

Asma de difícil controle em pediatria: desafio presente e futuro

Hard-to-control asthma and pediatrics: current and future challenges

Laura Maria de Lima Belizario Facury Lasmar¹ Raquel Vidica Fernandes² Ingrid Hartmann³, Laura Camargo Garrido⁴, Eualdo Fernandes da Silva Júnior¹, Diogo Ramos Santos⁵, Guilherme Gomes Duarte⁵, Stephanie Saliba de Freitas⁶

RESUMO

Objetivos: fazer revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, propedêuticos e do manejo terapêutico da asma de difícil controle. **Fonte dos dados:** pesquisa não sistemática nas bases de dados Medline e LILACS. **Síntese dos dados:** a asma de difícil controle (ADC) constitui-se em síndrome definida na ausência de controle da asma com doses de budesonida, ou equivalente, iguais ou superiores a 800 µg por dia. Apesar da simplicidade dessa definição clínica, o manejo propedêutico e terapêutico envolve multiplicidade de fatores e os pacientes devem ser acompanhados por pneumopediatra e equipe multidisciplinar em centros de referência. É necessário confirmar o diagnóstico de asma, avaliar diagnósticos alternativos e/ou fatores agravantes, verificar a adesão, a presença de causas psicossociais e estabelecer o fenótipo da asma a partir de marcadores inflamatórios (invasivos e não invasivos). As pesquisas revelam que os diferentes fenótipos requerem tratamentos específicos, entretanto, a aplicação na prática clínica desse conhecimento fenotípico ainda requer mais estudos. **Conclusões:** a asma de difícil controle em criança ou adolescente pode estar relacionada a múltiplas causas e à existência de diferentes subgrupos de ADC e com diferentes fisiopatologias de base.

Palavras-chave: Asma; Asma/diagnóstico; Asma/terapia; Antiasmáticos; Criança; Fenótipo.

ABSTRACT

Objectives: To review the epidemiological, clinical, propaedeutic aspects as well as the treatment of hard-to-control asthma. **Source of data:** Non-systematic research on Medline and LILACS databases. **Data summary:** Hard-to-control asthma (HCA) is a syndrome defined as the lack of asthma control despite daily doses of budesonide or equivalent that are equal to or higher than 800 µg. This clinical definition may sound simple, but preliminary handling and treatment involve multiple factors and patients should be followed up by a pediatric pulmonologist and a multidisciplinary team at specialist care centers. It is necessary to confirm the diagnosis, to assess alternative diagnoses and/or aggravating factors, assess compliance and existence of psychosocial causes, and to define the asthma phenotype based on inflammatory markers (both invasive and non-invasive). Studies show that different phenotypes demand different treatments; however, further studies are needed to investigate the actual application of this knowledge in the clinical practice. **Conclusions:** Hard-to-control asthma in children or adolescents can be related to multiple causes and the existence of different HCA subgroups with different pathophysiological grounds

Key words: Asthma; Asthma/diagnosis; Asthma/therapy; Anti-asthmatics; Child; Phenotype.

¹Pediatra, Professora adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

²Pediatra. Pós-graduanda em Pneumologia Pediátrica pelo curso de pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³Fisioterapeuta do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG – Bolsista de iniciação científica do CNPQ. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁵Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Bolsista de iniciação científica do SANTANDER. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁶Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 09/10/2010

Aprovado em: 04/07/2011

Instituição

Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:

Prof. Laura Maria de Lima Belizario Facury Lasmar
Rua Matipó, 485/ 301
Bairro: Santo Antônio
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP 30350-210
E-mail: laurabl@medicina.ufmg.br

INTRODUÇÃO

A asma de difícil controle (ADC) representa desafio de diagnóstico, propedêutica, terapêutica, constituindo-se em grave problema de saúde pública. Considera-se que 5 a 10% dos pacientes com asma são classificados como graves e são responsáveis pelo gasto de até 40 a 50% dos recursos que o sistema público destina para sua assistência, principalmente em hospitalizações frequentes, uso excessivo de medicamentos e consultas repetidas em pronto-socorro.¹

A doença é definida naqueles pacientes que não obtêm controle (sintomas crônicos, exacerbações episódicas, necessidade contínua de broncodilatador de curta duração), apesar do uso de no mínimo 800 µg /dia ou equivalente do corticoide inalatório budesonida por no mínimo seis meses.²

A simplicidade da definição clínica de ADC contrasta com a multiplicidade de fatores que podem estar envolvidos. As crianças com ADC constituem grupo heterogêneo de fatores fisiopatológicos.²

A maioria das crianças com asma mantém o seu controle clínico com corticoterapia inalatória em doses baixas. A inalação de altas doses de corticoesteroides associa-se a efeitos colaterais importantes.³

Dessa forma, a necessidade de doses de pelo menos de 800 µg de budesonida ou equivalente requer cuidadosa avaliação para determinarem-se os motivos pelos quais crianças e adolescentes necessitam de doses tão elevadas.^{2,3}

A avaliação desses pacientes deve considerar a confirmação do diagnóstico de asma, o seu diagnóstico diferencial, a avaliação da adesão ao tratamento, a presença de comorbidades e/ou fatores agravantes.^{4,5}

O objetivo deste artigo de revisão é apresentar as principais evidências no diagnóstico, na propedêutica e tratamento dos pacientes com ADC.

MÉTODOS

Foi realizada revisão não sistemática da literatura nas bases de dados Medline e LILACS, nos últimos 10 anos, utilizando-se os termos *asthma*, *control*, *children*, *adherence*.

RESULTADOS

A condução dos pacientes com suspeita de asma de difícil controle (ADC)

A assistência às crianças e adolescentes com ADC é realizada, na maioria das vezes, em atenção compartilhada entre o pediatra geral, o pneumopediatra e uma equipe multidisciplinar composta de imunologista, otorrinolaringologista, fisioterapeuta, enfermeira, nutricionista, fonoaudióloga, psicóloga e assistente social.⁶

Esse modelo proporciona a melhor oportunidade para prestar ótima assistência à criança e à sua família.

O compartilhamento da responsabilidade e do conhecimento em equipe interdisciplinar e multidisciplinar assegura a disponibilidade tecnológica apropriada e maximiza a participação de toda a equipe multidisciplinar e interprofissional que atuam nos cuidados primários e secundários.⁶

Esse compartilhamento assegura que o tratamento não fragmente a unidade familiar e que a assistência seja focada na criança e não na doença.⁶

Essa abordagem exige que a equipe tenha protocolos e planos de cuidados definidos e contínua comunicação.⁶

Frente a um paciente que não responde ao corticoide inalatório em doses elevadas, é necessário: confirmar o diagnóstico de asma; avaliar e tratar os fatores agravantes, excluir diagnósticos alternativos e “otimizar o tratamento da asma”. Para atingir esses objetivos, tem sido proposta uma metodologia de abordagem.^{2,4}

O diagnóstico de asma está correto?

Diagnóstico clínico

A asma tem seu diagnóstico clínico considerado diante da sintomatologia de dispneia, aperto no peito, tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar, três ou mais episódios de sibilância no último ano; variabilidade sazonal da sintomatologia e história familiar positiva para asma ou atopia e diagnósticos alternativos excluídos.⁷

Essas manifestações clínicas, entretanto, não são patognomônicas de asma e pode haver variabilidade

de clínica. As medidas da obstrução do fluxo aéreo medidas pela espirometria ou pelo pico do fluxo expiratório (PFE) são importantes no diagnóstico e na avaliação da sua gravidade.

As crianças e adolescentes com ADC devem realizar essas medidas de avaliação funcional.

Diagnóstico funcional

Espirometria, o seu objetivo é:

- determinar a limitação ao fluxo de ar e auxiliar no estabelecimento do diagnóstico de asma. A obstrução das vias aéreas é caracterizada em crianças por redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) abaixo de 80% do previsto e da sua relação com a capacidade vital forçada (VEF1/CVF) inferior a 86%;⁷
- avaliar a resposta ao broncodilatador (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 beta-2 agonista de curta duração). A limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador, entretanto, constitui-se em teste isolado que não deve ser interpretado como obstrução irreversível das vias aéreas, devendo-se repetir a espirometria;
- analisar as elevações no VEF1 que, se superiores a 20% e excedendo a 250 mL de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após uso com medicação controladora (ex.: curso de prednisona de 1 a 2 mg/dia VO, por duas semanas), são importantes no diagnóstico da asma.

Pico de fluxo expiratório (PFE)

O PFE é importante para o diagnóstico, monitoramento e controle da asma. A variação diurna do PFE pode ser utilizada para documentar-se a obstrução do fluxo aéreo.

São indicativos de asma: aumento de pelo menos 15% no PFE após inalação de um broncodilatador ou de corticosteroide oral; variação diurna no PFE acima de 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 funcionais adicionais

O diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiperres-ponsividade das vias aéreas em crianças ou adolescentes sintomáticos e com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador.

As medidas de hiperresponsividade (HRA) refletem a sensibilidade ou facilidade com que as vias aéreas reagem aos estímulos externos que podem causar os sintomas de asma. E os resultados do teste são usualmente expressos como a concentração (ou dose) provocadora do agonista utilizado em causar redução significativa no VEF₁ (por convenção igual ou superior a 20%): teste de broncoprovocação com agentes broncoconstritores (metacolina, histamina, carbacol) com alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo; teste de broncoprovocação por exercício demonstrando queda do VEF1 acima de 10 a 15%.

As evidências de resposta ao broncodilatador ou às HRAs dão mais sustentabilidade ao diagnóstico de asma.

A ausência de HRA e de resposta ao broncodilatador não é usual em crianças sintomáticas e deveria sugerir diagnóstico alternativo.²

Marcadores inflamatórios.

A asma é doença inflamatória, entretanto, existem vários padrões do processo inflamatório que podem ser avaliados por métodos invasivos – broncoscopia com biópsia endobrônquica e lavado broncoalveolar (LBA), que são considerados padrão-ouro.⁸

Os métodos não invasivos, como análise da citologia e citometria do escarro induzido e fração exalada do óxido nítrico (FeNO), entretanto, são mais simples de se realizar e repetir. Existe correlação significativa entre eosinófilos no LBA, no escarro induzido e as medidas da FeNO, o que representa ajuda não invasiva à avaliação da inflamação.⁹

A medida dos marcadores inflamatórios não está incorporada à prática cotidiana e restrita a pesquisas. Os marcadores inflamatórios parecem indicar que a falha na resposta ao corticoide inalatório e a manutenção da sintomatologia podem indicar vários fenótipos diferentes da asma e o seu estudo propicia possibilidades futuras de tratamento individualizado nos pacientes com ADC.^{1,2}

Há evidências de diagnóstico alternativo?

Existem várias doenças que podem simular ou coexistir com a asma (Tabela 1)

Tabela 1 - Principais diagnósticos alternativos da ADC

Bronquiectasias
Bronquiolite obliterante
Fibrose cística
Discinesia ciliar primária
Inalação de corpo estranho
Refluxo gastroesofágico
Disfunção de corda vocal
Síndrome de hiperventilação/pânico
Rinite alérgica

Adaptada de Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7:190-195.

Essas doenças podem ser sugeridas pela história clínica (tosse produtiva, falha no crescimento, ausência de sintomas à noite), exame físico (hipocratismo digital, pólipos, cianose, crepitações localizadas) ou pela espirometria, que não demonstra a reversibilidade ao broncodilatador. Apropriada propedêutica deve ser conduzida quando há suspeita de diagnóstico alternativo.

Em uma série de casos de 33 crianças que se encontravam sob investigação de ADC, foram encontradas alterações na ph-metria em 73% delas e bronquiectasias na tomografia computadorizada de alta resolução em 25%.¹⁰

Existem fatores agravantes?

Alguns fatores devem ser considerados importantes, como:

- **exposição contínua aos alérgenos e agentes irritantes:** em crianças sensibilizadas a alérgenos ou expostas a fumaça de cigarro, essas condições podem levar à manutenção da sintomatologia; e a redução dessas exposições pode melhorar o controle da asma;
- **rinossinusite alérgica:** a rinossinusite alérgica tem sido demonstrada pelas evidências científicas como fator agravante no controle da asma e sua abordagem deve ser realizada com base no conceito de via área única;¹¹
- **refluxo gastroesofágico:** RGE e asma são doenças que frequentemente coexistem. Relação tem-

poral entre as duas não confirma que o RGE exacerba a asma ou se é a asma que causa o refluxo. Em alguns pacientes individualizados a terapêutica antirrefluxo é benéfica;¹²

- **disfunção de corda vocal:** deve ser excluída por laringoscopia;
- **fatores psicossociais:** os fatores psicossociais podem ter importante efeito na ADC, mas sua relação é complexa e às vezes difícil de se distinguir se são causa ou consequência da ADC. Eventos estressantes podem causar exacerbação da sintomatologia da asma e esta por si só pode, como qualquer doença crônica, causar distúrbios psíquicos. A tensão psicossocial pode causar ataques de pânico com dificuldade respiratória que podem ser confundidos com a asma.¹³

Estudo de base populacional realizado em escolares com asma leve, em Belo Horizonte, demonstrou elevada prevalência de transtornos emocionais e comportamentais, sugerindo que eles devam ser adequadamente abordados.¹⁴

As crianças com asma de classes socioeconômicas desfavorecidas apresentavam níveis de estresse mais elevado e produção aumentada de IL5, IL13 e eosinófilos no escarro induzido comparado com asmáticos de níveis sociais mais altos e controles normais.¹⁵

Adesão ao tratamento

A baixa adesão ao tratamento é dos principais fatores na falha do controle da asma, sendo associada a várias causas. A medicação não é seguida como prescrita em 50% dos pacientes. A preocupação com a adesão deve ser incluída na anamnese e ser aferida sempre naqueles pacientes nos quais se suspeita de falhas na terapêutica. Ela são responsáveis por 40% da não obtenção do controle da asma.¹⁶

Podem ser utilizados vários métodos para aferir a adesão, sendo mais utilizado o que é relatado pelo paciente e/ou familiares, que geralmente é superestimada.¹⁶

No serviço público que disponibiliza o medicamento para dispensação, podem-se utilizar os registros de farmácia para aferir a adesão.¹⁷

O peso dos inaladores e a instalação de monitores eletrônicos podem ser utilizados e fornecem registros mais acurados, porém envolvem mais custo. A indústria farmacêutica tem disponibilizado também inaladores dosimetrados pressurizados com contadores de doses.

Nenhum método de mensuração da adesão, entretanto, é completamente acurado. Os médicos devem aprender a identificar as falhas na adesão e como abordá-las.¹⁸

Estabelecendo o fenótipo

A asma, pelo menos em crianças maiores, tem sido considerada como mediada pelo linfócito Th2 e caracterizada com inflamação eosinofílica. Em algumas crianças a inflamação não é eosinofílica.¹⁹

O estabelecimento do fenótipo é importante e estudos com os marcadores do processo inflamatório, obtidos a partir de processos invasivos (LBA e biópsia transbrônquica) e não invasivos (FeNO e escarro induzido), mostram que a inflamação pode ser: eosinofílica, neutrofílica ou mista (Tabela 2).

Tabela 2 - Fenótipos da asma de difícil controle

Presença de inflamação	Eosinofílica	Neutrofílica	Mista (eosinofílica e neutrofílica)
Resposta ao esteroide	Responsiva		Não responsiva
Não inflamatória	Evidência de HRA	Obstrução fixa da via aérea	

Adaptada de Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7:190-195.

O fenótipo mais comum é o de inflamação eosinofílica e esteroide sensível. O uso de prednisona oral por 14 dias nesses pacientes promove elevação da função pulmonar e controle da sintomatologia da asma. Não há evidência de inflamação no escarro induzido na FeNO e no lavado broncoalveolar (LBA) após o uso da prednisona oral.⁴

Dessa forma, se a criança exibe obstrução da via aérea aos exames funcionais, nenhuma inflamação eosinofílica nos marcadores a partir de métodos invasivos (LBA) e não invasivos (escarro induzido e FeNO) e nenhuma reversibilidade ao broncodilatador de curta duração, o diagnóstico presumível é bronquiolite obliterante ou remodelamento secundário à inflamação crônica. Entretanto, se os marcadores mostrarem inflamação não eosinofílica persistente, deve-se pensar em outros mecanismos inflamatórios (ex: neutrófilos).⁴

TRATAMENTO

Os efeitos colaterais de elevadas doses de corticoide inalatório ou uso de corticoide oral em crian-

ças são preocupantes. São exemplos desses efeitos: supressão adrenal, retardo no crescimento e redução da densidade óssea. Por esse motivo deve-se tentar a precisa caracterização do mecanismo fisiopatológico; e possíveis causas, fatores agravantes e/ou associados, diagnósticos diferenciais, fatores ambientais e a adesão devem ser minuciosamente abordados.¹⁻⁴

São necessárias pesquisas que incorporem tratamentos mais efetivos em crianças com ADC e principalmente aquelas que consideram o tratamento fenótipo-específico.⁴

O *Asthma Control Test* (ACT) deve ser monitorado quando se acrescenta uma opção terapêutica. Ele é validado para pacientes maiores de 12 anos e simples de aplicar.²⁰

As opções terapêuticas nos consensos de asma e os pacientes com ADC devem ser acompanhados em centros de referência.^{7, 21-22}

Broncodilatador de longa ação (LABA)

Os LABAs são utilizados em associação ao corticoide inalatório (CI) em pacientes acima de quatro anos de idade, quando forem insuficientes para promover o controle da asma. Estão disponíveis no Brasil o formoterol e o salmeterol. A associação dos LABAs 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.

Os efeitos adversos não são comuns e são restritos aos efeitos causados pelo estímulo cardiovascular, tremores de extremidades e hipocalcemia. Alguns pacientes podem continuar sintomáticos enquanto outros podem perder o controle de sua asma por efeito paradoxal dos LABAs.

Antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos (antileucotrienos)

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

Efeitos adversos graves são raros. A síndrome de Churg-Strauss, inicialmente associada ao uso de antileucotrienos, parece estar mais relacionada à suspensão do corticosteroide oral. Pode ocorrer lesão hepática apenas com antileucotrienos não cisteínicos.

Pode haver associação de antileucotrienos e distúrbios neuropsiquiátricos (incidência < 0,01%).²²

Omalizumab

É um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE, licenciado para uso em crianças acima de 12 anos de idade com asma grave IgE mediada, na asma grave na qual outras estratégias tenham falhado e nos sensibilizados a aeroalérgenos específicos perenes (ex: ácaros, gatos, cão, baratas). Sua principal característica é inibir a ligação da IgE com o seu receptor de alta afinidade. Ocasionalmente causa 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 12 anos de idade 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. Existe grande variabilidade clínica na resposta, a eficácia e segurança não foram estabelecidas para duração do tratamento superior a um ano e não se sabe se os efeitos clínicos podem persistir após a cessação da terapêutica.

O omalizumab pode promover anafilaxia. As reações não são imediatas e ocorrem em duas horas após a aplicação da primeira injeção.²³

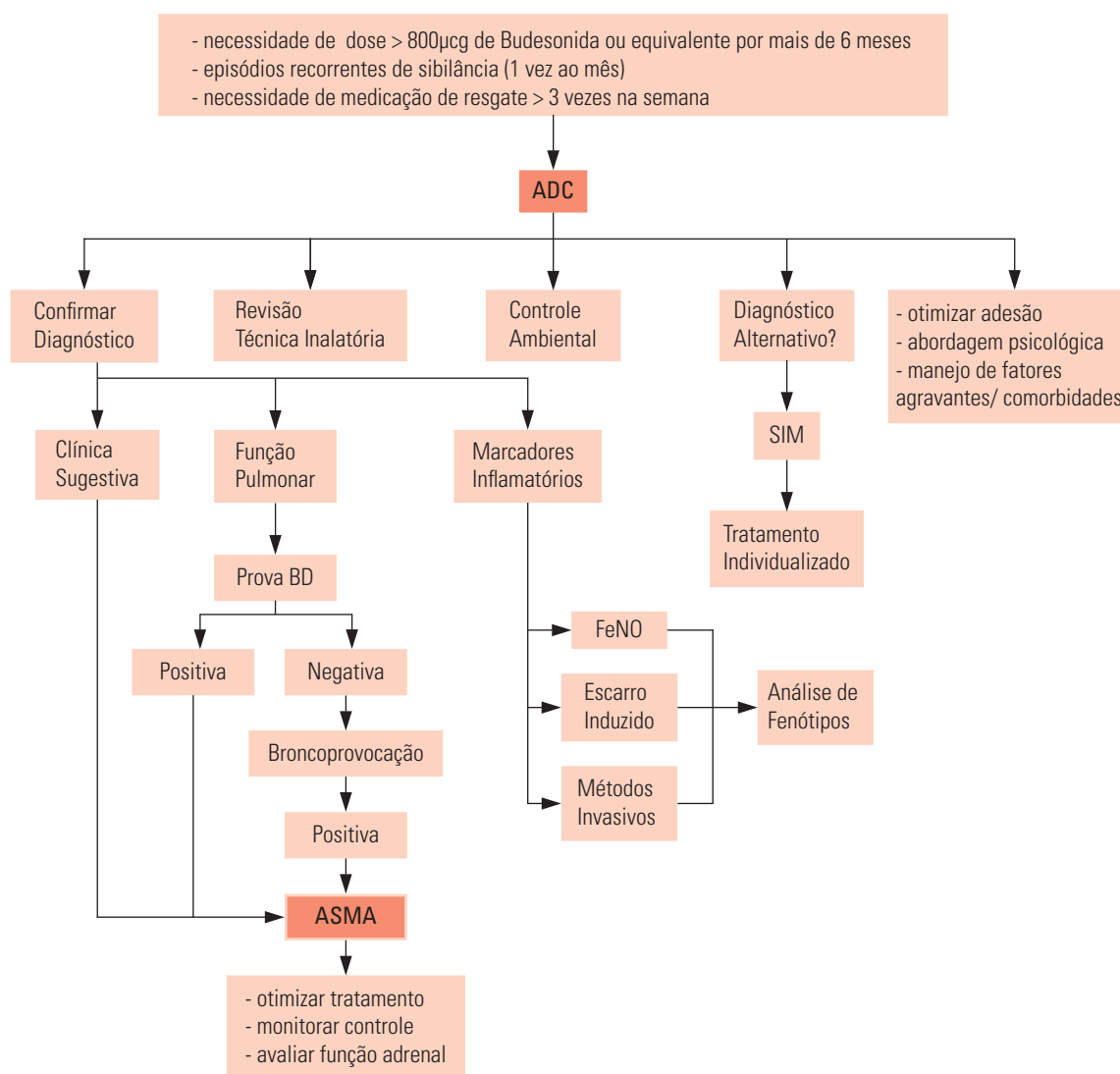


Figura 1 - Fluxograma: conduta em pacientes com asma de difícil controle. Adaptado de: Curr Opin Allergy Immunol. 2007. Fleming L, Wilson N, Bush A.

Outras opções terapêuticas

Ciclosporina, metotrexato ou azatioprina

Na asma eosinofílica e esteroide resistente podem ser usadas drogas com monitorização dos seus níveis séricos e da função renal. Não há evidências de qual delas é melhor.⁴

REFERÊNCIAS

- Renauld L. Severe asthma: how can we differentiate phenotypes? *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(19-20): 274-7.
- Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:190-5.
- Mckenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax*. 2002; 57: 915-6.
- Payne D, Bush A. Phenotype- specific treatment of difficult asthma in children. *Paediatr Resp Rev*. 2004; 5: 116-23.
- Chippis BE, Szeffler Sj, Simons ER, *et al*. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult – to- treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1156-63.
- Lasmar L, Fonseca MTM, Fontes MJF, Assis I, Barreto PP, Carvalhais MB. Protocolos de Assistência à Doença Respiratória do Centro Viva Vida. Belo Horizonte: Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais; 2009.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras do Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32 (Supl):S 447-74.
- Zacharasiewicz A, Erin E M, Bush A. Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6:155-60.
- Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive value of noninvasive tests. *Am J Respir Crit care Med*. 2006; 174:1286-91.
- Kavanagh C, Sagiani S, Wilson N. Management of children and adolescents with difficult asthma: experience of a tertiary referral centre. *Arch Dis Child*. 2006;01: S54.
- Ibiapina. CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz Filho AAS. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):230-40.
- Gibson PG, RL Henry, Coughan JL. Gastro-esophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):1496.
- Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet* 2006; 368:1023-32.
- Alvim CG, Piccini MI, Camargos PAM, *et al*. Quality of life in asthmatic adolescents: an overall evaluation of disease control. *J Asthma*. 2009; 46:186-90.
- Chen E, Hanson MD, Paterson LQ. Socioeconomic status and inflammatory processes in childhood asthma: the role of psychological stress. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1014- 20.
- Lasmar LMLBF, Camargos PAM, Champs NS, Fonseca MTM, Fontes MJF, Ibiapina CC, Alvim CG, Moura JAR. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy*. 2009; 64:784-9.
- Jentzsch NS, Camargos PAM. Métodos empregados na verificação da adesão à corticoterapia inalatória em crianças e adolescentes: taxas encontradas e suas implicações para a prática clínica. *J Bras Pneumol*. 2008;34:314-21.
- Fink RJ. Pediatric Asthma: “Real World” measures of effectiveness. *Pediatr Pulmonol*. 2001; Supl 21:31-7.
- Douwes J, Gibson PG, Pekkanen J, Pearce N. Non eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002; 57:643-8.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, *et al*. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2006. NIH publication. [Cited 2010 oct. 20]. Available from: www.ginasthma.com/GuidelinesResources
- Moore WC. Update in asthma 2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 869-74.
- Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2689-95.