University of Toronto

Jussara Fiterman (SBPT)

Doutora em Pneumologia pela UFRGS; Faculdade de Medicina da PUCRS e Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Luiz Fernando F. Pereira (SBPT)

Coordenador do Ambulatório de Asma, Hospital das Clínicas da UFMG

Maria do Rosário da S. Ramos Costa (SBPT)
Professora Adjunta e Chefe do Depto de Medicina I da UF do Maranhão; Doutora em Medicina (Pneumologia) pela UNIFESP

Marina Lima (SBPT)
Coordenadora da Unidade de Pesquisa clínica em Pneumologia Instituto de Doenças do Tórax da UFRJ.

Nelson Augusto Rosário Filho (ASBAI)
Professor Titular, Doutor, Universidade Federal do Paraná; Presidente Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia; Vice-Presidente da Sociedade Latino-Americana de Alergia e Imunologia; Coordenador do Curso de Especialização em Alergia Pediátrica, UFPR

Paulo Augusto Camargos (SBP)
Professor Titular do Depto de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais; Membro do Depto de Pneumologia da SBP Coordenador Executivo GARD-Brasil

Paulo de Tarso Roth Dalcin (SBPT)
Professor Adjunto, Depto de Medicina Interna; Doutor em Medicina (Pneumologia); Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rafael Stelmach (SBPT)
Assistente Doutor da Disciplina de Pneumologia do InCor/HC FMUSP Professor Colaborador do Departamento de CardioPneumologia FMUSP

Sergio Luis Amantea (SBP)
Professor Adjunto, Doutor, Depto de Pediatria da FFFCMPA Chefe do Serviço de Emergência do Hospital da Criança Santo Antônio - Porto Alegre; Membro do Depto de Pneumologia da SBP

Solange O. Rodrigues Valle (ASBAI)
Mestre em Imunologia Clínica pela FM UFRJ; Professora do Curso de Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica do HU; Clementino Fraga Filho, UFRJ.

Wilson Tartuce Aun (ASBAI)
Médico Chefe da Seção de Imunologia do Serviço de Alergia do Hospital; Servidor Público do Estado de São Paulo.

COORDENADORES E PRESIDENTES DAS SOCIEDADES

Mauro M. Zamboni – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)
Pneumologista do Grupo de Oncologia Torácica do HC I - INCA
Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense

Nelson A. Rosário Filho – Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI)
Professor Titular, Doutor, Universidade Federal do Paraná
Vice-Presidente da Sociedade Latino Americana de Alergia e Imunologia

Dioclécio Campos Júnior – Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)
Professor Titular de Pediatria da Universidade de Brasília
Doutor em Pediatria pela Université Libre de Bruxelles

ÍNDICE

Prefácio.....	224
Apresentação.....	225
I. Definição, epidemiologia e fisiopatologia	225
II. Patologia e patogenia	225
III. Diagnóstico, classificação da gravidade e definição de controle	226
IV. Tratamento de manutenção.....	228
V. Tratamento da crise	232
VI. Asma de difícil controle	234
VII. Perspectivas terapêuticas.....	234
VIII. Educação em asma	237
IX. Asma em situações especiais.....	238
X. Recursos legais	241
Referências	242

Prefácio

A IV Diretriz Brasileira em Asma é resultado do trabalho de um grupo de especialistas que representaram três sociedades de especialidade e que aplicaram seu conhecimento e experiência pessoal na elaboração do documento. Procurou-se elaborar um texto conciso de modo a facilitar a consulta e estimular a leitura. As diretrizes já incorporam as modificações introduzidas no Documento GINA 2006 o que demonstra a sua atualidade.

A orientação e o acompanhamento de pacientes com asma requerem o conhecimento das diversas facetas da doença. Sensibilização alérgica, infecções, irritantes, entre outros fatores do ambiente, atuam em conjunto sobre uma base genética para determinar a extensa variedade de expressões clínicas da asma. A Diretriz aborda os mecanis-

mos fisiopatológicos, diagnóstico, avaliação clínico-laboratorial, possibilidades terapêuticas disponíveis no momento e os programas de educação em asma.

Considerando a alta prevalência de asma no Brasil é de se esperar que este documento tenha ampla difusão e repercussão entre os profissionais que atuam no tratamento da asma. A informação médica é fundamental para orientação precisa e a abordagem adequada do paciente com asma, evitando-se a sub-medicação como também os exageros na dose e número de medicamentos. Promover o controle da asma é o objetivo dos especialistas em asma. Este documento representa a atitude atual na busca deste objetivo.

Prof Dr Luiz Antonio G Bernd
Prof Dr Dirceu Solé

Apresentação

A asma representa hoje no país um grave problema de saúde pública, responsável por importante custo financeiro e social, que traz considerável comprometimento à qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Essas conseqüências têm como principal fator causal a falta de controle da doença na maioria dos pacientes, determinada por inúmeras causas, entre os quais se destacam a não utilização adequada dos medicamentos profiláticos e o desconhecimento dos aspectos fundamentais da doença por parte de pacientes, familiares e, infelizmente, por parte de vários médicos. Por se tratar de uma doença inflamatória crônica, progressiva e degenerativa das vias aéreas, e sem cura definitiva, devemos buscar, a todo custo, a obtenção do controle inflamatório, clínico e funcional, através da adoção de medidas farmacológicas e não farmacológicas. A IV Diretriz Brasileira de Asma foi concebida para ser um documento ao mesmo tempo rico e enxuto, para dar a qualquer médico recomendações essenciais para que tenha a possibilidade de promover o controle da asma em seus pacientes, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a mortalidade. Fundamentamos as recomendações na Medicina baseada em evidências, procurando fornecer dados com forte teor científico, suportados por literatura consagrada e confiável. O texto está dividido em nove capítulos, partindo da etiopatogenia e epidemiologia, passando pela classificação clínica da gravidade e controle, tratamento de manutenção e da exacerbação, educação em asma, e terminando com as informações sobre os recursos legais hoje disponíveis para subsidiar o fornecimento de medicamentos aos pacientes. Esperamos que a IV Diretriz Brasileira de Asma cumpra seu principal objetivo, que é a divulgação de recomendações para que nosso paciente asmático atinja e mantenha o estado de controle da doença.

Prof Dr Roberto Stirbulov

I - Definição, epidemiologia e fisiopatologia

Definição

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, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta da interação entre a carga genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas¹⁻².

Epidemiologia

Anualmente ocorrem cerca de 350.000 internações por asma no Brasil, constituindo-se ela na quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (2,3% do total) e sendo a terceira causa entre crianças e adultos jovens^{3,27}. Há registro de aumento do número de internações entre 1993 e 1999. Embora existam indícios de que a prevalência da asma esteja aumentando em todo o mundo, no Brasil ela parece estar estável⁵⁻⁶. Em 1996, os custos do Sistema Único de Saúde com internações por asma foram de 76 milhões de reais, 2,8% do gasto total anual com internações e o terceiro maior valor gasto com uma única

doença. Estudo multicêntrico (*International Study for Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC*) recém concluído apontou ser a prevalência média mundial de asma de 11,6% entre escolares (seis e sete anos), oscilando entre 2,4% e 37,6%. Entre os adolescentes (13 e 14 anos) a prevalência mundial média foi de 13,7% e oscilou entre 1,5% e 32,6%⁵. No Brasil, os índices ainda permanecem elevados e ao redor de 20% para as duas faixas etárias⁷.

A mortalidade por asma ainda é baixa, mas apresenta magnitude crescente em diversos países e regiões. Nos países em desenvolvimento, a mortalidade vem aumentando nos últimos dez anos, e corresponde de 5% a 10% das mortes por causa respiratória, com elevada proporção de óbitos domiciliares. No Brasil, em 2000, a taxa de mortalidade por asma como causa básica ou associada foi de 2,29/100.000 habitantes e a mortalidade proporcional foi de 0,41%, predominando no adulto jovem e em ambiente hospitalar⁸⁻⁹. Dados de 2005 mostram que as hospitalizações por asma corresponderam a 18,7% daquelas por causas respiratórias e a 2,6% de todas as internações no período, também com algum decréscimo em relação às décadas anteriores. Nesse ano, os custos do Sistema Único de Saúde com internações por asma foram de 96 milhões de reais, o que correspondeu a 1,4% do gasto total anual com todas as doenças³.

II - Patologia e patogenia

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica, resultante de um amplo e complexo espectro de interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. Ela está presente em todos os pacientes asmáticos, inclusive naqueles com asma de início recente, nas formas leves da doença e mesmo entre os assintomáticos⁸⁻⁹.

A resposta inflamatória alérgica é iniciada pela interação de alérgenos ambientais com algumas células que têm como função apresentá-los ao sistema imunológico, mais especificamente os linfócitos Th2. Estes, por sua vez, produzem citocinas responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. A interleucina (IL)-4 tem papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno¹⁻⁸⁻⁹.

Vários mediadores inflamatórios são liberados pelos mastócitos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), pelos macrófagos (fator de necrose tumoral – TNF-alfa, IL-6, óxido nítrico), pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator de crescimento de colônia de granulócitos), pelos eosinófilos (proteína básica principal, ECP, EPO, mediadores lipídicos e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico). Por seus mediadores, as células causam lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autônomo (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea¹⁰.

Esses mediadores podem ainda atingir o epitélio ciliado, causando-lhe dano e ruptura. Como conseqüência, células epiteliais e miofibroblastos, presentes abaixo do epitélio, proliferam e iniciam o depósito intersticial de colágeno na lâmina reticular da membrana basal, o que explica o aparente espessamento da membrana basal e as lesões irreversíveis que podem ocorrer em alguns pacientes com asma. Outras alterações, incluindo hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, elevação no número de células calciformes, aumento das glândulas submucosas e alteração no depósito e degradação dos componentes da matriz extracelular, são constituintes do remodelamento que interfere na arquitetura da via aérea, levando à irreversibilidade de obstrução que se observa em alguns pacientes (figura 1)⁸.

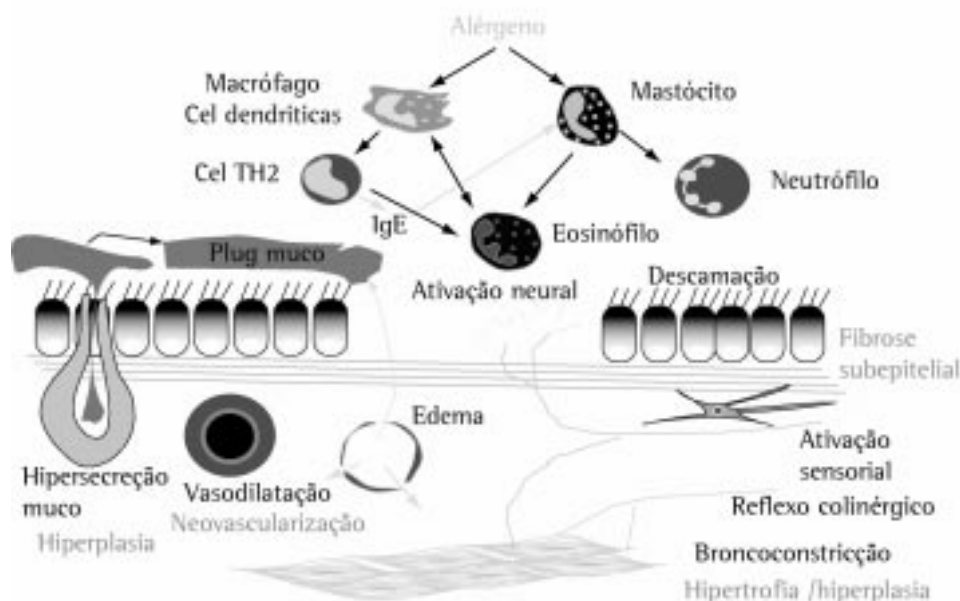


Figura 1 - As complexas interações celulares neurais presentes na patogênese da asma resultam em manutenção da inflamação e conduzem ao remodelamento brônquico.

III - Diagnóstico, classificação da gravidade e definição de controle

O diagnóstico da asma deve ser baseado na anamnese, exame clínico e, sempre que possível, em provas de função pulmonar e na avaliação da alergia¹⁻³.

III.1 - Diagnóstico clínico

São indicativos de asma: um ou mais dos sintomas dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã; sintomas episódicos; melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma (broncodilatadores, antiinflamatórios esteróides); três ou mais episódios de sibilância no último ano; variabilidade sazonal dos sintomas e história familiar positiva para asma ou atopia; e diagnósticos alternativos excluídos.

Muitos estudos mostram que 50% a 80% das crianças asmáticas desenvolvem sintomas antes do quinto ano de vida. O diagnóstico pode ser difícil nessa faixa etária e tem implicações importantes¹³. As seguintes perguntas devem ser formuladas aos pacientes (ou pais) para se estabelecer o diagnóstico clínico de asma: a) tem ou teve episódios recorrentes de falta de ar (dispnéia)? b) tem ou teve crises ou episódios recorrentes de chiado no peito (sibilância)? c) tem tosse persistente, particularmente à noite ou ao acordar? d) Acorda por tosse ou falta de ar? e) tem tosse, sibilância ou aperto no peito após atividade física? f) apresenta tosse, sibilância ou aperto no peito após exposição a alérgenos como mofo, poeira domiciliar ou animais, irritantes como fumaça de cigarro ou perfumes, ou após resfriados ou alterações emocionais como riso ou choro? g) usa alguma medicação quando os sintomas ocorrem, e com que frequência? h) há alívio dos sintomas após o uso de medicação? i) tem antecedentes familiares de doenças alérgicas ou asma? j) tem ou teve sintomas de doenças alérgicas (especialmente rinite ou dermatite atópica)?

III.2 - Diagnóstico funcional

O diagnóstico de asma é fundamentado pela presença de sintomas característicos, sendo confirmado pela de-

monstração de limitação variável ao fluxo de ar. A medida da função pulmonar fornece a avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de confirmar o diagnóstico de asma.

Os termos variabilidade e reversibilidade estão relacionados a alterações dos sintomas acompanhadas por alterações do fluxo aéreo que ocorrem espontaneamente ou após intervenção farmacológica. O termo reversibilidade é mais utilizado para indicar melhoras rápidas no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) ou no pico de fluxo expiratório (PFE) após a inalação de um agente beta2-agonista de ação rápida ou a melhora gradual em dias ou semanas após a introdução de medicação controladora efetiva. Variabilidade indica melhora ou deterioração dos sintomas ou da função pulmonar no decorrer do tempo. Pode ocorrer durante o dia, com o passar dos dias ou semanas ou anualmente. A obtenção de história de variabilidade é componente essencial no diagnóstico de asma além de fazer parte dos critérios para o estabelecimento do controle da asma.

Espirometria

É o método de escolha na determinação da limitação ao fluxo de ar e estabelecimento do diagnóstico de asma. São indicativos de asma^{11,12,14,15}: a) obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do VEF1 para abaixo de 80% do previsto e da sua relação com a capacidade vital forçada para abaixo de 75% em adultos e de 86% em crianças; b) obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora significativamente após o uso de broncodilatador (aumento do VEF1 de 7% em relação ao valor previsto e de 200 mL em valor absoluto, após inalação de agente beta2-agonista de curta duração), ressaltando-se que a limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador em teste isolado não deve ser interpretada como obstrução irreversível das vias aéreas; c) aumentos no VEF1 superiores a 20% e excedendo a 250 ml de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após intervenção com medicação controladora (ex., prednisona 30 a 40 mg/dia VO, por duas semanas).

Pico de fluxo expiratório (PFE)

O PFE é importante para o diagnóstico, monitoração e controle da asma. A variação diurna do PFE pode ser utilizada para se documentar a obstrução do fluxo aéreo. São indicativos de asma^{11,15-17}: a) aumento de pelo menos 15% no PFE após inalação de um broncodilatador ou curso oral de corticosteróide; b) variação diurna no PFE maior que 20% (diferença entre a maior e a menor medida do período) considerando medidas feitas pela manhã e à tarde, ao longo de um período de duas a três semanas.

Testes adicionais

Em indivíduos sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiperresponsividade das vias aéreas. As medidas de hiperresponsividade refletem a sensibilidade ou facilidade com que as vias aéreas reagem aos estímulos externos que podem causar sintomas de asma e os resultados do teste são usualmente expressos como a concentração (ou dose) provocadora do agonista utilizado em causar uma queda significativa no VEF1 (por convenção maior ou igual a 20%)^{18,19}; a) teste de broncoprovocação com agentes broncoconstritores (metacolina, histamina, carbacol) com alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo; b) teste de broncoprovocação por exercício demonstrando queda do VEF1 acima de 10 a 15%.

III.3 - Diagnóstico da alergia

A anamnese cuidadosa é importante para a identificação da exposição a alérgenos relacionados com a asma. A sensibilização alérgica pode ser confirmada por provas *in vivo* (testes cutâneos) ou *in vitro* (determinação de concentração sérica de IgE específica)²⁰.

Testes cutâneos devem ser realizados utilizando-se extratos biologicamente padronizados (a técnica mais empregada é a de puntura). Em nosso meio predomina a sensibilização a antígenos inaláveis, sendo os mais frequentes os ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*.

Outros alérgenos inaláveis (pólen, baratas, epitélio de gatos e cães) são importantes, mas sensibilizam menor número de pacientes. Alimentos raramente induzem asma. Poluentes ambientais ou ocupacionais são desencadeantes e/ou agravantes de asma.

A determinação de IgE sérica específica confirma e complementa os resultados dos testes cutâneos.

III.4 - Diagnóstico diferencial

Algumas condições são específicas das diferentes faixas etárias. O quadro 1 resume as que mais frequentemente podem ser confundidas com asma e que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. É importante assinalar o papel das infecções virais na eclosão e manutenção de sibilância no lactente¹³.

III.5 - Classificação da gravidade para início de tratamento

O objetivo primordial no manejo da asma é a obtenção do seu controle. A classificação da gravidade tem como principal função a determinação 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% persistentes moderados e 5% a 10% persistentes 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.

A avaliação usual da gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e

pela função pulmonar. A tolerância ao exercício, a medicação necessária para estabilização dos sintomas, o número de visitas ao consultório e ao pronto-socorro, o número anual de cursos de corticosteróide sistêmico, o número de hospitalizações por asma e a necessidade de ventilação mecânica são aspectos também utilizados para classificar a gravidade de cada caso¹¹.

A caracterização da gravidade da asma deve envolver a gravidade da doença subjacente propriamente dita e sua responsividade ao tratamento. Em consequência disso, a asma pode se apresentar com graves sintomas e limitação ao fluxo de ar e ser classificada como persistente grave na apresentação inicial, mas responder muito bem ao tratamento e necessitar de uma dose baixa de medicação controladora e ser então caracterizada como asma leve ou moderada. Mais ainda, a gravidade não é uma característica fixa do paciente com asma e pode se alterar com os meses ou anos.

Neste sentido, uma avaliação periódica do paciente com asma e o estabelecimento do tratamento de acordo com o nível de controle seria mais relevante e útil.

No quadro 2 são apresentados os principais parâmetros para classificação da gravidade da asma.

Quadro 1 - Diagnóstico diferencial.

- Anel vascular
- Fístula traqueo-esofágica
- Apnéia obstrutiva do sono
- Não coordenação da deglutição
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Infecções virais e bacterianas
- Bronquiectasias
- Insuficiência cardíaca
- Bronquiolites
- Massas hipofaríngeas
- Carcinoma brônquico
- Massas mediastinais
- Discinesia da laringe
- Obstrução alta das vias aéreas
- Disfunção de cordas vocais
- Obstrução mecânica das vias aéreas
- Doença respiratória crônica da prematuridade
- Refluxo gastroesofágico
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Síndrome de Löeffler
- Embolia pulmonar
- Síndrome de hiperventilação
- Fibrose cística
- Alveolite alérgica extrínseca ou pneumonite por hipersensibilidade

III.6 - Controle da asma

A principal meta do tratamento da asma é o seu controle. No seu senso mais comum, o controle poderia indicar prevenção total da doença ou mesmo a sua cura, mas no caso da asma, onde, presentemente, nenhuma destas opções é realista, se refere ao controle das manifestações clínicas e funcionais. Idealmente este conceito deveria ser aplicado aos marcadores laboratoriais de inflamação e às características fisiopatológicas da doença. No entanto, a não disponibilidade e os custos elevados dos métodos de medida seriada da inflamação (escarro induzido ou óxido nítrico exalado) os tornam impraticáveis como parâmetros de medida de controle na prática clínica diária. O controle pode ser caracterizado de acordo com parâmetros clínicos e funcionais em três diferentes níveis: asma controlada,

asma parcialmente controlada e asma não controlada (quadro 3)¹¹.

O completo controle da asma é freqüentemente obtido com os tratamentos atualmente disponíveis. O objetivo do tratamento é manter o controle da asma por períodos prolongados levando-se sempre em consideração os efeitos

adversos potenciais, custo, e interações dos medicamentos.

O tratamento inicial da asma pode ser iniciado de acordo com critérios de gravidade. No entanto a manutenção deve ser baseada fundamentalmente no estado de controle da doença, conforme apresentado no quadro 3¹¹.

Quadro 2 - Classificação da gravidade da asma^f.

Intermitente*	Persistente			
	Leve	Moderada	Grave	
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de agente beta2-agonista inalado para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Freqüentes
VEF1 ou PFE	≥ 80% previsto	≥ 80% previsto	60-80% previsto	≤ 60% previsto
Variação VEF1 ou PFE	< 20%	< 20-30%	> 30%	> 30%

^fClassificar o paciente sempre pela manifestação de maior gravidade.

*Pacientes com asma intermitente, mas com exacerbações graves, devem ser classificados como tendo asma persistente moderada.

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório.

Quadro 3 - Níveis de controle do paciente com asma.

Parâmetro	Controlado	Parcialmente controlado (pelo menos um em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	Dois ou mais/semana	
Despertares noturnos	Nenhum	Pelo menos um	Três ou mais parâmetros
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	Duas ou mais por semana	presentes em qualquer semana
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF1	Normal ou próximo do normal	< 80% previsto ou do melhor individual, se conhecido	
Exacerbação	Nenhuma	uma ou mais por ano	Uma em qualquer semana

Adaptado da revisão do GINA 2006

*A ocorrência de uma exacerbação deve levar à revisão do tratamento de manutenção para assegurar que o mesmo é adequado.

IV – Tratamento de manutenção

O tratamento atual é dirigido para controlar os sintomas e prevenir exacerbações. A introdução precoce do tratamento antiinflamatório com corticosteróides inalatórios (CI) resulta em melhor controle de sintomas, podendo preservar a função pulmonar em longo prazo e, eventualmente, prevenir ou atenuar o remodelamento das vias aéreas. Alguns pacientes com asma grave podem desenvolver obstrução irreversível após muitos anos de atividade da doença.

Princípios do tratamento de manutenção

Todos os pacientes com asma e seus familiares devem receber orientações sobre sua doença e noções de como eliminar ou controlar fatores desencadeantes, especialmente os domiciliares e ocupacionais. As diferenças entre tratamento broncodilatador sintomático e tratamento de manutenção regular devem ser enfatizadas. O paciente deve entender a doença e seu tratamento. Em casos moderados e graves, o registro escrito da medicação consumi-

da e sintomas pode auxiliar no melhor autocontrole e na condução médica. Todos os pacientes com asma persistente moderada ou grave devem ter um plano de ação escrito para uso em caso de exacerbações.

A terapia deve focalizar de forma especial a redução da inflamação. Deve-se iniciar o tratamento de acordo com a classificação da gravidade da asma. A manutenção do tratamento deve variar de acordo com o estado de controle do paciente. Havendo dúvida na classificação, o tratamento inicial deve corresponder ao de maior gravidade. 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.

Se o controle esperado não for obtido, antes de quaisquer mudanças terapêuticas deve-se considerar: a adesão do paciente ao tratamento; os erros na técnica de uso dos dispositivos inalatórios; a presença de fatores desencadeantes e/ou agravantes, como rinite persistente, sinusite

crônica, doença do refluxo gastroesofágico, exposição a alérgenos, tabagismo, e transtornos psíquicos e sociais.

Recomenda-se, sempre que possível, a realização de espirometria de controle, no mínimo semestralmente nos casos mais graves e anualmente para todos os asmáticos.

Recursos terapêuticos para o tratamento de manutenção da asma

Corticosteróide inalatório

Trata-se do principal medicamento utilizado no tratamento de manutenção, profilático e antiinflamatório, tanto em adultos como em crianças. Grande parte dos pacientes com asma leve obtém o controle com doses baixas, enquanto que outros necessitam de doses moderadas ou altas. O tratamento de manutenção com CI reduz a frequência e gravidade das exacerbações, o número de hospitalizações e de atendimentos nos serviços de emergência, melhora a qualidade de vida, a função pulmonar e a hiperresponsividade brônquica, e diminui a broncoconstrição induzida pelo exercício.

Quadro 4 - Equivalência de dose dos corticosteróides inalatórios utilizados no Brasil.

Adultos			
Fármaco	Dose baixa (mcg)	Dose média (mcg)	Dose elevada (mcg)
Beclometasona	200-500	500-1.000	> 1.000
Budesonida	200-400	400-800	> 800
Ciclesonida	80-160	160-320	> 320
Fluticasona	100-250	250-500	> 500
Crianças			
Beclometasona	100-400	400-800	> 800
Budesonida	100-200	200-400	> 400
Budesonida suspensão para nebulização	250-500	500-1000	> 1000
Fluticasona	100-200	200-500	> 500
Ciclesonida*	*	*	*

* A ciclesonida está indicada para crianças com idade superior a quatro anos na dose de 80 a 160 mcg por dia. Adaptado da revisão do Global Initiative for Asthma, 2006.

Beta-agonistas de ação prolongada (LABA)

Os LABA são utilizados em associação aos CI em pacientes acima de quatro anos, quando estes forem insuficientes para promover o controle da asma. No Brasil estão disponíveis o formoterol e o salmeterol. A associação dos LABA ao CI pode ser utilizada como terapia inicial na asma classificada como moderada ou grave. A adição do LABA ao CI reduz o tempo para obtenção do controle da doença. A monoterapia com LABA deve ser sempre evitada.

Os efeitos adversos não são comuns e restringem-se aos efeitos causados pelo estímulo cardiovascular, tremores de extremidades e hipocalcemia. Alguns pacientes podem continuar sintomáticos enquanto que outros podem perder o controle de sua asma por efeito paradoxal dos LABA (**Evidência A**)²⁹⁻³⁹.

Antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos (antileucotrienos)

Para alguns pacientes com asma persistente, os antileucotrienos (montelukaste e zafirlucaste) podem ser úteis como medicação substitutiva aos LABA e adicional à associação de LABA e CI.

Os leucotrienos estão aumentados em secreções, sangue e urina após infecções por vírus sincicial respiratório e a sua utilização em sibilância recorrente após bronquiolite viral aguda pode ser uma indicação clínica útil em lactentes. Efeitos adversos graves são raros. A síndrome de Churg-Strauss, inicialmente associada ao uso de antileucotrienos, parece estar mais relacionada à suspensão do corticosteróide oral. Lesão hepática foi descrita apenas com antileucotrienos não cisteínicos (**Evidência A**)^{40,41}.

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 suspensão do tratamento com CI pode levar à deterioração do estado de controle da asma.

Os efeitos colaterais sistêmicos dos CI são habitualmente observados com utilização de doses altas por tempo prolongado e são eles: perda de massa óssea, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e déficit de crescimento, sem alteração da maturação da cartilagem de crescimento. Candidíase oral, disfonia e tosse crônica por irritação das vias aéreas superiores podem ser observadas com qualquer dose e são reduzidas se a recomendação de higiene oral após o uso for seguida. O Quadro 4 mostra a equivalência de doses dos corticosteróides utilizados no Brasil (**Evidência A**)²¹⁻²⁸.

Teofilina

A teofilina é um broncodilatador dotado de propriedades antiinflamatórias. Deve ser utilizada apenas como medicamento adicional aos CI, em pacientes não controlados. Vários efeitos colaterais estão relacionados com sua utilização: sintomas gastrintestinais, manifestações neurológicas, arritmias cardíacas e parada cárdio-respiratória, em geral com doses acima de 10 mg/kg/dia (**Evidência B**)⁴²⁻⁴⁴.

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado específico. Sua principal característica é impedir a ligação da IgE com o seu receptor de alta afinidade (FcεRI). Ocasiona marcada inibição da broncoconstrição induzida por alérgeno nas fases precoce e tardia da inflamação, acarretando redução da hiperresponsividade das vias aéreas.

O tratamento com a anti-IgE está indicado para pacientes maiores de doze anos com asma alérgica de difícil controle. A dose empregada (a cada duas ou quatro semanas por via subcutânea) deve levar em conta o peso e o nível de IgE sérica total. Para pacientes com peso acima de 150 kg ou IgE total < 30 ou > 700 UI/mL não se recomenda, atualmente, a utilização de anti-IgE (**Evidência A**)⁴⁵⁻⁴⁹.

Bambuterol (beta-agonista de ação prolongada por via oral)

Trata-se de uma pró-droga da terbutalina oral com ação broncodilatadora prolongada, que permite a sua administração uma vez ao dia. É útil nos pacientes com asma noturna.

A comparação do bambuterol com salmeterol mostrou equivalência no controle dos sintomas da asma, sendo uma alternativa para crianças e idosos com dificuldades na utilização de medicações inalatórias. Pode ser administrado a partir de dois anos de idade na dose de 10 mg (10 mL) uma vez ao dia. Para crianças com idade superior a seis anos, a dose pode ser aumentada para 20 mg/dia. Em crianças orientais recomenda-se iniciar com metade da dose. Não está indicada sua utilização na asma induzida por exercício. Deve-se evitar seu uso isolado, sem associação com antiinflamatórios⁵⁰⁻⁵¹.

Cromonas

O papel do cromoglicato de sódio no tratamento em longo prazo da asma no adulto é limitado. Sua eficácia tem sido descrita em pacientes com asma persistente leve e broncoespasmo induzido por exercício. Seus efeitos antiinflamatórios são fracos e menores do que doses baixas de CI. Os efeitos adversos são tosse após inalação e dor de garganta^{52,53}.

Imunoterapia específica com alérgenos (IT)

Consiste na administração de doses progressivamente maiores de alérgenos específicos em pacientes sensibilizados, fora de crise aguda, buscando a indução do estado de tolerância.

A IT deve ser administrada por especialista treinado no manejo de reações anafiláticas graves e deve ser indicada apenas na asma alérgica, demonstrada pela presença de anticorpos IgE para alérgenos do ambiente, principalmente ácaros, polens, fungos e insetos.

A IT habitualmente tem sido aplicada por via subcutânea. Estudos recentes indicam a eficácia da IT sublingual com doses elevadas de antígenos.

Pacientes com sensibilização múltipla (vários alérgenos) podem não se beneficiar do tratamento imunoterápico. A IT é mais efetiva em crianças e adolescentes do que em adultos, mas pode ser indicada para indivíduos com idade entre cinco e 60 anos.

Para pacientes em terapia farmacológica, antes de administrar a injeção, é aconselhável verificar se o VEF1 ou PFE está acima de 70% do previsto. Asmáticos leves ou muito graves devem ser excluídos.

A IT não está indicada para os pacientes que respondem bem à profilaxia ambiental e ao tratamento farmacológico. Está contra-indicada em pacientes com outras doenças imunológicas ou que utilizem drogas beta-bloqueadoras (**Evidência A**)^{54,55}.

Recursos terapêuticos utilizados no resgate de sintomas agudos

Beta-2 agonistas inalados de curta duração

São os medicamentos de escolha para alívio dos sintomas de broncoespasmo durante as exacerbações agudas de asma e como pré-tratamento do broncoespasmo induzido por exercício. O aumento da necessidade de beta2 agonistas inalados de curta duração é um sinal de descontrole da asma. A dificuldade na obtenção de broncodilatação sustentada após utilização dos beta2 agonistas de curta duração indica a necessidade de cursos de corticosteróides orais. Estão disponíveis o salbutamol, o fenoterol e a terbutalina. Seus principais efeitos adversos são tremores de extremidades, arritmias cardíacas e hipocalcemia^{56,57}.

Glicocorticóides orais

Estão indicados no tratamento das exacerbações graves da asma. Devem ser administrados no domicílio a pacientes em tratamento com CI durante a exacerbação, no momento da alta dos serviços de emergência, e após exacerbação grave, em cursos de cinco a dez dias, na dose média de 1 a 2 mg/kg/dia, com o máximo de 60 mg. Os princi-

pais efeitos adversos surgem após o uso prolongado e/ou doses elevadas, destacando-se: alterações no metabolismo da glicose, retenção de líquidos, osteoporose, ganho de peso, fâcies arredondada, hipertensão arterial e necrose asséptica da cabeça do fêmur.

Anticolinérgicos inalados

O brometo de ipratrópio pode ser usado no tratamento das exacerbações graves de asma, associado ao beta2 agonista de curta duração ou em sua substituição, no caso de efeitos adversos como taquicardia e arritmia cardíaca. Os anticolinérgicos inalatórios podem ser utilizados em pacientes que não suportam os tremores de extremidades causados pelos agentes beta2 agonistas. Entre os efeitos adversos dos anticolinérgicos estão incluídos secura da mucosa oral, glaucoma e retenção urinária⁵⁸.

Dispositivos para administração de medicamentos por via inalatória

A deposição pulmonar dos medicamentos depende do tipo de dispositivo inalatório utilizado. A escolha do dispositivo mais adequado depende da análise de vários aspectos.

A satisfação e a adesão do paciente ao tratamento podem ser melhoradas se for respeitada, dentro do possível, sua escolha pessoal por determinado dispositivo. A escolha deve ser baseada na otimização da relação entre custo e benefício, considerando fatores ligados ao paciente, à droga e aos dispositivos disponíveis. A maioria dos pacientes, quando bem orientados, consegue usar eficientemente os aerossóis dosimetrados. Em pacientes com dificuldade de uso dos aerossóis dosimetrados, inclusive quando acoplados a espaçadores, a melhor alternativa são os inaladores de pó. Nebulizadores de jato são reservados para exacerbações graves, crianças com menos de três anos e idosos debilitados ou com dificuldade cognitiva, que não conseguem usar corretamente ou não se adaptam aos aerossóis dosimetrados acoplados aos espaçadores ou aos inaladores de pó. Sempre que possível, usar apenas um tipo de dispositivo para facilitar o aprendizado da técnica e melhorar a adesão ao tratamento. A escolha deve levar em consideração a apresentação dos medicamentos, dispositivos disponíveis e facilidade de transporte. Para reduzir os efeitos adversos, pacientes que necessitam de altas doses de CI devem acoplar espaçadores ao aerossol dosimetrado e lavar a boca após o uso de inaladores de pó. Independentemente do grau de dificuldade de aprendizado da técnica, é essencial conferir e reorientar periodicamente o uso adequado de cada dispositivo (quadro 5).

Tratamento de manutenção inicial baseado na gravidade

Em asma intermitente, utilizar beta2 agonista de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas.

Em asma persistente leve: utilizar beta2 agonista de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas; iniciar terapia antiinflamatória de manutenção (a primeira escolha é o CI, em dose baixa); são alternativas os antileucotrienos ou cromoglicato dissódico, especialmente em crianças.

Para a asma persistente moderada: utilizar beta2 agonista de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas; utilizar CI em doses moderadas (especialmente em crianças) a altas ou CI em doses baixas a moderadas, associado a LABA; alternativas - associar antileucotrienos ou teofilina a doses baixas a moderadas de CI; nas exacerbações graves pode ser necessária a utilização de corticosteróide oral.

Para a asma persistente grave: utilizar CI em dose alta, especialmente em crianças; utilizar CI em dose alta associado a LABA; associar antileucotrieno ou teofilina; utilizar corticosteróide por via oral na menor dose necessária para

controle dos sintomas e/ou nas exacerbações; no caso de não obtenção do controle deve-se considerar a introdução

de terapêutica com anticorpos monoclonais anti-IgE (quadro 6).

Quadro 5 - Recomendações para utilização dos dispositivos inalatórios.

Aerossol dosimetrado - spray

- Retirar a tampa.
- Agitar o dispositivo.
- Posicionar a saída do bocal verticalmente 2 a 3 cm da boca.
- Manter a boca aberta.
- Expirar normalmente.
- Coordenar o acionamento do dispositivo no início da inspiração lenta e profunda.
- Fazer pausa pós-inspiratória de no mínimo 10 segundos.
- Nova aplicação pode ser repetida após 15 a 30 segundos.

Inaladores de pó

- Preparo da dose:

Aerolizer: retirar a tampa do inalador de pó e colocar uma cápsula. Em seguida, perfurá-la, comprimindo as garras laterais.

Turbuhaler: retirar a tampa, manter o IP na vertical, girar a base colorida no sentido anti-horário e depois no sentido horário até escutar um clique.

Diskus: abrir o IP rodando o disco no sentido anti-horário. Em seguida puxar sua alavanca para trás até escutar um clique.

Pulvinal: retirar a tampa, manter o IP na vertical, apertar o botão marrom com uma mão, girar o IP no sentido anti-horário com a outra mão (aparecerá marca vermelha). Em seguida, soltar o botão marrom e girar o IP no sentido horário até escutar um clique (aparecerá a marca verde).

- Expirar normalmente e colocar o dispositivo na boca.
- Inspirar o mais rápido e profundo possível (fluxo mínimo de 30 L/min).
- Fazer pausa pós-inspiratória de dez segundos.
- No caso do Aerolizer, após inalação do produto, verificar se há resíduo de pó na cápsula. Em caso positivo, repetir as manobras anteriores.

IP: inalador de pó.

Quadro 6 - Tratamento de manutenção inicial baseado na gravidade

Gravidade	Alívio	Primeira escolha	Alternativa	Uso de corticóide oral
Intermitente	Beta-2 de curta duração	Sem necessidade de medicamentos de manutenção		
Persistente leve	Beta-2 de curta duração	CI dose baixa	Antileucotrieno Cromonas*	Corticosteróide oral nas exacerbações graves
Persistente moderada	Beta-2 de curta duração	CI dose moderada* a alta Ou CI dose baixa a moderada, associado a LABA	Baixa a moderada dose de CI associada a antileucotrieno ou teofilina	Corticosteróide oral nas exacerbações graves
Persistente grave	Beta-2 de curta duração	CI dose alta* CI dose alta + LABA	Alta dose de CI + LABA, associados a antileucotrieno ou teofilina	Cursos de corticóide oral a critério do médico, na menor dose para se atingir o controle

* Especialmente em crianças. CI: corticosteróide inalado; LABA: beta2 agonista de longa duração.

Em todos os casos deve ser promovido o controle ambiental e implantada e mantida a educação em asma para pacientes e cuidadores.

Tratamento de manutenção baseado no estado de controle

O estado de controle do paciente com asma e o tratamento no momento da avaliação determinam a escolha e a dose dos medicamentos a serem prescritos. Se, durante determinada avaliação, o paciente não se encontra controlado, deve ser promovido o incremento do esquema terapêutico, aumentando-se as doses e/ou as classes de

medicamentos, e passar para a etapa seguinte de tratamento. Se o controle estiver mantido por pelo menos três meses, o paciente deve ter seus medicamentos ou doses reduzidas de acordo com a etapa anterior, em níveis suficientes para se manter o controle. Se a asma estiver parcialmente controlada, o médico deve julgar a passagem para a etapa seguinte, considerando aspectos como satisfação do paciente com o nível de controle, efeitos adversos dos medicamentos a serem prescritos, atividades do paciente, presença de co-morbidades e história de asma quase fatal (quadros 7 e 8).

Quadro 7 - Etapas do tratamento de manutenção da asma baseadas no estado de controle (Vide quadro 3).

Etapas de tratamento				
Educação em asma				
Controle ambiental				
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N	Beta-2 de curta duração S/N
	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Adicionar um ou mais em relação à etapa 3	Adicionar um ou mais em relação à etapa 4
Opção preferencial	CI baixa dose	CI baixa dose + LABA	Moderada ou alta dose de CI + LABA	Corticosteróide oral dose baixa
Outras opções	Em crianças < 6 anos, dose moderada de CI Antileucotrienos	CI dose moderada CI baixa dose + Antileucotrieno	Antileucotrienos Teofilinas	Anti-IgE
	CI dose baixa + teofilinas			

s/n: se necessário; CI: corticosteróide inalatório; LABA: beta-2 agonista de longa duração.

Adaptado da atualização do *Global Initiative for Asthma*, 2006.

Quadro 8 - Esquema simplificado para o tratamento da asma baseado no estado de controle (Vide quadro 3).

Estado de Controle	Conduta
Controlado	Manter o paciente na mais baixa etapa de controle
Parcialmente controlado	Considerar aumentar a etapa de controle
Não controlado	Aumentar a etapa até a obtenção do controle
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência

Adaptado da atualização do *Global Initiative for Asthma*, 2006.

A segunda etapa representa o tratamento inicial para a maioria dos pacientes com asma persistente, virgens de utilização de CI. No entanto, se na avaliação inicial, ficar estabelecido que o paciente apresenta asma não controlada e os sintomas e avaliação funcional caracterizarem o paciente como portador de asma moderada ou grave, o tratamento pode ser iniciado na etapa 3.

Aspectos importantes relacionados ao tratamento da asma

Ainda que os diversos CI inalados sejam igualmente efetivos em doses equivalentes (Quadro 4), caso o paciente se mantenha sintomático com determinado CI, recomenda-se a sua troca por outro CI e/ou sua associação com LABA. Antes da troca, certificar-se quanto à sua correta utilização e excluir outros fatores de descontrole.

Não se recomenda o uso isolado de LABA como medicação de controle em asma persistente.

Pacientes com asma persistente grave tratados de forma adequada e que necessitem de uso freqüente de corticosteróides orais devem ter seguimento diferenciado por tratar-se de provável asma refratária ou de difícil controle.

Acompanhamento

Pacientes com asma persistente devem ser avaliados regularmente. Nos classificados como moderados e graves, especial atenção deve ser dada ao crescimento e à função pulmonar (PFE, espirometria) a cada consulta, com avaliação oftalmológica e densitometria óssea anualmente. Nos pacientes graves é aconselhável a medição do PFE matinal

antes do uso de broncodilatadores. A espirometria deve ser realizada, sempre que possível, para avaliação do controle da asma e nas mudanças de esquema terapêutico.

Encaminhamento ao especialista

Os pacientes devem ser encaminhados ao especialista nas seguintes situações: dúvida sobre o diagnóstico da doença (por exemplo, asma *versus* doença pulmonar obstrutiva crônica, tosse persistente ou dispnéia sem causa aparente); provável asma ocupacional; asma de difícil controle (asma instável, sintomas contínuos apesar de altas doses de CI ou necessidade de uso de corticosteróide sistêmico para controle); piora da asma na gravidez; adesão fraca ao tratamento e problemas psicossociais; alta hospitalar recente; entidades clínicas complicando a asma (por exemplo, sinusite crônica ou refluxo gastroesofágico persistente grave).

V - Tratamento da crise

As crises de asma devem ser classificadas segundo sua gravidade (Quadro 9) e o tratamento deve ser instituído imediatamente⁵⁹⁻⁶¹.

Identificação do asmático de risco

A causa da morte por asma é asfixia na quase totalidade dos casos, raramente decorre de tratamento excessivo, por isto é preciso identificar os seguintes aspectos que indicam maior risco para os pacientes (**Evidência B**)⁶²: a) crise grave prévia com necessidade de ventilação mecânica ou internação em unidade de terapia intensiva (constituem os fatores de risco mais fortemente associados a crises fatais ou quase-fatais); b) três ou mais visitas à emergência ou duas ou mais hospitalizações por asma nos últimos doze meses; c) uso freqüente de corticosteróide sistêmico; d) uso de dois ou mais frascos de aerossol dosimetrado de broncodilatador por mês; e) problemas psicossociais (por exemplo, depressão, baixo nível socioeconômico, dificuldade de acesso à assistência, falta de aderência a tratamentos prévios); f) presença de co-morbidades (doença cardiovascular ou psiquiátrica); g) asma lábil, com marcadas variações de função pulmonar (> 30% do PFE ou do VEF1); e h) má percepção do grau de obstrução.

No quadro 10 estão mostradas as indicações para a realização de exames complementares.

Quadro 9 - Classificação da intensidade da crise de asma em adultos e crianças.

Achado*	Muito grave	Grave	Moderada/leve
Gerais	Cianose, sudorese, exaustão	Sem alterações	Sem alterações
Estado mental	Agitação, confusão, sonolência	Normal	Normal
Dispnéia	Grave	Moderada	Ausente/leve
Fala	Frases curtas/monossilábicas. Lactente: maior dificuldade alimentar	Frases incompletas/parciais. Lactente: choro curto, dificuldade alimentar	Frases completas
Musculatura acessória	Retrações acentuadas ou em declínio (exaustão)	Retrações subcostais e/ou esternocleidomastoideas acentuadas	Retração intercostal leve ou ausente
Sibilos	Ausentes com MV localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes com MV normal/localizados ou difusos
FR (irm)**	Aumentada	Aumentada	Normal ou aumentada
FC (bpm)	> 140 ou bradicardia	> 110	≤ 110
PFE (% melhor ou previsto)	< 30%	30-50%	> 50%
SaO ₂ (ar ambiente)	< 90%	91-95%	> 95%
PaO ₂ (ar ambiente)	< 60 mmHg	Ao redor de 60 mmHg	Normal
PaCO ₂ (ar ambiente)	> 45 mmHg	< 40 mmHg	< 40 mmHg

* A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da crise.

** FR em crianças normais: < 2 meses, < 60 /min; 2-11 meses, < 50/min; 1-5 anos, < 40 /min; 6-8 anos, < 30 /min; > 8 anos = adulto.

MV: murmúrio vesicular; FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; PFE: pico de fluxo expiratório; SaO₂: saturação de oxigênio no sangue arterial; PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial.

Quadro 10 - Indicações de exames complementares.

Gasometria	Sinais de gravidade, PFE < 30% após tratamento ou SaO ₂ < 93%
Radiografia de tórax	Possibilidade de pneumotórax, pneumonia ou necessidade de internação por crise grave
Hemograma	Suspeita de infecção. Neutrófilos aumentam quatro horas após o uso de corticosteróides sistêmicos
Eletrólitos	Coexistência com doenças cardiovasculares, uso de diuréticos ou altas doses de agentes beta2 agonistas, especialmente se associados a xantinas e corticosteróides

PFE: Pico de fluxo expiratório; SaO₂: saturação de oxigênio no sangue arterial.

Tratamento medicamentoso

O tratamento deve ser baseado no quadro clínico e, quando possível, na avaliação objetiva da limitação ao fluxo aéreo, pela espirometria, medida do PFE, ou da saturação de oxigênio no sangue arterial, quando possível (**Evidência A**) (quadro 9). O algoritmo de tratamento da crise de asma no pronto-socorro (figuras 2 e 3) determina a administração seqüencial de drogas e a necessidade de avaliação continuada da resposta clínica.

Doses adequadas e repetidas de agente beta-2 agonista por via inalatória a cada 10 a 30 minutos na primeira hora constituem a medida inicial de tratamento (**Evidência A**)⁶³.

O efeito do beta-2 agonista de curta duração administrado por aerossol dosimetrado acoplado a espaçador é semelhante ao obtido por nebulizador de jato, sendo eficaz mesmo em casos de crises graves (**Evidência A**)⁶⁴.

Na crise grave está indicada a utilização de brometo de ipratrópio em doses repetidas, administrado conjuntamente com os agentes beta-2 agonistas de curta duração por nebulização ou por aerossol dosimetrado (**Evidência A**)⁶⁵.

O uso de beta-2 agonista de curta duração administrado por via intravenosa pode ser uma alternativa farmacológica na tentativa de se evitar a evolução para insuficiência respiratória e a necessidade de suporte ventilatório, especialmente em pacientes pediátricos, que se apresentam com quadros graves (**Evidência B**)⁶⁶.

Nas crises moderadas e graves o oxigênio deve ser utilizado. A administração pode ser feita por cânula nasal a 2 L por minuto, máscara facial (simples ou Venturi), campânula ou tenda. Nos pacientes adultos, a meta é manter a saturação de oxigênio no sangue arterial ≥ 92%, sendo que em gestantes, pacientes com doenças cardiovasculares e crianças a meta é mantê-la igual ou superior a 95% (**Evidência A**)⁶⁷.

Corticosteróides reduzem a inflamação, aceleram a recuperação e diminuem o risco de crise fatal. Os pacientes atendidos na emergência devem receber corticosteróides sistêmicos precocemente, já na primeira hora de atendimento. O uso de corticosteróide por via oral ou endovenosa tem efeito equivalente⁶⁸⁻⁷⁰. As doses indicadas estão nos algoritmos de tratamento (Figuras 2 e 3). Não há evidências suficientes que indiquem a utilização dos CI na crise em substituição aos corticosteróides sistêmicos⁷¹. A aminofilina não tem indicação como tratamento inicial. Em pacientes muito graves, hospitalizados, ela poderá ser considerada como tratamento adjuvante⁷²⁻⁷⁵.

A administração intravenosa de sulfato de magnésio tem sido proposta como forma adjuvante de tratamento para as exacerbações mais graves, sendo a melhor indicação para os pacientes refratários à terapêutica inalatória com

beta-2 agonista de curta duração. A dose recomendada para adultos é de 1 a 2 g em infusão venosa durante vinte minutos, e na população pediátrica, 25 a 75 mg/kg, com dose máxima de 2 g (**Evidência A**)⁷⁶⁻⁷⁸.

Avaliação da resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento inicial (entre 30 e 60 minutos) e a reclassificação do paciente representam os critérios mais úteis para se determinar o prognóstico com respeito à admissão, alta e necessidade de medicação posterior.

Conduta na alta do paciente do pronto-socorro

Antes da alta hospitalar, o paciente deve receber as seguintes orientações: utilizar 40 a 60 mg de prednisona/dia, por sete a dez dias para adultos e, para crianças, 1 a 2 mg/Kg/dia (máximo de 60 mg/dia) por três a cinco dias^{69, 79-81}; utilizar técnica adequada quanto ao uso da medicação inalatória⁸²; seguir plano de ação em caso de exacerbação⁸³; procurar o médico assistente o mais rápido possível (preferivelmente em uma semana), preferencialmente especialista⁸⁴.

Erros e deficiências mais comuns durante o tratamento no pronto-socorro

Os erros e deficiências mais comuns durante o tratamento no pronto-socorro são: história e exame físicos inadequados; falta de medidas funcionais para avaliação da gravidade e da resposta ao tratamento; não identificação de paciente com asma de risco; uso de aminofilina como tratamento principal e inicial; subdoses de agentes beta-2 agonistas de curta duração ou grande intervalo entre as doses; não utilização de espaçadores ou técnica de inalação inapropriada para população pediátrica⁸⁵; dose insuficiente ou demora na administração de corticosteróides.

Por ocasião da alta, os erros e deficiências mais comuns são: liberação precoce do pronto-socorro; falta de orientação da técnica de uso dos aerossóis; não orientação para tratamento de longo prazo; não orientação sobre retorno à emergência se necessário; falta de orientação quanto aos sinais de piora; não prescrição de prednisona ou equivalente; não encaminhamento dos casos graves aos serviços especializados.

VI - Asma de difícil controle

A asma de difícil controle (ADC) acomete menos de 5% dos asmáticos. Em 1998, a ADC foi definida como a falta de controle da doença, quando são usadas as doses máximas recomendadas dos fármacos inalatórios prescritos⁸⁶. Outras denominações comumente usadas são asma resistente, refratária, lábil (*brittle asthma*) e fatal.

O diagnóstico de ADC só deve ser estabelecido após período variável de três a seis meses de minuciosa avaliação clínico-funcional, sendo essencial descartar doenças concomitantes ou que simulam asma. Devido à falta de definição consensual da ADC, optamos por combinar os critérios clínicos da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* (Quadro 11) (**Evidência D**)^{87, 88}.

Para a definição de ADC são necessários pelo menos um critério maior e dois menores, acompanhamento mínimo de seis meses, exclusão de outros diagnósticos, avaliação e tratamento de fatores agravantes e certificar-se de que há boa adesão ao tratamento.

A asma é uma doença de múltiplos fenótipos que resulta de interação complexa entre fatores genéticos e ambientais⁸⁹⁻⁹⁵. A ADC tem fenótipos distintos caracterizando vários subtipos, como (**Evidência B**): asma com obstrução persistente e pouco reversível devida a remodelamento brônquico; asma quase fatal ou fatal (crises graves com necessidade de ventilação não invasiva ou intubação e ventilação mecânica); asma lábil tipo I (variação diurna do

PFE acima de 40% em mais de 50% dos dias em que foi realizada a monitorização), e tipo II (crise súbita com risco de vida); asma menstrual (crises quase fatais no início do ciclo menstrual); asma com sensibilidade a aspirina (associação com rinite, polipose nasal e sinusite crônica).

O custo do tratamento da ADC é elevado, em geral dez vezes maior do que o da asma leve, principalmente pelo grande número de internações por ano (**Evidência C**)⁹⁷. Seu manejo deve ser feito por especialista. Quando adequado, melhora a qualidade de vida dos pacientes e reduz o custo da doença. Baseia-se em: primeiro passo – certificar-se do diagnóstico correto (**Evidência B**)⁹⁸; segundo passo – identificar, controlar e tratar os problemas que dificultam o controle da asma, como fatores desencadeantes (ambientais, medicamentos, tabagismo), co-morbidades (doença do refluxo gastroesofágico, rinossinusite, distúrbios psicossociais), má adesão ao tratamento, e técnica inadequada de uso dos aerossóis (**Evidência B**)⁹⁹⁻¹⁰²; terceiro passo – otimização do esquema de tratamento.

Um dos fatores que mais dificultam o manejo da ADC é a má adesão ou aderência ao tratamento (**Evidência B**). É de fundamental importância identificar este grupo de pacientes com perguntas diretas sobre o uso dos medicamentos, controlar as marcações de dose dos dispositivos de pó seco e consultar seus familiares sobre o uso dos fármacos.

As opções terapêuticas para o tratamento da ADC são reduzidas e a maioria dos pacientes necessita de corticosteróides orais (**Evidência B**). Os resultados dos tratamentos com drogas alternativas como ciclosporina, methotrexate, dapsona, sais de ouro e colchicina são decepcionantes (**Evidência B**)⁸⁷. Entretanto, alguns asmáticos têm resposta clínico-funcional acentuada e por isto devem receber teste terapêutico individual. O omalizumab é um novo medicamento que pode ser muito útil na ADC (**Evidência A**)^{103, 104}.

VII - Perspectivas terapêuticas

Anti-TNF- α

Os inibidores de TNF α atualmente disponíveis são anticorpos monoclonais contra TNF α (infliximabe e adalimumabe) ou o receptor de TNF solúvel fundido com IgG humana (etanercepte).

Os efeitos do etanercepte como tratamento adicional ao CI em pacientes com asma grave resultaram em melhor controle dos sintomas, da função pulmonar e da hiperresponsividade brônquica à metacolina. Faltam estudos controlados e em maior número de pacientes para maior consistência desta forma de tratamento (**Evidência C**)¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Roflumilaste

Trata-se de um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 com atividade antiinflamatória que tem sido estudado para o tratamento da asma. Sua ação principal é a inibição da degradação do monofosfato cíclico de adenosina. A maior parte dos estudos clínicos fase III ainda não está publicada na íntegra. Deve-se aguardar resultados mais consistentes (**Evidência C**)¹⁰⁹⁻¹¹².

Anti-IL-4

A IL-4 atua através de seu receptor de membrana IL-4R, sendo importante nas reações imunes mediadas pela IgE. Numerosas terapias anti-IL-4 falharam em sua avaliação clínica. As drogas eram seguras, sem reações adversas nem produção de auto-anticorpos, mas não conseguiram melhorar a asma, seja por causa do período curto de tempo estudado seja pela via de administração (inalatória, com ação local e sem absorção sistêmica). O anticorpo humano anti-IL-4R α encontra-se em desenvolvimento pré-clínico. Entretanto, mais estudos clínicos necessitam ser desenvolvidos (**Evidência C**)¹¹³.

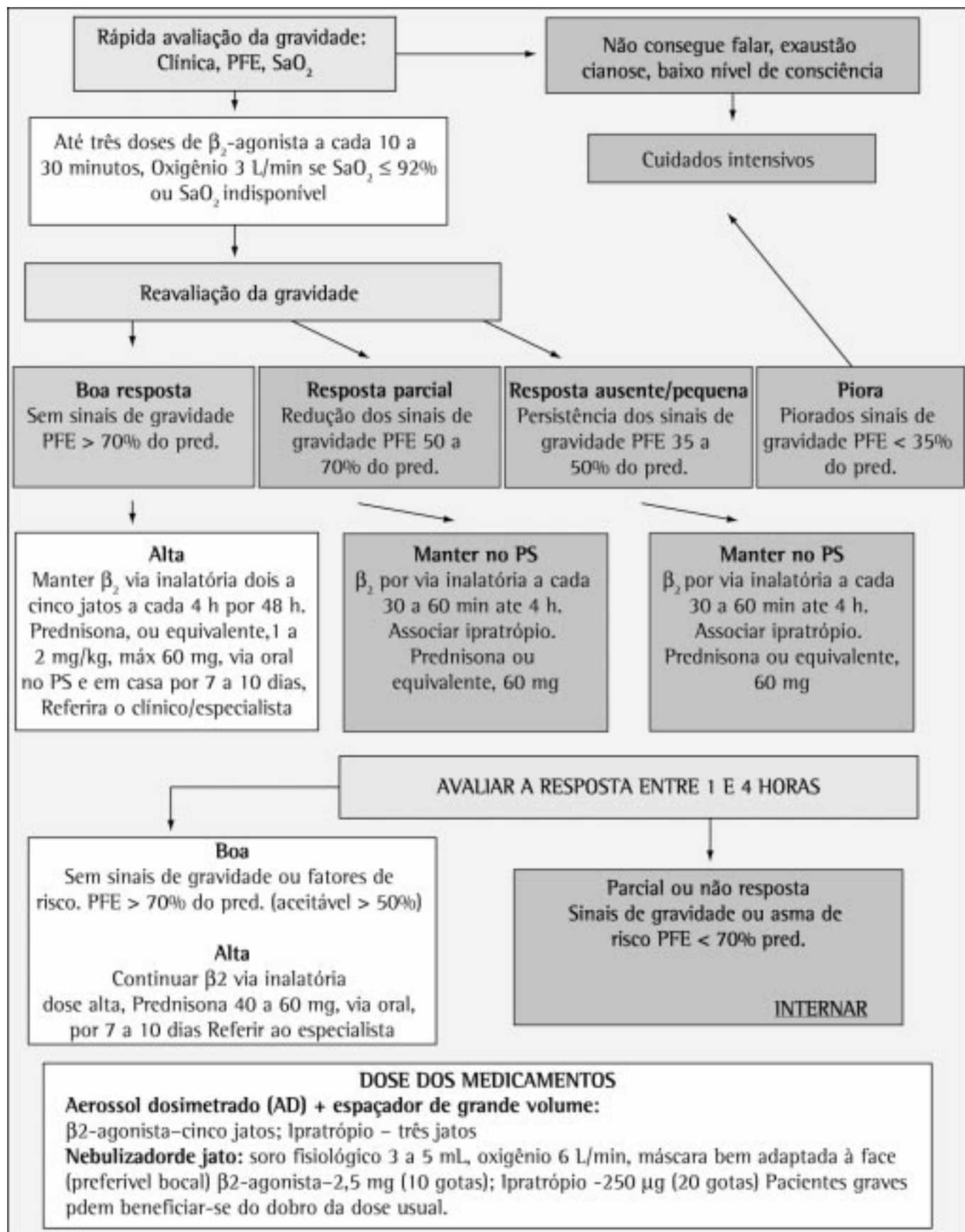


Figura 2 - Algoritmo de tratamento da crise de asma do adulto no pronto-socorro. PFE: pico de fluxo expiratório; SaO₂: saturação de oxigênio no sangue arterial; PS: pronto-socorro.

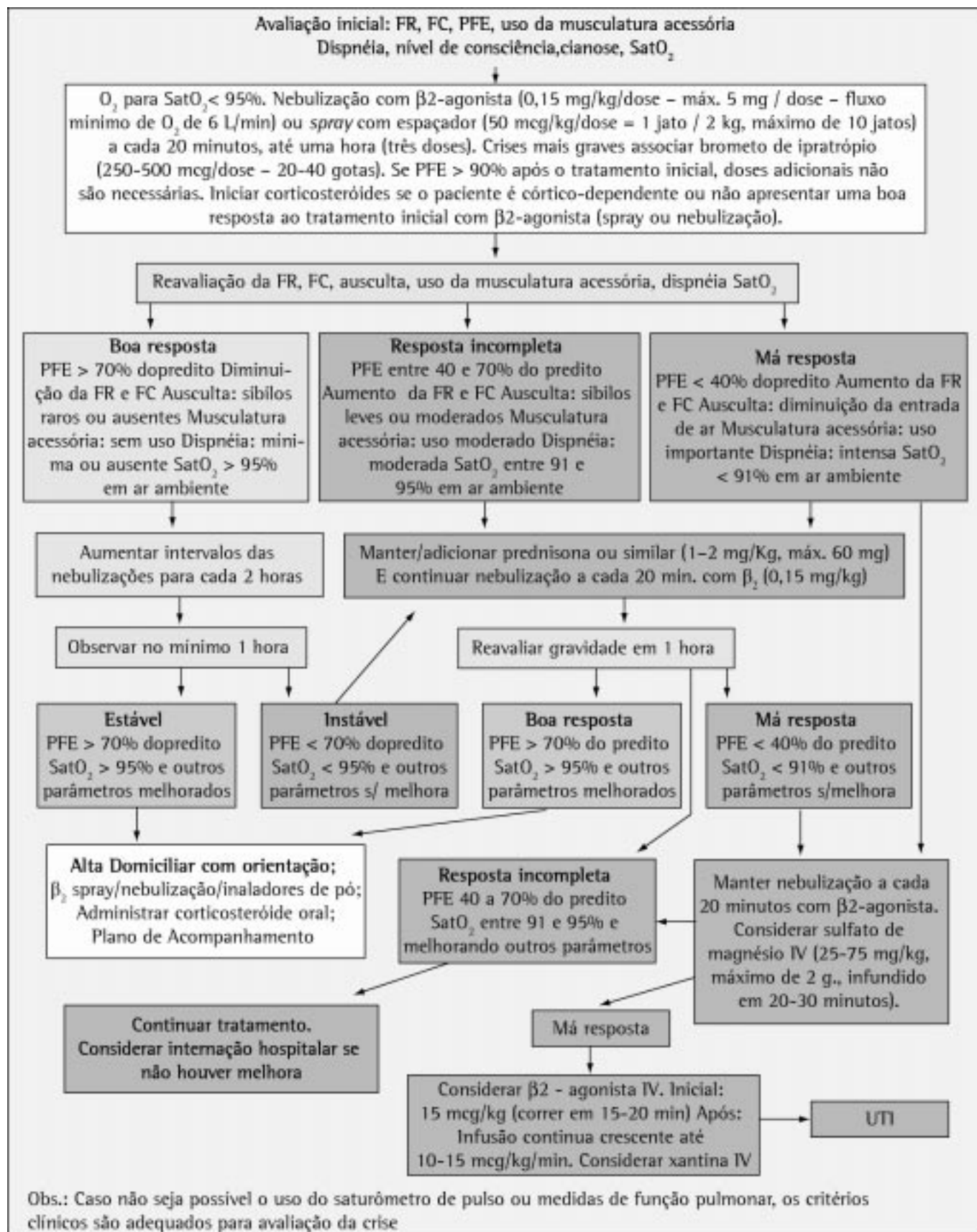


Figura 3 - Algoritmo de tratamento da crise de asma da criança no pronto-socorro. FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; PFE: pico de fluxo expiratório; SatO₂: saturação de oxigênio no sangue arterial; UTI: unidade de terapia intensiva.

Quadro 11 - Critérios para o diagnóstico da asma de difícil controle.

<p>Maiores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altas doses de CI (CI em mcg/dia) - Adultos: beclometasona > 2.000, budesonida > 1.600 e fluticasona > 1.000 - Crianças: beclometasona ou budesonida > 800 e fluticasona > 400 • Corticosteróides orais \geq 50% dos dias do ano <p>Menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de outro medicamento diário além dos CI - LABA, antagonistas dos leucotrienos ou teofilina • Necessidade diária ou quase diária de beta-2 agonistas de curta duração • Obstrução persistente do fluxo aéreo - VEF1 < 80% previsto, variação diurna do pico de fluxo expiratório > 20% • Uma ou mais exacerbações com necessidade de ida a pronto-socorro por ano • Três ou mais cursos de corticosteróide oral por ano • Piora rápida após redução de pelo menos 25% da dose de corticosteróides orais ou CI • História anterior de exacerbação de asma quase fatal

Combinação dos critérios: *American Thoracic Society* 2000 e *European Respiratory Society* 1999.

CI: corticosteróide inalatório; LABA: beta agonista de ação prolongada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Anti-IL-5

Anticorpos monoclonais humanizados foram sintetizados contra a IL-5 (mepolizumabe) e o IL-5Ra, objetivando depletar os eosinófilos dos tecidos.

Embora a administração da anti-IL-5 tenha diminuído significativamente o número de eosinófilos na submucosa brônquica, não depletou na mesma proporção os eosinófilos séricos ou do escarro. Não há evidências até agora de que a anti-IL-5 tenha afetado de maneira significativa os desfechos clínicos da asma (**Evidência C**)¹¹³.

VIII - Educação em asma

A educação associada ao tratamento farmacológico constitui um dos pilares fundamentais no tratamento da asma. Ajuda do paciente e dos familiares na aquisição de motivações, habilidades e confiança no tratamento, o que permite um impacto positivo na mudança ativa de comportamento frente à doença, e ajuda a estabelecer vida normal a essas pessoas¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Uma revisão sistemática da literatura, realizada em 2005, identificou 101 estudos que tratavam de programas de educação para adultos portadores de asma. Destes, 45 foram incluídos na análise final, sendo 36 ensaios clínicos controlados e randomizados. Concluiu que a intervenção educacional é satisfatória para bons desfechos em saúde, ou seja, permite melhor controle da asma, reduz o número de hospitalizações, de visitas ao pronto-socorro e de visitas não agendadas ao ambulatório, além de reduzir o absenteísmo ao trabalho e à escola, e os episódios de asma noturna¹¹⁷.

No Brasil, as pesquisas também demonstraram os benefícios desses programas no controle clínico da doença, nos custos diretos e também na qualidade de vida tanto de adultos como de crianças¹¹⁸⁻¹¹⁹.

A educação em asma pode ser direcionada a diferentes públicos: a) população em geral - informar que a asma é uma doença pulmonar crônica que, se adequadamente tratada, pode ser controlada, permitindo uma vida normal; b) profissionais ligados à saúde - garantir o diagnóstico correto e a recomendação terapêutica adequada para, conse-

qüentemente, diminuir a morbidade e a mortalidade¹²¹; c) asmáticos - devem ser educados a reconhecer os sintomas, conhecer os fatores desencadeantes e como evitá-los, a participar ativamente do tratamento, identificando os medicamentos e conhecendo as ações a serem tomadas conforme a evolução da doença¹²²; d) familiares e cuidadores - no sentido de se sentirem confortados com as condutas a serem adotadas em relação à evolução da doença; educação nas escolas, empresas públicas e privadas, e seguradoras de saúde - como lidar com a morbidade e a mortalidade relacionadas à asma¹²³.

Quanto à forma os programas podem ser informativos ou estruturados. O programa informativo (não estruturado) tem conteúdo programático mínimo, com simples informação oral, escrita ou por programação^{124,125}. O estruturado confere melhores resultados e possui os seguintes requisitos: informação educacional que utiliza as formas escrita, verbal, visual e/ou auditiva; linguagem acessível e adaptada à população-alvo; monitorização dos sintomas e/ou do PFE (usar escores de sintomas, e/ou de uso de broncodilatador e/ou de PFE); consulta médica regular (reavaliação programada do paciente pelo médico e por outros profissionais de saúde); plano de ação individual por escrito que deve ser explicado e entregue ao paciente¹¹⁷⁻¹²⁶.

O conteúdo básico de um programa de asma é apresentado no quadro 12¹¹⁵.

O plano de ação por escrito pode ser colocado em prática pelo próprio paciente (automanejo) e planejado em parceria de acordo com os itens do quadro 12 e o modelo apresentado no quadro 13 (quadro 14).

Quadro 12 - Conteúdo educacional programático (O "ABCD" da asma).

- Abordar os fatores agravantes e orientar como evitá-los
- Buscar medicamentos apropriados e com técnica adequada
- Colocar em prática a execução de um plano de ação
- Descrever os efeitos colaterais dos medicamentos usados e saber como minimizá-los

Quadro 13 - Itens de um plano de ação adequado.

- Especificação do tratamento de manutenção.
 - Monitorização dos sintomas da asma e/ou do PFE quando indicado
- Reconhecimento dos sinais e sintomas precoces de exacerbação
- Proposta de alteração do esquema terapêutico
- Tratamento domiciliar das crises leves
- Indicações claras de quando procurar um serviço de emergência

PFE: pico de fluxo expiratório.

Quanto a um programa de educação em asma no serviço público, se houver persistência, cidadania, compromisso e empenho é possível estruturar um programa de educação em asma que pode ser adaptado às condições locais e à população alvo. A seguir é apresentado um modelo ideal para servir de base a um programa real¹¹⁸⁻¹²⁰.

Modelo de funcionamento de um programa de educação

Podemos aplicar uma sistematização de atendimento por etapas que inclui pré-consulta, consulta médica e pós-consulta¹¹⁵.

Pré-consulta: Na sala de espera poderá existir uma televisão com um aparelho para apresentação de vídeos educativos sobre asma. A pré-consulta pode ser realizada pela equipe de enfermagem, alunos de graduação pertencentes

a ligas acadêmicas de asma, que facilitam o programa de treinamento para atendimento básico, ou alguém da comunidade interessado em ajudar e treinado devidamente no programa¹²⁵.

Quadro 14 - Plano de ação por escrito.

Paciente (nome):	Idade:
Classificação da asma:	Data:
Medicamentos de manutenção utilizados:	PFE:
Seus sintomas e sinais precoces de crise: _____	
Quando isso acontecer, faça o seguinte: _____	
<ul style="list-style-type: none"> Procure a emergência se após 12 horas seu tratamento de crise não fizer efeito, ou se antes disso aparecerem os seguintes sintomas indicativos de gravidade: _____ e/ou muita falta de ar, tosse persistente e exaustiva, suor frio, fala entrecortada, noite sem conseguir dormir, dedos arroxeados. NESTE CASO, PROCURE LOGO AJUDA MÉDICA, NÃO FIQUE EM CASA SE ESTIVER PASSANDO MAL 	

PFE: pico de fluxo expiratório.

A ficha clínica de pré-consulta inclui: dados antropométricos, questionário de avaliação subjetiva da dispnéia, escala analógica visual de dispnéia com quatro pontos, mensuração da pressão arterial, pulso, frequência respiratória e verificação do PFE pré e pós-broncodilatador.

Consulta médica: A consulta é sistematizada e constitui-se em interrogatório sobre intensidade e frequência dos sintomas da asma.

Os fatores que frequentemente limitam a boa resposta ao tratamento são pesquisados em um interrogatório que inclui adesão ao tratamento, co-morbidades associadas, uso de outros medicamentos e eventos adversos. A composição de informações, levando-se em conta a dose da medicação em uso e a expressão de sintomas e do PFE, determina a condição de controle da asma, que pode estar bem controlada, não controlada ou exacerbada. Essa análise sistematizada determina a prescrição. O tratamento preconizado segue a recomendação do consenso baseado na classificação de gravidade da asma¹¹⁶.

Pós-consulta: A pós-consulta divide-se em duas etapas. A primeira etapa dá-se logo após o término da consulta: a equipe de enfermagem revisa a prescrição médica e treina o paciente para o uso da medicação inalatória. Na segunda etapa da pós-consulta, os pacientes participam de um programa de educação agendado para um dia da semana, e cada paciente deverá participar de uma palestra educativa por mês, tendo que cumprir o mínimo de seis palestras em seis meses. As palestras educativas são realizadas pelos acadêmicos de Enfermagem e/ou Medicina, ou algum profissional interessado ou até mesmo alguém da comunidade que deseje ajudar¹²⁸.

Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento é essencial para um resultado positivo. Ela é sempre considerada um item bastante difícil, principalmente em doenças crônicas como a asma. Por esse motivo, é fundamental avaliá-la e tentar estratégias práticas para aumentá-la^{129,130}.

No quadro 15 estão resumidas as principais causas de dificuldades de adesão ao tratamento

Cerca de metade dos pacientes não aderem ao tratamento, mesmo com a medicação gratuitamente fornecida, geralmente por desconhecimento da importância do tratamento regular de manutenção.

Os programas de educação visam a sanar estas dificuldades, tentando maximizar o controle da doença¹²⁹. Em um país como o Brasil, a implementação de estruturas de atendimento associadas à educação do paciente é fundamental para propiciar o adequado manejo da asma.

IX - Asma em situações especiais

Asma no idoso

Os asmáticos idosos podem ser divididos em dois grandes grupos: asmáticos que envelheceram e aqueles que têm asma de início tardio. A asma é subdiagnosticada no idoso por várias razões¹³²⁻¹³⁴: menor percepção da dispnéia; interpretação da dispnéia como uma consequência natural da idade; presença de doenças associadas (cardiovasculares, hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatias aspirativas e obesidade, entre outras); dificuldade de comprovação objetiva da obstrução das vias aéreas.

Quadro 15 - Principais causas de dificuldades de adesão ao tratamento.

Ligadas ao médico	<ul style="list-style-type: none"> Má identificação dos sintomas e dos agentes desencadeantes Indicação inadequada de broncodilatadores Falta de treinamento das técnicas inalatórias e de prescrição de medicamentos preventivos Diversidade nas formas de tratamento Falta de conhecimento dos consensos
Ligadas ao paciente	<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da medicação na ausência de sintomas Uso incorreto da medicação inalatória Complexidade dos esquemas terapêuticos Suspensão da medicação devida a efeitos indesejáveis Falha no reconhecimento da exacerbção dos sintomas

As etapas do tratamento não diferem das dos indivíduos de outras faixas etárias, mas alguns aspectos merecem ser enfatizados¹³²⁻¹³⁸; co-morbidades são comuns e devem ser identificadas e tratadas; interações medicamentosas são frequentes e podem dificultar o controle da asma ou das doenças associadas; os efeitos adversos dos beta-2 agonistas e das xantinas como tremores, hipocalemia, taquicardia, arritmias e aumento do consumo de oxigênio podem ser mais graves; por sua maior segurança os anticolinérgicos devem ser indicados quando for necessária medicação broncodilatadora contínua; a vacinação anual anti-influenza e a antipneumocócica a cada cinco a sete anos

deve ser indicada; a técnica de utilização de medicações inalatórias deve ser revisada regularmente e a utilização de espaçadores para o uso dos aerossóis dosimetrados deve ser estimulada quando inaladores de pó não puderem ser utilizados; é fundamental verificar a adesão, que pode ser inadequada devido à prescrição de vários medicamentos, declínio cognitivo com perda de memória, limitações físicas, dificuldade na compra por questões financeiras ou apatia.

Asma na gravidez

A gravidez tem um efeito variável sobre o curso da asma, que pode permanecer estável, piorar ou melhorar, com retorno ao estado anterior à gravidez em cerca de três meses após o parto¹³⁹.

Os sintomas geralmente melhoram durante as últimas quatro semanas da gravidez e o parto não costuma se associar com piora da asma. O curso da asma em sucessivas gestações costuma ser semelhante em cada paciente¹⁴⁰.

O manejo difere muito pouco daquele preconizado para não grávidas. O subtratamento resulta em maior risco para a mãe e para o feto do que o uso de quaisquer drogas necessárias para o controle da doença¹⁴¹⁻¹⁴³. O baixo risco de

malformações congênitas associadas às medicações usualmente utilizadas no tratamento da asma está documentado^{144,145}. A budesonida é o CI de preferência para a gestação por apresentar mais dados referentes à segurança e eficácia (**Evidência A**).

Pacientes com asma mal controlada devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto ao retardo de crescimento intra-uterino do feto e pré-eclâmpsia, e ter consultas mensais de avaliação pulmonar (**Evidência B**)^{144,146}. Monitorização fetal intensiva é essencial em mulheres com asma aguda durante a gravidez. Algumas medicações potencialmente usadas para indicações obstétricas em pacientes com asma devem ser evitadas pela possibilidade de broncoespasmo. Estas incluem prostaglandina F2-alfa, ergonovina e agentes antiinflamatórios não esteróides (pacientes sensíveis). A ocitocina é a droga de escolha para indução do parto. Crises de asma durante o parto devem ser tratadas de maneira usual.

A categorização das drogas na gravidez é mostrada no Quadro 16.

O quadro 17 mostra as drogas utilizadas para asma na gravidez com as respectivas categorias propostas pelo Food and Drug Administration.

Quadro 16 - Drogas na gravidez. Classificação do Food and Drug Administration.

Categoria	Interpretação
A	Estudos controlados mostram risco ausente Estudos bem controlados, adequados, em mulheres grávidas, não demonstram risco para o feto.
B	Nenhuma evidência de risco em humanos Achados em animais mostraram risco, mas em humanos não ou, se estudos humanos adequados não foram feitos, os achados em animais foram negativos.
C	Risco não pode ser excluído Não existem estudos positivos em humanos e em animais para risco fetal ou inexistem estudos. Contudo, os benefícios potenciais justificam o risco potencial.
D	Evidência positiva de risco Dados de investigação ou após liberação no mercado mostram risco para o feto. Mesmo assim, os benefícios potenciais podem sobrepujar o risco.
X	Contra-indicado na gravidez Estudos em animais e humanos, ou relatos de investigação ou após liberação no mercado, mostraram risco fetal que claramente é maior que os benefícios potenciais.

Quadro 17 - Drogas anti-asmáticas na gravidez.

Classe	Droga específica	Categoria FDA
Beta 2-agonistas	Salbutamol	C
	Epinefrina	C
	Salmeterol	C
	Formoterol	C
	Terbutalina	B
Metilxantinas	Teofilina	C
Anticolinérgicos	Ipratrópio	B
Corticosteróides	Prednisona	Não classificada
	Budesonida	B
	Beclometasona	C
	Triamcinolona	C
	Flunisolida	C
Cromonas	Fluticasona	C
	Cromoglicato de sódio	B
Antileucotrienos	Nedocromil	B
	Zafirlucaste	B
	Montelucaste	B

FDA: Food and Drug Administration.

Asma e cirurgia

Os asmáticos apresentam maior risco de complicações pulmonares pós-operatórias e o broncoespasmo intra-operatório deve ser encarado como uma complicação com potencial risco para a vida^{147,148}.

Tem sido sugerido que pacientes com história de atopia apresentam maior risco de reações de hipersensibilidade imediata (rinite, asma, anafilaxia, etc.) ou reações anafilactóides (pseudo-alérgicas) durante o ato cirúrgico ou testes diagnósticos (contrastos radiológicos). Mais recentemente, a hipersensibilidade ao látex das luvas cirúrgicas ou aos materiais utilizados em ambiente hospitalar, tais como cateteres, sondas e cânulas, tem sido implicada em casos de anafilaxia durante o ato cirúrgico.

Durante a anestesia, a intubação traqueal constitui-se no mais vigoroso estímulo para o aparecimento do broncoespasmo. O uso de beta-2 agonista de curta duração pode prevenir o aumento da resistência do sistema respiratório em situações anestésicas especiais¹⁴⁹.

O uso do CI reduz a hiperresponsividade e previne as exacerbações durante a cirurgia. Em pacientes com valores

de VEF1 menores do que 80% do seu melhor valor podem receber um curso breve de corticosteróides orais (**Evidência C**). Portanto, é fundamental alcançar o controle adequado da asma antes de qualquer procedimento e ter uma conduta segura no perioperatório¹⁵⁰.

Asma no lactente

O diagnóstico de asma no lactente é difícil de ser realizado. Muitos lactentes sibilantes são considerados transitórios e a exposição a vírus, especialmente ao vírus respiratório sincicial, pode ser a maior causa da hiperresponsividade. Em lactentes susceptíveis, a presença de atopia predispõe à sensibilização por alérgenos ambientais ou irritantes e, desse modo, a quadros recorrentes de sibilância, sendo a exposição precoce aos ácaros domésticos, fungos e antígenos derivados de animais muito importante para a sensibilização¹⁵¹.

O desenvolvimento de atopia em fase precoce da vida parece relacionar-se à presença de hiperresponsividade das vias aéreas em idade posterior. Por outro lado, dados conflitantes apontam para o fato de que a asma iniciada nos dois primeiros anos de vida pode resultar em função pulmonar reduzida na idade adulta, indicando possível ação deletéria da asma no desenvolvimento da função pulmonar^{152,153}.

O quadro 18 define o risco de asma em lactentes sibilantes (pelo menos três episódios no último ano). Aqueles que apresentam dois critérios maiores, ou um critério maior e dois menores, devem ser considerados de alto risco para sibilância persistente e com provável diagnóstico de asma (risco relativo 2,6 a 5,5 vezes maior)¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

O manejo do lactente com sibilância tem sido muito discutido, especialmente no que diz respeito ao uso dos CI. É inequívoco o benefício desses medicamentos no tratamento da asma em todas as idades e especialmente nos lactentes que preenchem os critérios para asma, mas há alguns argumentos que costumam ser debatidos quando se trata de lactentes¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Argumentos contra o uso de CI em lactentes e pré-escolares: Nem sempre é possível identificar precocemente os asmáticos, e as crises de obstrução brônquica são devidas a várias doenças com diferentes fisiopatologias, vias aéreas estreitas e infecções virais, muitas vezes constituindo uma condição transitória, que necessita somente de medicação sintomática.

Cerca de 80% dos lactentes chiadores não continuarão a apresentar crises de obstrução brônquica na infância e adolescência. Com base em critérios clínicos, é muito difícil prever se um lactente chiador será asmático no futuro. Nos lactentes chiadores, a maioria dos episódios de obstrução brônquica é de origem viral e, quando não há atopia associada, eles permanecem assintomáticos entre as crises.

Recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional e filhos de mães fumantes têm função pulmonar reduzida, mas melhoram com o crescimento pulmonar.

Existem poucos estudos em animais sobre o uso de CI e crescimento pulmonar e também poucos trabalhos sobre o uso de CI em lactentes. As conclusões obtidas, até o presente momento, mostram que há risco potencial do uso de CI em afetar o crescimento pulmonar, principalmente nos dois primeiros meses de vida e que o impacto da perda de fibras elásticas, na velhice, deverá ser maior na população que utilizou CI precocemente.

Argumentos a favor e situações possíveis para o uso de CI nos lactentes chiadores e pré-escolares com sibilância: Os CI devem ser usados em presença de: sintomas contínuos ou mais que duas vezes por semana; crises mais de duas vezes por mês; lactentes que apresen-

tam asma com risco de morte, ou seja, evento ameaçador da vida com insuficiência respiratória aguda grave; lactentes com função pulmonar anormal entre as crises (difícil de avaliar em nosso meio); lactentes chiadores graves (iniciar com altas doses e diminuir o mais rapidamente possível); lactentes chiadores moderados (iniciar com baixas doses e manter ou aumentar a dose, dependendo da resposta clínica); sibilância persistente, após episódio de bronquiolite viral aguda (pacientes internados por insuficiência respiratória aguda, em unidade de tratamento intensivo que, após a alta, mantêm sibilância persistente).

Quadro 18 - Índice clínico para diagnóstico de asma no lactente.

Critérios maiores
1. Um dos pais com asma
2. Diagnóstico de dermatite atópica
Critérios menores
1. Diagnóstico médico de rinite alérgica
2. Sibilância não associada a resfriado
3. Eosinofilia maior ou igual a 4%

Asma induzida pelo exercício

Os termos asma induzida pelo exercício e broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) têm sido usados como sinônimos para expressar a resposta broncoespástica que alguns indivíduos apresentam ao se exercitar. Apresentam BIE 49% dos asmáticos e 40% dos pacientes com rinite alérgica^{160,161}.

A patogênese da BIE está associada ao fluxo de calor e água da mucosa brônquica em direção à luz do brônquio, com o objetivo de condicionar grandes volumes de ar que chegam ao trato respiratório inferior¹⁶¹.

O exercício é o único precipitante natural da asma que induz taquifilaxia. Cerca de 45% dos pacientes com BIE apresentam um período refratário característico, durante o qual a manutenção do exercício não causa broncoespasmo. Quando o exercício é repetido após intervalos de 30 a 90 minutos, verifica-se que a broncoconstrição diminui ou não ocorre¹⁶⁰⁻¹⁶². A presença de um período refratário parece ser independente do grau de obstrução provocado pelo primeiro teste e inversamente relacionada ao tempo que se para as duas provocações consecutivas pelo exercício.

Outro aspecto controverso relacionado à BIE é a existência ou não de uma resposta tardia ao exercício (três a doze horas depois). Alguns estudos observaram uma resposta tardia ao exercício, com uma prevalência variando em torno de 10% a 89%¹⁶⁰⁻¹⁶¹⁻¹⁶³. O diagnóstico de BIE é feito através da história clínica e do teste de desencadeamento com exercício monitorado pela função pulmonar.

A obstrução da via aérea costuma iniciar logo após o exercício, atingindo seu pico em cinco a dez minutos, após o que há remissão espontânea do broncoespasmo, com melhora total da função pulmonar em cerca de 30 a 60 minutos. Os pacientes em crise de asma precipitada pelo exercício apresentam os mesmos sintomas observados em crises desencadeadas por outros estímulos¹⁶⁰⁻¹⁶¹.

A presença de BIE pode ser demonstrada em nível laboratorial através da queda de 10% do VEF1 em relação ao VEF1 basal, pré-exercício. Alguns autores consideram que uma queda de 15% do VEF1 define um diagnóstico mais preciso^{164,165}.

Alternativamente, pode ser usado o PFE ou ainda a resistência e a condutância específica das vias aéreas. Alguns autores demonstraram que alterações na resistência pulmonar e no VEF1 produzem índices equivalentes de variação da função pulmonar induzida por exercício¹⁶⁶.

O objetivo do tratamento de pacientes com BIE é a profilaxia. Episódios de BIE podem ser atenuados com a elaboração de uma escala personalizada de aquecimento antes da realização de um exercício físico vigoroso¹⁶⁷. O controle mais efetivo, entretanto, é obtido com medicações. O primeiro passo no manejo da BIE deve ser o controle da asma subjacente.

O tratamento regular da asma com CI costuma reduzir a magnitude da BIE em 50%¹⁶⁸. Contudo, muitos pacientes necessitam de tratamento adicional. Os beta-2 agonistas inalatórios de curta duração, se utilizados quinze a 30 minutos antes do exercício, inibem a BIE. A duração desse efeito protetor é de quatro horas. Os antileucotrienos também protegem de forma satisfatória a BIE, e seu uso regular parece não estar associado com tolerância e redução de seu efeito protetor^{169,170}. Os LABA podem ser usados para impedir a BIE, porém a duração do efeito protetor pode diminuir com seu uso continuado¹⁶⁹⁻¹⁷¹. As cromonas inalatórias atenuam a BIE em alguns pacientes. Seu efeito protetor usualmente dura em torno de duas a três horas¹⁷².

X - Recursos legais

Um dos grandes problemas para a adesão ao tratamento da asma é a disponibilidade dos medicamentos, especialmente para as populações de baixa renda. Nos serviços públicos, não raramente ocorre a total carência de medicamentos, preventivos (corticóides inalatórios e orais) e de alívio (especialmente os broncodilatadores beta-2 adrenérgicos inalatórios).

Para tentar sanar esse problema, as sociedades médicas envolvidas na elaboração deste consenso têm se empenhado, desde 2001, na elaboração e implantação do Plano Na-

cional de Asma. Infelizmente ele ainda não é uma realidade.

Entretanto, os esforços contribuíram para que fossem editadas duas portarias do Ministério da Saúde no sentido de promover o acesso da população aos medicamentos para a asma.

A primeira, a Portaria nº 1.318/GM, de 23 de julho de 2002, determina e ordena a disponibilização de medicamentos para asma grave (entre outras doenças) pelas secretarias estaduais de saúde, com repasses de recursos da União, através de suas divisões de medicamentos especiais. Os médicos devem preencher formulários e elaborar laudo consubstanciado onde seja identificada a necessidade do tratamento com CI associado ou não a beta-2 adrenérgicos inalatórios de longa duração. Deveriam estar disponíveis também corticosteróide tópico nasal e beta-2 adrenérgicos inalatórios de curta duração (salbutamol e fenoterol). Esta falha inicial, entretanto, foi sanada pela portaria 2.084, da qual trataremos mais adiante. Os critérios de inclusão dos pacientes neste programa estão determinados pela Portaria Complementar SAS/MS nº 12, de 12 de novembro de 2002 (quadro 19). Os pacientes com asma grave devem estar em acompanhamento em um centro de referência ou em unidades com médicos capacitados para prestar assistência a estes pacientes. As secretarias de saúde estaduais, através de suas divisões de medicamentos especiais, deverão ser contatadas por cada serviço especializado para informações sobre os medicamentos disponíveis, formulários necessários e endereço de encaminhamento dos pacientes. A associação de asmáticos local e o ministério público também podem ser acionados para fazer valer os direitos do cidadão.

Quadro 19 - Critérios de inclusão e de exclusão no programa de disponibilização de medicamentos.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Serão incluídos os pacientes que apresentarem qualquer um dos seguintes critérios:	Serão excluídos os pacientes com pelo menos um dos seguintes critérios:
a) sintomas de asma diários e contínuos; b) uso de broncodilatador de curta ação pelo menos duas vezes por dia; c) espirometria com pico de fluxo expiratório ou volume expiratório forçado no primeiro segundo com menos de 60% do previsto na fase pré-broncodilatador; d) sintomas noturnos pelo menos duas vezes por semana.	a) tabagismo atual, exceto para os impossibilitados de abandonar o vício por retardo mental ou doença psiquiátrica grave; b) predomínio de doença pulmonar obstrutiva crônica; c) discordância com os termos expostos no consentimento informado; d) qualquer contra-indicação ao uso dos medicamentos descritos.

A segunda portaria, a de Nº 2.084/GM, de 26 de outubro de 2005, estabelece os mecanismos e as responsabilidades para o financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica. Nela constam medicamentos para asma (beclometasona spray 250 mcg e salbutamol oral e spray) e para rinite (beclometasona spray 50 mcg) que fazem parte do elenco mínimo obrigatório de medicamentos para o nível da atenção básica em saúde. Trata-se de um conjunto de medicamentos e produtos cuja responsabilidade pelo financiamento e/ou aquisição é do Ministério da Saúde. Para esta finalidade, o Ministério da Saúde deverá repassar aos estados para aquisição de medicamentos para asma e rinite o valor anual de R\$ 0,95 por habitante por ano, dividido em doze parcelas mensais. Portarias complementares regulamentam a transferência dos recursos do Fundo Nacional de Saúde para o fundo estadual de saúde de cada estado, que deverá aplicá-los na aquisição e distribuição dos medicamentos aos municípios, conforme os

recursos a eles correspondentes. Estas portarias têm efeito financeiro a partir do mês de abril de 2006 e os recursos já estão disponíveis para os estados.

Ainda dentro das ações destinadas aos cuidados com os pacientes asmáticos, está em andamento no Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde um fórum de discussão para avaliar os programas de asma em execução no Brasil. Este fórum envolve, além dos coordenadores desses programas, representantes das sociedades médicas responsáveis por este consenso e da Associação Brasileira de Asmáticos. Os objetivos são divulgar os programas com êxito no controle da asma e propor ferramentas que sirvam para a organização da atenção e cuidados para a asma nas atenções básica e secundária à saúde nos municípios.

Seguem os endereços eletrônicos onde estão disponíveis as portarias 1.318/2002, 2084/2005 e suas complementares:

- http://www.pgr.mpf.gov.br/pgr/pfdc/grupos_atividades/saude/portaria1318.PDF
- http://www.asma.medicamentos.com.br/documentos/ProtocoloCI%C3%ADnico_Diretrizes_Terapeuticas.pdf
- http://dtr2004.saude.gov.br/dab/legislacao/portaria2084_26_10_05.pdf
- <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/gab06/gabfev06.htm> (Portarias de números 402 a 434)

Referências

- Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
- Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 1999; 402:B5-11.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- Chatkin JM, Molinari JF, Fonseca NA, Chatkin G, Sears MR. Stabilization of asthma mortality in southern Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;16:A623.
- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
- Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein RT, Soto-Quiroz M, et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin-America. *Pediatric Crit Care Med* 2001;30:439-44.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998; 35:1225-32.
- Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvement in therapy? *Pharmacol Ther*. 2001;91:93-104.
- Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:403-9.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990;323:1033-9.
- Global initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. [update Sep 2006; cited 2006 Sep 27]. Bethesda: NHLBI/WHO; 2006. Available from: www.ginasthma.com
- National Asthma Education and Prevention Program. NAEPP Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Update on Selected Topics 2002 [text on the Internet]. Bethesda: National Institute of Health; 2002. [cited 2004 Jun 19]. Available from: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/execsumm.pdf
- Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T, et al. Canadian Thoracic Society. Canadian Pediatric Asthma Consensus Guidelines, 2003 (updated to December 2004): introduction. *CMAJ*. 2005;173:S12-4.
- Siersted HC, Mostgaard G, Hyldebrandt N, Hansen HS, Boldsen J, Oxhøj H. Interrelationship between diagnosed asthma, asthma like symptoms, and abnormal airway behavior in adolescence: the Odense Schoolchild Study. *Thorax*. 1996;51:503-9.
- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1202-18.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso brasileiro sobre espirometria. *J Pneumol*. 1996;22:105-64.
- Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1997;24:2S-8S.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1997; 7: 235-43.
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16:53-83.
- Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:S6-12.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1054-63.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337:1405-11.
- Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Méd*. 2000;343:332-6.
- Waalikens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1252-7.
- Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust*. 2003;178:223-5.
- Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109:410-8.
- Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:465-72.
- Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:66-71.
- Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D. Efficacy and safety of formoterol Turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:122-7.
- Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:221-34.
- Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:391-8.
- Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603.
- Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2583-93.
- Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000;320:1368-73.
- Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:1481-8.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
- Lalloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest*. 2003;123:1480-7.
- Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:996-1001.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129:15-26.
- Barnes N, Thomas M, Price D, Tate H. The National montelukast survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:47-54.
- Currie GP, Lee DK, Srivastava P. Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Chest*. 2005;128:2954-62.
- Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*. 1994;343(8904):1006-8. Erratum in: *Lancet*. 1994;343:1512.
- Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1907-14.

44. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med*. 1997; 337:1412-8.
45. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60:309-16.
46. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson T, Walters E. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
47. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 2004;125:1378-86.
48. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic disease: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:408-16.
49. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91:182-8.
50. Kuusela AL, Marenk M, Sandahl G, Sanderud J, Nikolajev K, Persson B. Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5-year-old children with asthma. *Bambuterol Multicentre Study Group. Pediatr Pulmonol*. 2000;29:194-201.
51. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, Kuusela AL, Sandahl G, Persson B, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. *The Bambuterol Multicentre Study Group. Pediatr Pulmonol*. 2000;29:424-9.
52. Szefer SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:S23-35.
53. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van Der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax*. 2000;55:913-20.
54. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy*. 1999;54:1022-41.
55. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane collaboration method. *Allergy*. 2006;61:1162-72.
56. Dinh Xuan AT, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Chaussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise-induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*. 1989;17:506-13.
57. Bengtsson B, Fagerstrom PO. Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;31:726-32.
58. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD003535.
59. Ellman MS, Viscoli CM, Sears MR, Taylor DR, Beckett WS, Horwitz RI. A new index of prognostic severity for chronic asthma. *Chest*. 1997; 112:582-90.
60. Morris N, Abramson MJ, Rosier MJ, Strasser RP. Assessment of the severity of asthma in a family practice. *J Asthma*. 1996; 33:425-39.
61. Wahlgren DR, Hovell MF, Matt GE, Meltzer SB, Zakarian JM, Meltzer EO. Toward a simplified measure of asthma severity for applied research. *J Asthma*. 1997;34:291-303.
62. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald M. Risk factors for near-fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1804-9.
63. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. A review. *Chest*. 2004;125:1081-102.
64. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest*. 1993;103:665-72.
65. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest*. 2002;121: 1977-87.
66. Browne G, Lam L. Single dose intravenous salbutamol bolus for managing children with severe acute asthma in the emergency department: re-analysis of data. *Ped Crit Care Med*. 2002;3:117-23.
67. Gluckman TJ, Corbridge T. Management of respiratory failure in patients with asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6:79-85.
68. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002178. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002178.
69. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001740. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001740.
70. Ratto D, Alfaro C, Sipsy J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA*. 1988;260:527-9.
71. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2002;40:145-54.
72. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma lack of the therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest*. 1994;106:1071-6.
73. Hart SP. Should aminophylline be abandoned in the treatment of acute asthma in adults? *QJM*. 2000;93:761-5.
74. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child*. 1998;79:405-10.
75. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002742.
76. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, et al. Magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma. A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2002;122:489-97.
77. Scarfone RJ, Loiseau JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med*. 2000;36:572-8.
78. Cheuk DKL, Chau TCH, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child*. 2005;90: 74-7.
79. Jones AM, Munavvar M, Vail A, Aldridge RE, Hopkinson L, Rayner C, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med*. 2002;96:950-4.
80. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1): CD000195.
81. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med*. 1998;92:541-6.
82. Scarfone RJ, Capraro GA, Zorc JJ, Zhao H. Demonstrated use of metered-dose inhalers and peak flow meters by children and adolescents with asthma exacerbations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:378-83.
83. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Hayward P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD1117.
84. Vilar EB, Reddy B, Silverman B, Rao YA, Chiaramonte L, Schneider AT. Superior clinical outcomes of inner city asthma patients treated in an allergy clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:299-303.
85. Marguet C, Couderc L, Le Roux P, Jeannot E, Lefay V, Mallet E. Inhalation treatment: errors in application and difficulties in acceptance of devices are frequent in wheezy infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:224-30.
86. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998; 12:1209-18.
87. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2341-51.
88. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficulty/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society*. *Eur Respir J*. 1999;13:1198-208.

89. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10:44-50.
90. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003;58:322-7.
91. Alvarez GG, Schulzer M, Fitzgerald JM. A systemic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J.* 2005;12:265-70.
92. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Fatal or near-fatal asthma: clinical entity or incorrect management? *Arch Bronconeumol.* 2004;40:24-33.
93. Ayres KG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax.* 1998;53:315-21.
94. Martinez-Moragon E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Galdiz JB, Lopez-Vina A et al. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:242-4.
95. Mascia K, Haselkorn T, Deniz JM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:970-5.
96. Serra-Battles J, Plaza V, Morejon PJ, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J.* 1998;12:1322-26.
97. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF; Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult-to-treatment asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:478-83.
98. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax.* 2003;58:322-7.
99. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma: contributing factors and outcome of a systemic management protocol. *Chest.* 1993;103:1662-9.
100. ten Brinke A, Ouwerkerk MA, Zwinderman AH, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increase health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1093-6.
101. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:601-5.
102. Pereira LFF. Asma de difícil controle. In: Cukier A, Nakatani J, Morrone N, editores. *Pneumologia. Atualização e reciclagem.* São Paulo: Atheneu; 1998. vol. 2, p. 140-50.
103. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005;60:302-8.
104. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:265-9.
105. Holgate S, Holloway J, Wilson S, Howarth P, Haitchi HM, Babu S, et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:496-506.
106. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role for TNF-alpha in refractory asthma. *N Engl J Méd.* 2006;354:697-708.
107. Howarth PH, Babu KS, Arshad H, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumor necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid -dependent asthma. *Thorax.* 2005;60:1012-8.
108. Erzurum SC. Inhibition of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:754-8.
109. Van Schalkwyk E, Strydom K, Williams Z, Venter L, Leichtl S, Schmid-Wirilitsch C, et al. Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:292-8.
110. Boswell-Smith V, Page CP. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of respiratory disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15:1105-13.
111. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, Izquierdo JL, Adler LM, Hofbauer P, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy.* 2006;61:72-8.
112. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2005;365:167-75.
113. Steinke JW. Anti-interleukin 4 therapy. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2004;24:599-614.
114. Kay AB, Klion AD. Anti-interleukin-5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2004;24:645-66.
115. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Educação em Asma. *J Pneumol.* 1996;22:S1-24.
116. Fernandes ALG. Principais etapas da avaliação e tratamento do paciente asmático. *Folha Med.* 2000;119:10-6.
117. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD1117.
118. de Oliveira MA, Bruno VF, Ballini LS, BritoJardim JR, Fernandes AL. Evaluation of an educational program for asthma control in adults. *J Asthma.* 1997;34:395-403.
119. Cabral AL, Carvalho WA, Chinen M, Barbiroto RM, Boueri FM, Martins MA. Are International Asthma Guidelines effective for low-income Brazilian children with asthma? *Eur Respir J.* 1998;12:35-40.
120. de Oliveira MA, Faresin SM, Bruno VF, de Bittencourt AR, Fernandes AL. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. *Eur Respir J.* 1999;14:908-14.
121. Cowie RL, Underwood MF, Mack S. The impact of asthma management guideline dissemination on the control of asthma in the community. *Can Respir J.* 2001;8:41A-5A.
122. Liu C, Feekery C. Can asthma education improve clinical outcomes? An evaluation of a pediatric asthma education program. *J Asthma.* 2001;38:269-78.
123. Yawn BP, Algatt-Bergstrom PJ, Yawn RA, Wollan P, Greco M, Gleason M, et al. An in-school CD-ROM asthma education program. *J Sch Health.* 2000;70:153-9.
124. Cote J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1415-9.
125. Homer C, Susskind O, Alpert HR, Owusu M, Schneider L, Rappaport LA, et al. An evaluation of an innovative multimedia educational software program for asthma management: report of a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2000;106:210-5.
126. Sudre P, Jacquemet S, Uldry C, Perneger TV. Objectives, methods and content of patient education programmes for adults with asthma: systematic review of studies published between 1979 and 1998. *Thorax.* 1999;54:681-7.
127. Peterson MW, Strommer-Pace L, Dayton C. Asthma patient education: current utilization in pulmonary training programs. *J Asthma.* 2001;38:261-7.
128. Bettencourt AR, Oliveira MA, Fernandes ALG, Bogossian M. Educação do paciente com asma: atuação do enfermeiro. *J Pneumol.* 2002;28:193-200.
129. Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax.* 1995;50:1274-9.
130. Drazen JM, Boccuzzi SJ, Wojen J. Adherence to prescribed treatment for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;16:A402.
131. Vieira JE, Cukier A, Stelmach R, Kasahara DI, Gannam S, Warth M. Comparison of knowledge on asthma: doctors completing internal medicine residency and doctors completing medical school. *Sao Paulo Med J.* 2001;119:101-4.
132. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis.* 1987;70:171-9.
133. Sherman CB, Hubert M, Fogel BS. Unrecognized respiratory disease in the elderly. *Am Respir Dis.* 1992;145:763.
134. Sherman CB. Late-onset asthma: making the diagnosis, choosing drug therapy. *Geriatrics.* 1995;50:24-36, 29-30, 33.
135. Armitage JM, Williams SJ. Inhaler technique in the elderly. *Age Ageing.* 1998;17:275-8.
136. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest.* 1991;100:935-42.
137. Chapman K, Love L, Brubaker H. A comparison of breath-actuated and conventional MDI inhalation techniques in elderly subjects. *Chest.* 1993;104:1332-7.
138. Steward R, Caranasos G. Adesão a medicamentos em idosos. *Clin Med Am Norte.* 1967;6:1710.
139. Namazy JA, Schatz M. Current guidelines for the management of asthma during pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:93-102.

140. Tan KS, Thomson NC. Asthma and pregnancy. *Am J Med.* 2000;109: 727-33.
141. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatr.* 2001;160:552-5.
142. Olesen C, Thrane N, Nielsen GL, Sorensen HT, Olsen J; Euro MAP Group. A population based prescription study of asthma drugs during pregnancy: changing the intensity of asthma therapy and perinatal outcomes. *Respiration.* 2001;68:256-61.
143. Spector SL; Antileukotriene Working Group. Safety of antileukotriene agents in asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:18-23.
144. Jadad AR, Sigouin C, Mohide PT, Levine M, Fuentes M. Risk of congenital malformations associated with treatment of asthma during early pregnancy. *Lancet.* 2000;355:119.
145. Lehrer S, Stone J, Lapinski R, Lockwood CJ, Schachter BS, Berkowitz R, et al. Association between pregnancy-induced hypertension and asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1463-6.
146. Clifton VL, Giles WV, Smith R, Bisits AT, Hempenstall PA, Kessel CG, et al. Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:546-53.
147. Brandus V, Wolff W, Joffe S, Benoit C. Bronchial spasm during general anesthesia. *Can Anaesth Soc J.* 1970;17:269-74.
148. Keenan RL, Boyan CP. Cardiac arrest due to anesthesia. A study of incidence and causes. *JAMA.* 1985;253:2373-7.
149. Scalfaro P, Sly PD, Sims C, Habre W. Salbutamol prevents the increase of respiratory resistance caused by tracheal intubation during sevoflurane anesthesia in asthmatic children. *Anesth Analg.* 2001;93:898-902.
150. Mitsuda K, Shimoda T, Kukushima C, Obase Y, Ayabe H, Matsuse H, et al. Preoperative steroid therapy inhibits cytokine production in the lung parenchyma in asthmatic patients. *Chest.* 2001;120:1175-83.
151. Clough JB, William JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak flow, and bronchial responsiveness in 7 and 8-year old children with cough and wheeze. A 12-month longitudinal study [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis.* 1992 Aug;146(2):540]. *Am J Respir Crit Care Med.* 1991;143:755-60.
152. Sherrill D, Sears MR, Lebowitz MD, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, et al. The effects of airway hyperresponsiveness, wheezing, and atopy on longitudinal pulmonary function in children: a 6-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol.* 1992;13:78-85.
153. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:790-5.
154. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403-6.
155. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661-75.
156. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1282-7.
157. Landau LI. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:365-8.
158. Pedersen S. Early use of inhaled steroids in children with asthma. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:995-9.
159. Pedersen S, O'Byrne PA. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy.* 1997;52: S1-34.
160. Kumar A, Busse WW. Recognizing and controlling exercise-induced asthma. *J Respir Dis.* 1995;16:1087-96.
161. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med.* 1994;330:1362-7.
162. Wright LA, Martin RJ. Nocturnal asthma and exercise-induced bronchospasm. Why they occur and how they can be managed. *Postgrad Med.* 1995;97:83-90.
163. Peroni DG, Boner AL. Exercise-induced asthma: is there a space for late-phase reactions? *Eur J Respir Dis.* 1996;9:1335-8.
164. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing- 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;161:309-29.
165. National Health Institute of Health. National Heart LaBI. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Washington: NHI; 1995. (NHLBI/WHO workshop report, 95-3659).
166. Beck KC, Hyatt RE, Mpougas P, Scanlon PD. Evaluation of pulmonary resistance and maximal expiratory flow measurements during exercise in humans. *J Appl Physiol.* 1999;86:1388-95.
167. De Bisschop C, Guenard H, Desnot O, Vergeret J. Reduction of exercise-induced asthma in children by short, repeated warm-ups. *Br J Sports Med.* 1999;33:100-4.
168. Inman MD. Management of exercise-induced bronchoconstriction. *Can Respir J.* 1999;6:345-54.
169. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:97-104.
170. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendelles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med.* 1998; 339:147-52.
171. Gronnerod TA, Von Berg A, Schwabe G, Soliman S. Formoterol via turbuhaler gave better protection than terbutaline against repeated exercise challenge for up to 12 hours in children and adolescents. *Respir Med.* 2000; 94:661-7.
172. Kelly KD, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium versus sodium cromoglycate in treatment of exercise-induced bronchoconstriction: a systematic review. *Eur J Respir Dis.* 2001; 17:39-45.