

BMJ Best Practice

Asma em adultos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Prevenção	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	22
Novidades	44
Acompanhamento	45
Recomendações	45
Complicações	45
Prognóstico	47
Diretrizes	48
Diretrizes de diagnóstico	48
Diretrizes de tratamento	48
Nível de evidência	51
Referências	53
Aviso legal	62

Resumo

- ◇ Os pacientes apresentam episódios recorrentes de dispneia, constrição torácica, sibilância ou tosse.
- ◇ O exame geralmente demonstra sibilos expiratórios; no entanto, na asma grave há uma expansibilidade reduzida e o tórax permanece silencioso.
- ◇ O tratamento é escalonado com base nos sintomas. Os pacientes podem precisar monitorar o pico do fluxo expiratório diariamente e devem estar cientes dos sinais de alerta de um ataque grave.
- ◇ Alguns pacientes podem desenvolver doença pulmonar obstrutiva progressiva e irreversível.

Definição

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada pela obstrução intermitente das vias aéreas e hiper-reatividade. Muitos componentes celulares estão envolvidos na asma, incluindo mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos, e células epiteliais. Após ser deflagrada por um irritante, em pessoas suscetíveis, a inflamação causa aumento da hiper-responsividade brônquica e episódios recorrentes de sibilância, dispneia, constrição torácica e tosse, que estão geralmente associados à obstrução disseminada mas variável das vias aéreas, que é reversível de maneira espontânea ou com tratamento.[1]

Epidemiologia

A asma afeta aproximadamente 30 milhões de pessoas na Europa, e mais de 25 milhões de pessoas nos EUA.[2] [3] Segundo relatos, há 300 milhões de pessoas com asma no mundo, e estima-se que esse número aumente para 400 milhões até 2025.[4] Em 2010, a prevalência de asma em geral nos EUA foi de 8.4%.[3]

Dados de saúde dos EUA mostram que, em 2009, ocorreram 1.2 milhão de visitas ao departamento ambulatorial de hospitais e 479,300 hospitalizações em decorrência de asma.[3] As taxas de hospitalização e mortes por asma foram maiores em pessoas negras.[3] Apesar da melhora na compreensão da fisiopatologia e métodos de tratamento, a asma continua a ser subtratada.

Etiologia

A asma é uma doença complexa com uma associação multigênica subjacente que interage com a exposição ambiental.[5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20]

Os genes associados à doença incluem, mas não estão limitados a, ADAM 33,[6] [21] [22] [23] [24] [25] [26] dipeptidil peptidase 10,[27] [28] PHF11,[27] [28] receptor de prostanoídes DP1,[27] [28] cromossomo 12q,[29] e polimorfismos no fator de necrose tumoral (TNF).[30] [31]

A composição genética do paciente pode predispor a hiper-responsividade aos fatores desencadeantes etiológicos ambientais. Esses fatores desencadeantes incluem infecções virais (por exemplo, rinovírus, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano e vírus da gripe [influenza]), infecções bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*), exposição a alérgeno (por exemplo, árvore, grama ou pólen de plantas daninhas, fungos ou alérgenos internos), exposição ocupacional (por exemplo, animal ou química), aditivos alimentares e produtos químicos (por exemplo, metabissulfitos), irritantes ou aspirina em pessoas predispostas.[16]

Fortes emoções e reações, como risadas, podem também desencadear ataques,[32] mas muitas vezes não há uma etiologia clara que possa ser identificada.

Fisiopatologia

Existem 2 elementos importantes na fisiopatologia: inflamação e hiper-responsividade das vias aéreas (AHR). As grandes e as pequenas vias aéreas, com diâmetros de <2 micrômetros são os locais de inflamação e obstrução das vias aéreas.[33] [34]

A inflamação das vias aéreas ocorre secundariamente a uma interação complexa de células inflamatórias, mediadores, e outras células e tecidos das vias aéreas. Um fator desencadeante inicial conduz à liberação de mediadores inflamatórios, o que causa a consequente ativação e migração de outras células inflamatórias. A reação inflamatória é uma resposta linfocitária das células T auxiliares do tipo 2 (Th2). A inflamação Th2 é caracterizada pela presença de linfócitos CD4+ que secretam interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, a quimiocina eotaxina, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa),[35] e o leucotrieno LTB4, um produto da via da lipoxigenase, bem como a triptase mastocitária. Essa resposta das Th2 é importante na iniciação e no prolongamento da cascata inflamatória.

Outros leucócitos envolvidos são os eosinófilos, basófilos e mastócitos, macrófagos, células T natural killer (NK) invariantes e,[36] em pacientes com asma quase fatal ou com crise asmática, os neutrófilos são importantes.[17] Estas células se movem para as vias aéreas, causando alterações no epitélio e tônus das vias aéreas, controle neural autonômico relacionado e hipersecreção de muco, alteração da função mucociliar e aumento da capacidade de resposta do músculo liso. Estudos patológicos de asma fatal mostram obstrução mucosa e hiperinsuflação grave com muco contendo mucinas (proteínas que estão presentes no sangue).[17] Biópsias de tecidos mostram a deposição de proteínas granulares de eosinófilos em todo o tecido pulmonar e danos do epitélio mediados por essas proteínas. A denudação da camada basal por descamação de células epiteliais produz aglomerados de células na expectoração (escarro) denominadas corpos de Creola. Há também a deposição de colágeno na membrana sub-basal, muitas vezes denominada membrana basal espessada, que é considerada uma outra marca registrada.

Os produtos da resposta inflamatória induzem a contração do músculo liso e consequente AHR. Parece haver pelo menos 2 tipos diferentes de hiper-responsividade das vias aéreas (AHR): um elemento basal fixo e um episódico variável.[37] A AHR fixa subjacente está possivelmente relacionada ao remodelamento das vias aéreas, enquanto a AHR variável reflete a ação dos mediadores inflamatórios e distingue-se por testes brônquicos diretos e indiretos, respectivamente. Por fim, o músculo liso das vias aéreas em asmáticos é aumentado em massa, provavelmente como resultado da hipertrofia e hiperplasia, que em estudos in vitro se mostram com contratilidade aumentada.[37]

Prevenção secundária

Todos os pacientes com história de asma quase fatal, intubação pregressa ou intubações frequentes devem usar beta-agonistas de curta duração (BACD) nebulizados ou inalados em seu caminho para o pronto-socorro.

Pacientes com asma alérgica conhecida devem evitar precipitantes.

Todos os fumantes devem ser encorajados a parar de fumar e pacientes com sobrepeso devem ser incentivados a perder peso.

Para pacientes com broncoespasmo induzido pelo exercício, um BACD usado brevemente antes do exercício (ou quanto mais próximo possível do exercício) pode ser útil por 2 a 3 horas. Beta-agonistas de longa duração (BALD) podem proteger por até 12 horas. Quando BALDs são administrados diariamente, no entanto, a duração da proteção apresenta alguma redução, mesmo em pacientes que usam corticosteroides inalatórios. O uso frequente e crônico de BALDs para broncoespasmo induzido pelo exercício deve ser desencorajado. Esse uso pode disfarçar a asma persistente mal controlada.^{[1] [99]} A monoterapia com BALD não deve ser administrada na asma devido ao risco de eventos graves relacionados à asma (morte, intubação, internação relacionadas à asma). Há algumas evidências que sugerem que a suplementação de óleo de peixe pode ser benéfica para a broncoconstrição induzida pelo exercício, mas não no manejo regular da asma.^[100]

A vacinação anual contra a gripe é recomendada para pessoas com asma persistente grave (incluindo aqueles que requerem hospitalização frequente). Apesar das preocupações prévias de que a vacina contra a gripe (influenza) pode precipitar crises de asma, a evidência atual sugere que há um risco muito baixo de ataque de asma. Embora recomendada em diretrizes, a vacinação contra a gripe (influenza) não mostrou proteção contra as exacerbações da asma.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 25 anos de idade apresenta dispneia. Ela relatou que quando estudava no segundo grau, ocasionalmente, apresentava dispneia e sibilos depois de correr. Ela experimenta os mesmos sintomas quando visita seu amigo que possui um gato. Os sintomas se agravaram progressivamente ao longo do ano passado e agora são uma ocorrência constante. Ela também apresenta sibilância quando acorda, aproximadamente duas vezes por semana.

Outras apresentações

A asma normalmente se apresenta em crianças, mas pode se apresentar em sujeitos de meia-idade saudáveis. Os sintomas podem começar como uma tosse não produtiva, constrição torácica, dispneia ou sibilância, espontaneamente ou em exposição a fatores desencadeantes. Quando a tosse é produtiva, ela está associada à expectoração clara e às vezes pegajosa. Frequentemente, o paciente é não fumante e, muitas vezes, possui uma história atópica, como eczema infantil. Em pessoas com pólipos nasais, o exame do pulmão geralmente é normal.

Sintomas induzidos pelo exercício podem ocorrer em cerca de 50% a 65% das pessoas com asma. O conceito de síndrome da 'variante tussígena da asma' foi popularizado em meados da década de 1980 e tornou-se um rótulo abrangente para o sintoma de tosse recorrente. Isto resultou em diagnósticos exagerados de asma e terapia inadequada. A "variante tussígena" da asma é rara e sua existência é atualmente questionada.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico envolve a identificação dos sintomas e sinais típicos e testes confirmatórios.

História

Normalmente ocorrem episódios recorrentes de dispneia, constrição torácica, sibilância ou tosse.

A história médica do paciente pode ajudar a identificar exposições a alérgenos que pioram a asma: por exemplo, os episódios podem ser agravados pela exposição a irritantes como a fumaça do tabaco ou vapores de produtos químicos, como água sanitária. Ataques podem ocorrer sazonalmente ou após a exposição a gatos em pacientes alérgicos. O exercício também pode agravar os sintomas.

Asmáticos mais graves possuem sintomas noturnos, que os despertam do sono. Em exacerbações graves, os pacientes sofrem continuamente de dispneia, e podem usar os músculos acessórios da respiração.

Exame físico

O exame pode ser normal em pacientes com asma brônquica. O exame das passagens nasais pode revelar polipose nasal ou congestão nasal. A ausculta torácica pode revelar sibilos expiratórios.

Em casos mais graves de asma, o sibilo pode ser audível sem a utilização de um estetoscópio. Em pacientes com exacerbações graves, o exame de pulmão pode ser silencioso.

Exames diagnósticos

Para pacientes que se apresentam pela primeira vez, a radiografia torácica, o hemograma completo e diferencial são indicados na investigação inicial, para excluir outras patologias. Para pacientes que apresentam uma exacerbação aguda, estes também podem ser realizados se há suspeita de fatores complicadores a partir da história e do exame físico.

O teste de função pulmonar (TFP), incluindo o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), a capacidade vital forçada (CVF), e a razão VEF1/CVF mostrando a obstrução ao fluxo aéreo pode ajudar a diagnosticar a asma. O diagnóstico de asma é confirmado pela demonstração de reversibilidade da obstrução do fluxo aéreo (geralmente definido como a melhora do VEF1 em 12% e 200 mL) para broncodilatador de ação curta; no entanto, é importante observar que é possível um resultado normal de TFP durante períodos de quiescência.

O monitoramento da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) demonstrando a variabilidade diurna (definida como [mais alta TPFE diária – mais baixa TPFE diária]/[mais alta TPFE diária]) pode ajudar a diagnosticar a asma, principalmente a asma ocupacional (relacionada ao trabalho). O diagnóstico de asma é apoiado se a TPFE varia em, pelo menos, 20% durante 3 dias por semana por várias semanas ou se a TPFE aumenta em pelo menos 20%, em resposta ao tratamento da asma. É também útil como uma alternativa à espirometria em uma situação aguda e pode ser prontamente realizada em ambulatório ou em casa para monitorar a evolução da doença pelo progresso do monitoramento. No entanto, a TPFE nem sempre reflete o nível de obstrução do pulmão tão precisamente quanto o VEF1 e a razão VEF1/CVF, e a precisão depende do esforço do paciente.

O exame de alergia é indicado para pacientes com um componente alérgico possível à sua doença, incluindo o alérgoteste cutâneo e o imunoensaio para imunoglobulina E (IgE) específica do alérgeno (substituindo o exame radioalergoadsorvente [RAST]). Estes testes podem determinar de forma confiável a sensibilidade aos alérgenos inalantes aos quais o paciente está exposto. O exame de alergia é recomendado para pacientes com asma persistente que necessitam de tratamento preventivo regular. Também podem ser considerados em pacientes com asma e rinite alérgica para esclarecer se os alérgenos estão contribuindo para a doença. Se não houver alergia não há nenhuma necessidade de considerar medidas antialérgicas.

Os testes de desafio para diagnosticar a asma são divididos em: desafios diretos (usando agentes que contraem diretamente o músculo liso das vias aéreas, por exemplo, histamina ou metacolina) e indiretos (métodos ou agentes que ativam os mastócitos para liberar mediadores como a histamina e os leucotrienos para contrair o músculo liso das vias aéreas: por exemplo, exercício, hiperventilação eucápnica, solução salina hipertônica inalatória, manitol ou adenosina monofosfato). Estes desafios diretos e indiretos refletem os componentes da hiper-responsividade inicial fixa (remodelagem das vias aéreas) e variável episódica (inflamatória), respectivamente.[42] Eles podem ser considerados se a espirometria e a TPFE não mostram reversibilidade e variabilidade.

Os níveis de óxido nítrico exalado podem ser usados para monitorar um paciente ao longo do tempo e, em combinação com a eosinofilia da expectoração (escarro), tem uma alta sensibilidade e especificidade; no entanto, não é um exame padrão no Reino Unido ou nos EUA atualmente.[43] [44] [45]

[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

história familiar

- Uma história familiar de asma é um importante fator de risco para o desenvolvimento precoce da asma.[1]
- Estão implicados vários genes que predis põem pessoas à hiper-responsividade aos fatores desencadeantes etiológicos ambientais.

alérgenos

- Alérgenos comuns incluem gatos, cães, baratas, ácaros, esporos de fungos, fumaça de tabaco; vapores de produtos químicos, como água sanitária, e pólen de árvores, ervas daninhas e gramíneas.
- Trabalhadores comumente afetados por alérgenos ocupacionais incluem padeiros, agricultores, carpinteiros, e as pessoas envolvidas na fabricação de plásticos, espumas, e colas.

história atópica

- A história de eczema, dermatite atópica e rinite alérgica está fortemente associada.

Fracos

polipose nasal

- Síndrome inflamatória de polipose nasal, intolerância à aspirina e asma.[38]
- Os pólipos nasais estão associados ao início tardio vs. asma na infância.

obesidade

- A obesidade parece estar aumentando paralelamente ao aumento das taxas de prevalência da asma, mas a causa da correlação é incerta.[1]
- Mecanismos postulados incluem redução do volume corrente e pulmonar (promovendo a estenose das vias aéreas), inflamação sistêmica de baixo grau, efeito de comorbidades ou uma etiologia comum.[39] [40]

refluxo gastroesofágico

- Prevalente em pacientes com asma mal controlada. No entanto, o tratamento com um inibidor da bomba de prótons não melhora o controle da asma.[41]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem uma história familiar de asma, exposição a alérgenos (por exemplo, os ácaros da poeira, animais, fumaça de cigarro), ou história de doenças atópicas (por exemplo, eczema, rinite alérgica).

infecção do trato respiratório superior recente (comum)

- Com uma sinusite recente ou resfriado comum, os sintomas são geralmente exacerbados.

dispneia (comum)

- Precipitada pela exposição a alérgenos, a exposição ao ar frio, fumaça de cigarro, ou partículas; piora com emoções como rir muito.
- Pode despertar o paciente do sono.

tosse (comum)

- Precipitada pela exposição a alérgenos, a exposição ao ar frio, fumaça de cigarro, ou partículas; piora com emoções como rir muito.
- Pode despertar o paciente do sono.

sibilos expiratórios (comum)

- Precipitada pela exposição a alérgenos, a exposição ao ar frio, fumaça de cigarro, ou partículas; piora com emoções como rir muito.
- Sibilos expiratórios agudos, polifônicos são típicos da asma.

polipose nasal (comum)

- Aparecem como pólipos únicos ou múltiplos na cavidade nasal.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
razão volume expiratório forçado no primeiro segundo/ capacidade vital forçada (VEF1/CVF) <ul style="list-style-type: none"> • A razão VEF1/CVF é o teste diagnóstico primário. • Se os resultados são normais mas os sinais e os sintomas são consistentes com o diagnóstico, em seguida, os pacientes devem ser submetidos a testes de função pulmonar (TFP), antes e após a metacolina. • O VEF1 após broncodilatador deve mostrar pelo menos 200 mL e melhora de 12%. • A razão VEF1/CVF pode ser repetida anualmente. • Sensibilidade moderada e especificidade elevada. 	VEF1/CVF <80% do predito
VEF1 <ul style="list-style-type: none"> • A queda de 20% no VEF1 é diagnóstica. • Se os resultados normais, os sinais e os sintomas são consistentes com o diagnóstico, em seguida, eles devem ser submetidos a TFPs, antes e após um desafio de metacolina. • VEF1 pode ser usado para acompanhamento posterior, pelo menos uma vez por ano. 	VEF1 <80% do predito

Exame	Resultado
taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) <ul style="list-style-type: none"> Se um monitoramento do pico do fluxo é executado, o plano de ação escrito para asma deve usar o melhor pico do fluxo do paciente como valor de referência. Deve-se considerar o monitoramento diário de longo prazo da TPFE para: pacientes com asma persistente moderada ou grave; pacientes que possuem história de exacerbações graves; pacientes que mal percebem a obstrução do fluxo aéreo e o agravamento da asma; ou pacientes que preferem este método de monitoramento. O monitoramento diário de longo prazo da TPFE pode ser útil para: detectar precocemente alterações em estados patológicos que exigem tratamento; avaliar as respostas às mudanças na terapia; e proporcionar uma medida quantitativa da deficiência. Monitoramento da TPFE durante as exacerbações ajudará a determinar a gravidade das exacerbações e orientar decisões terapêuticas em casa, na escola, em cirurgia de clínicas, ou pronto-socorro.[1] <p>[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]</p>	taxa de fluxo como uma comparação com os melhores valores ou valores normais do paciente por altura e sexo
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Indicado na primeira apresentação para excluir outras patologias, e nas exacerbações agudas, quando fatores complicadores são suspeitos a partir da história e do exame. Também pode mostrar sinais de infecção em exacerbação aguda ou pneumotórax. 	normal ou hiperinsuflado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Indicado na primeira apresentação e nas exacerbações agudas, quando fatores complicadores são suspeitos a partir da história e do exame. 	normal ou elevados eosinófilos e/ou neutrofilia

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de desafio brônquico <ul style="list-style-type: none"> Podem ser considerados se a espirometria e a TPFE não mostram reversibilidade e variabilidade. Os testes de desafio para diagnosticar a asma são divididos em: desafios diretos (usando agentes que contraem diretamente o músculo liso das vias aéreas, por exemplo, histamina ou metacolina) e indiretos (métodos ou agentes que ativam os mastócitos para liberar mediadores como a histamina e os leucotrienos para contrair o músculo liso das vias aéreas: por exemplo, exercício, hiperventilação eucápnica, solução salina hipertônica inalatória, manitol ou adenosina monofosfato). Estes desafios diretos e indiretos refletem os componentes da hiper-responsividade inicial fixa (remodelagem das vias aéreas) e variável episódica (inflamatória), respectivamente.[42] 	positiva

Exame	Resultado
imunoensaio para imunoglobulina E (IgE) específica do alérgeno <ul style="list-style-type: none"> Útil em casos de asma alérgica para a identificação de alérgenos e o direcionamento da imunoterapia. 	positivo para alérgeno
teste alérgico cutâneo por punção <ul style="list-style-type: none"> Útil em casos de asma alérgica para a identificação de alérgenos e o direcionamento da imunoterapia. O exame de alergia é recomendado para pacientes com asma persistente que necessitam de tratamento preventivo regular. Também podem ser considerados em pacientes com asma e rinite alérgica para esclarecer se os alérgenos estão contribuindo para a doença. Se não houver alergia não há nenhuma necessidade de considerar medidas antialérgicas. 	positivo para alérgeno

Novos exames

Exame	Resultado
óxido nítrico exalado (eNO) <ul style="list-style-type: none"> Os resultados são variáveis entre máquinas e pessoas. Mais útil no acompanhamento do paciente ao longo do tempo e no monitoramento da adesão ao tratamento. Em combinação com a eosinofilia no escarro, tem uma alta sensibilidade e especificidade.[43] [44] [45] Não é um exame padrão no Reino Unido ou nos EUA atualmente. 	aumentada
eosinofilia na expectoração <ul style="list-style-type: none"> Aumentou com a inflamação das células T auxiliares do tipo 2. Reflete o nível de inflamação nas vias aéreas e a resposta ao corticosteroide inalatório. Limitado pela capacidade do paciente de produzir expectoração após a indução. Uma combinação de eNO e eosinofilia na expectoração tem alta especificidade e sensibilidade. Repita o exame no acompanhamento. Não comumente realizado. 	aumentada

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Fibrose cística	<ul style="list-style-type: none"> Tosse crônica, às vezes produtiva, com uma possível história familiar de fibrose cística (FC). Polipose nasal aos 12 anos de idade ou antes e sintomas relacionados ao envolvimento de outros órgãos, como diarreia, má absorção ou retardo do crescimento pâncreo-estatural. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste de cloreto no suor: nível de cloreto no suor ≥ 60 mEq/L. Considere repetir o exame.
Rinossinusite crônica	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar tosse noturna e dispneia a partir da secreção nasal. Pode coexistir com a asma. 	<ul style="list-style-type: none"> Rinoscopia anterior e endoscopia nasal podem mostrar inflamação, secreção purulenta, edema, ou pólipos. Tomografia computadorizada (TC) pode mostrar opacificação dos seios nasais comprometidos, espessamento da mucosa, níveis hidroaéreos, ou anormalidades anatômicas.
Traqueomalácia	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas geralmente dependem da posição e ocorrem dentro das primeiras semanas ou meses de vida. Estridor expiratório e uma tosse metálica “de cachorro”, sibilância, desconforto respiratório com murmúrios vesiculares no final da expiração (sinal de gaita de folas) são acompanhados pela extensão do pescoço com a respiração, estridor inspiratório, episódios de suspensão da respiração, anóxia, infecções respiratórias recorrentes, retração dos músculos intercostais e subcostais, retardo do crescimento pâncreo-estatural e parada respiratória e cardíaca.^[49] 	<ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade da radiografia simples é de 62%, usando microlaringoscopia e broncoscopia como os padrões de referência. Em associação com a radiografia torácica, a esofagografia baritada é útil para avaliar os processos associados da doença, como a fístula traqueoesofágica e a doença do refluxo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anel vascular	<ul style="list-style-type: none"> Sibilância, dispneia, estridor ocasional. 	<ul style="list-style-type: none"> TC do tórax com contraste: duplo arco aórtico, anomalia da artéria inominada, anomalia da artéria pulmonar esquerda, arco aórtico direito, artéria subclávia direita aberrante, veias pulmonares dilatadas.[49]
Aspiração de corpo estranho	<ul style="list-style-type: none"> Sibilância, dispneia, estridor ocasional são comuns. Se o corpo estranho está nas vias aéreas periféricas, sibilância unilateral localizada ou colapso do tecido pulmonar distal é encontrado. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica, TC do tórax, ou broncoscopia mostra o corpo estranho.
Disfunção das pregas vocais	<ul style="list-style-type: none"> Muitas vezes, é difícil diferenciar a sibilância inspiratória e expiratória. Deve ser considerado em pacientes com asma resistente a esteroides, mas pode coexistir com a asma. 	<ul style="list-style-type: none"> Visualização direta das pregas vocais com rinolaringoscopia durante um período. A curva de fluxo volume inspiratória é útil quando anormal (horizontal).
Deficiência de alfa 1-antitripsina	<ul style="list-style-type: none"> Sibilâncias, resistente ao manejo. Pode haver história familiar de pais ou avós que morreram de doença pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> Exames para o fenótipo de alfa 1-antitripsina.
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	<ul style="list-style-type: none"> História de tabagismo. A dispneia ocorre com ou sem sibilância e tosse. O exame pode mostrar tórax em tonel, hiper-ressonância na percussão e murmúrio vesicular diminuído à ausculta pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes de função pulmonar (TFPs) com volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT) e uma curva de fluxo-volume com broncodilatador mostrando um padrão obstrutivo com um aumento na CPT e no VR e uma redução no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), relação VEF1/capacidade vital forçada (CVF) <70%; a ausência total de reversibilidade não é necessária nem é o resultado mais típico. Radiografia torácica mostrando hiperinsuflação dos pulmões.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Bronquiectasia	<ul style="list-style-type: none"> • Dispneia, tosse, sibilância e, se grave, infecções pulmonares recorrentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • TC de alta resolução: vias aéreas dilatadas, espessamento de parede brônquica. • Ocasionalmente pode ser observado na radiografia torácica.
Embolia pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes apresentam uma grande variedade de sintomas, mas os mais comuns são a dispneia e a dor pleurítica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estratificação de risco com escores adequados e medições de dímero D sérico devem ser realizados. • A confirmação de embolia pulmonar pode ser feita usando angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (TC). Exames alternativos incluem a cintilografia V/Q menos sensível.
Insuficiência cardíaca congestiva	<ul style="list-style-type: none"> • História de doença arterial coronariana ou hipertensão descontrolada. • O exame mostra edema dependente, pressão venosa jugular elevada e crepitações pulmonares basais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica pode mostrar marcas alveolares aumentadas, fluido em fissuras e derrame pleural. • A ecocardiografia pode mostrar fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida ou preservada. Os peptídeos natriuréticos do tipo B séricos podem estar elevados.
Imunodeficiência comum variável	<ul style="list-style-type: none"> • História de infecções recorrentes, geralmente infecções sinopulmonares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nível de imunoglobulina G (IgG) sérico <5 g/L (500 mg/dL).

Critérios de diagnóstico

Classificação clínica da asma (antes do tratamento)^[1]

É importante observar que a classificação pode mudar ao longo do tempo, dependendo do estado de saúde do paciente. Um fator em cada categoria é suficiente para classificar o paciente. A asma é uma doença variável, portanto, pode haver sobreposição entre categorias.

Leve intermitente:

- Sintomas ≤ 2 vezes por semana
- Taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) normal e assintomática entre os ataques
- Os ataques são breves, com intensidade variável
- Sintomas noturnos ≤ 2 vezes por mês

- Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) ou TPFE $\geq 80\%$ do predito
- Variabilidade da TPFE $< 20\%$.

Leve persistente:

- Sintomas > 2 vezes por semana mas < 1 vez por dia
- As exacerbações podem afetar a atividade
- Sintomas noturnos > 2 vezes por mês
- VEF1 $\geq 80\%$ do predito
- Variabilidade da TPFE entre 20% e 30% .

Moderada persistente:

- Sintomas diários
- Uso diário de beta-agonistas de curta duração
- Os ataques afetam a atividade
- Exacerbações ≥ 2 vezes por semana e podem durar dias
- Sintomas noturnos > 1 vez por semana
- VEF1 maior que 60% a $< 80\%$ do predito
- Variabilidade da TPFE $> 30\%$.

Grave persistente:

- Sintomas contínuos
- Atividade física limitada
- Exacerbações frequentes
- Sintomas noturnos frequentes
- VEF1 $\leq 60\%$ do predito
- Variabilidade da TPFE $> 60\%$.

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento é alcançar o controle máximo dos sintomas com o menor número de medicamentos. O controle da asma refere-se a extensão a que as manifestações da asma foram reduzidas ou removidas pelo tratamento.[50] O controle ideal deve incluir a avaliação de uma combinação de sintomas do paciente e os testes de função pulmonar (TFPs). O objetivo para o controle ideal é ter o paciente assintomático com TFPs normais se possível. Uma vez atingido um estado de controle, deve ser feita uma tentativa de reduzir as doses dos medicamentos, mantendo o controle ideal e minimizando quaisquer efeitos adversos.

Terapia escalonada para o manejo em longo prazo

As diretrizes recomendam que a gravidade e o controle da asma sejam vistos como uma escada em que o medicamento pode subir ou descer com base na gravidade da doença e na adequação do controle: por exemplo, conforme determinado pelo exame de controle da asma.[1] [51] A abordagem gradual destina-se a apoiar, e não substituir, a tomada de decisão clínica necessária para atender às necessidades individuais do paciente.

Os pacientes podem iniciar em qualquer nível da escala e os medicamentos podem ser aumentados (intensificados), se necessário. O aumento do uso de um beta-agonista de curta duração (BACD) ou uso >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não a prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

A avaliação regular do controle da asma do paciente deve ser levada a cabo com o objetivo de descer a escada se a doença houver sido bem controlada durante pelo menos 3 meses.

Educação e controle ambiental

Todos os pacientes em todas as etapas do tratamento devem receber uma educação adequada e devem tomar medidas de controle ambiental.

Asma induzida pelo exercício

Sintomas induzidos pelo exercício podem ocorrer em cerca de 50% a 65% das pessoas com asma. Corticosteroides inalatórios (CI) mostraram reduzir significativamente a gravidade da asma induzida pelo exercício. Cromoglicato de sódio, nedocromila de sódio, ou um broncodilatador, podem ser utilizados imediatamente antes do exercício (ou, como medicação de resgate) até que o efeito completo do CI se realize. Outros medicamentos incluem beta-agonistas de longa duração utilizados em combinação com CI, que podem ser utilizados com sucesso para a prevenção da asma induzida pelo exercício em pacientes com espirometria anormal e/ou mais sintomas persistentes. Antagonistas dos receptores de leucotrienos também são usados para controlar a asma induzida por exercício e fornecem de 50% a 60% de proteção, quando administrados na forma de comprimidos por até 24 horas

Imunoterapia com alérgenos

Para a asma alérgica confirmada bem controlada, o tratamento com imunoterapia de alérgenos é uma opção. Este tratamento é usado somente com alergias documentadas por testes cutâneos ou sorologia imunoglobulina E (IgE) específica e deve ser feito somente com supervisão adequada para evitar reações alérgicas sistêmicas adversas.[52] [53]

Etapa 1: asma leve intermitente e asma induzida pelo exercício

Definida como:

- Sintomas ≤ 2 vezes por semana
- Taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) normal e assintomática entre os ataques
- Os ataques são breves, com intensidade variável
- Sintomas noturnos ≤ 2 vezes por mês
- Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) ou TPFE $\geq 80\%$ do predito
- Variabilidade da TPFE $< 20\%$.

Para aqueles pacientes com asma intermitente leve ou asma induzida pelo exercício, o uso de um BACD 'quando necessário' é suficiente por si mesmo [1\[B\]Evidence](#)

Todos os pacientes devem ter acesso a BACDs para alívio imediato. Aumentar o uso de um BACD ou usar > 2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

Etapa 2: leve persistente

Definida como:

- Sintomas > 2 vezes por semana mas < 1 vez por dia
- As exacerbações podem afetar a atividade
- Sintomas noturnos > 2 vezes por mês
- VEF1 $\geq 80\%$ do predito
- Variabilidade da TPFE entre 20% e 30%.

Um CEI de baixa dosagem é adicionado se o controle não é alcançado com um BACD usado apenas 'quando necessário'. [\[54\] 2\[B\]Evidence](#)

As opções de segunda linha que podem ser usadas em vez de um CI de baixa dosagem são cromoglicato de sódio ou nedocromil, um antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT), [\[55\] 3\[B\]Evidence](#) ou teofilina.

Todos os pacientes devem ter acesso a BACDs para alívio imediato.

Etapa 3: moderada persistente

Definida como:

- Sintomas diários
- Uso diário de beta-agonistas de curta duração
- Os ataques afetam a atividade
- Exacerbações ≥ 2 vezes por semana e podem durar dias
- Sintomas noturnos > 1 vez por semana
- VEF1 $> 60\%$ a $< 80\%$ do predito
- Variabilidade da TPFE $> 30\%$.

Adiciona um beta-agonista de longa duração (BALD) a uma baixa dose de corticosteroide inalatório (CI), [\[56\] \[57\]](#) ou aumenta a dose do CI para uma dose média. [4\[B\]Evidence](#) A monoterapia com BALD não deve ser administrada na asma devido ao risco de eventos graves relacionados à asma (morte, intubação, internação relacionadas à asma).

As alternativas de segunda linha, para aumentar a dose do CI ou adicionar um BALD, são combinar uma baixa dose de CI com um ARLT,[55] 5[B]Evidence teofilina6[C]Evidence ou zileuton.

Todos os pacientes devem ter acesso a BACDs para alívio imediato.

Etapas 4 a 6: grave persistente

Definida como:

- Sintomas contínuos
- Atividade física limitada
- Exacerbações frequentes
- Sintomas noturnos frequentes
- VEF1 \leq 60% do predito
- Variabilidade da TPFE $>$ 60%.

Tratamento de combinação preferencial para a etapa 4 é um CI de dosagem média associado a um broncodilatador de ação prolongada. Um broncodilatador de ação prolongada pode ser substituído por um ARLT, teofilina ou zileuton. Foi demonstrado que a adição de tiotrópio a um CI melhora os sintomas e a função pulmonar em pacientes com asma inadequadamente controlada. Seus efeitos parecem ser equivalentes aos observados com a adição de salmeterol.[58] [59] [60] A adição de tiotrópio também pode diminuir o risco de exacerbações graves.[61]

A etapa 5 muda um CI de dosagem média para um CI de dosagem alta. As diretrizes do National Institutes of Health (NIH), dos EUA, recomendam doses elevadas de CI em adultos com asma persistente grave.[1] Não foram estabelecidas doses máximas para a corticoterapia inalatória de alta dose relatada nas diretrizes. Assim, a dose deve ser aumentada de forma gradual e cautelosa, segundo a resposta do paciente e os efeitos adversos. Nessas doses elevadas, é provável que ocorra supressão adrenal; portanto, deve-se realizar uma avaliação pulmonar especializada antes de iniciar esse tipo de terapia. É importante ressaltar que a dose máxima recomendada pelo fabricante é mais baixa que as doses sugeridas nas diretrizes. Um imunomodulador (por exemplo, omalizumabe) pode ser considerado em pacientes com alergias.[62] [63] [64] [65] O benralizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado à cadeia alfa do receptor da interleucina-5, é licenciado para tratamento complementar de pacientes com asma grave, com 12 anos de idade ou mais, que tenham um fenótipo eosinofílico.[66] [67]

A etapa 6 adiciona corticosteroides orais aos tratamentos existentes.

Todos os pacientes devem ter acesso a BACDs para alívio imediato.

[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

(resumo)

Agudo (resumo)		
etapa 1: asma leve intermitente e asma induzida pelo exercício		
	1a	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
etapa 2: leve persistente		
	1a	baixa dose de corticosteroide inalatório (CI)
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
	2a	antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT) ou cromoglicato de sódio ou nedocromila ou teofilina
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
etapa 3: moderada persistente		
	1a	baixa dose de corticosteroide inalatório (CI)
	mais	beta-agonista de longa duração (BALD)
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
	1a	dose moderada de corticosteroide inalatório (CI)
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
	2a	baixa dose de corticosteroide inalatório (CI) + antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT) ou teofilina ou zileuton
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
etapa 4: grave persistente		
	1a	dose moderada de corticosteroide inalatório (CI)
	mais	beta-agonista de longa duração (BALD) ou tiotrópio
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
	2a	dose moderada de corticosteroide inalatório (CI) + antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT) ou teofilina ou zileuton
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário

Agudo		(resumo)
etapa 5: grave persistente, resposta inadequada à dose moderada de corticosteroide inalatório (CI) + medicamentos adjuvantes		
	1a	alta dose de corticosteroide inalatório (CI)
	mais	beta-agonista de longa duração (BALD) ou tiotrópio
	adjunto	imunomodulador
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
etapa 6: grave persistente, resposta inadequada à dose alta de corticosteroide inalatório (CI) + medicamentos adjuvantes		
	1a	corticosteroide oral
	mais	alta dose de corticosteroide inalatório (CI)
	mais	beta-agonista de longa duração (BALD) ou tiotrópio
	adjunto	imunomodulador
	adjunto	beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário
Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
<div> <div></div> <div>alérgeno conhecido</div> </div>	1a	educação do paciente e controle ambiental
	adjunto	imunoterapia de alérgenos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

etapa 1: asma leve intermitente e asma induzida pelo exercício

1a **beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário**

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Leve intermitente é definida como: sintomas ≤ 2 vezes por semana; assintomática e com taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) normal entre as crises; os ataques são breves, com intensidade variável; sintomas noturnos ≤ 2 vezes por mês; volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) ou TPFE $\geq 80\%$ do predito; variabilidade da TPFE $< 20\%$.

[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]

» O uso de um BACD “quando necessário” é suficiente por si mesmo.^{1[B]Evidence}

» Aumentar o uso de um BACD ou usar > 2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

etapa 2: leve persistente

1a **baixa dose de corticosteroide inalatório (CI)**

Opções primárias

Agudo

» **propionato de fluticasona inalatório:** (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-300 microgramas/dia

OU

» **budesonida por via inalatória:** (90, 180 ou 200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 180-600 microgramas/dia

OU

» **flunisolida por via inalatória:** (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 320 microgramas/dia

OU

» **beclometasona por via inalatória:** (50, 100 ou 200 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-300 microgramas/dia

OU

» **mometasona por via inalatória:** (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 200 microgramas/dia

OU

» **ciclesonida por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) 80-160 microgramas/dia

» Leve persistente é definida como: sintomas >2 vezes por semana mas <1 vez por dia; exacerbações podem afetar a atividade; sintomas noturnos >2 vezes por mês, VEF1 ≥80% do predito; variabilidade da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) entre 20% e 30%.

» Uma baixa dose de CI é adicionada se o controle não é alcançado com um beta-agonista de curta duração utilizado somente 'quando necessário'.[\[68\]](#) [2\[B\]Evidence](#)

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.[\[69\]](#)

adjunto

beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

2a **antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT) ou cromoglicato de sódio ou nedocromila ou teofilina**

Opções primárias

» **montelucaste:** 10 mg por via oral uma vez ao dia à noite

OU

» **zafirlucaste:** 20 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **teofilina:** 10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia) por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 400-1600 mg/dia
Formulações com liberação prolongada/controlada estão disponíveis.

OU

» **cromoglicato sódico por via inalatória:** (cápsulas de 20 mg) 20 mg quatro vezes ao dia

OU

Agudo

» **nedocromila por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 2 mg/dose) 4 mg (2 puffs) quatro vezes ao dia

» Estas terapias são consideradas alternativas de segunda linha potenciais para os CIs.

» Cromoglicato de sódio e nedocromila tem alguma, mas limitada, eficácia e um perfil de segurança forte. Um teste por 4 a 6 semanas pode ser necessário para determinar o benefício máximo; uma vez que o controle seja alcançado, a dose pode ser reduzida.

» ARLTs, como montelucaste e zafirlucaste, fornecem um controle de longo prazo, previnem os sintomas, e são terapias alternativas, mas não de escolha, para pacientes que têm asma persistente leve, porque estudos comparando a eficácia global dos CIs e ARLTs favorecem os CIs na maioria das medidas de desfecho da asma. Eles não devem ser usados para os ataques agudos ou em monoterapia para o broncoespasmo induzido pelo exercício.[70] [71]

» A teofilina de liberação sustentada é um medicamento alternativo, mas não de escolha, para controle a longo prazo. Não é preferível porque a eficácia clínica modesta (teofilina é primariamente um broncodilatador e foi demonstrado até agora que sua atividade anti-inflamatória é modesta) deve ser equilibrada com as preocupações com a toxicidade potencial.[72] A teofilina continua uma opção terapêutica para alguns pacientes, em decorrência do custo ou da necessidade de medicamento em forma de comprimido. Monitoramento dos níveis séricos é importante em decorrência da grande variação interpaciente. Teofilina de liberação sustentada é dada para alcançar uma concentração sérica entre 5 e 15 microgramas/mL no estado de equilíbrio. O monitoramento periódico da teofilina é necessário para manter um nível terapêutico, mas não tóxico.

adjunto **beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

Agudo

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

etapa 3: moderada persistente

1a

baixa dose de corticosteroide inalatório (CI)

Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-300 microgramas/dia

OU

» **budesonida por via inalatória:** (90, 180 ou 200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 180-600 microgramas/dia

OU

» **flunisolida por via inalatória:** (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 320 microgramas/dia

OU

» **beclometasona por via inalatória:** (50, 100 ou 200 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-300 microgramas/dia

OU

» **mometasona por via inalatória:** (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 200 microgramas/dia

OU

» **ciclesonida por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) 80-160 microgramas/dia

Agudo

» Moderada persistente é definida como: sintomas diários; uso diário de beta-agonistas de curta duração; ataques afetam a atividade; exacerbações ≥ 2 vezes por semana e podem durar dias; sintomas noturnos >1 vez por semana; VEF1 $>60\%$ a $<80\%$ do predito; variabilidade da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) $>30\%$.

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.[69]

mais **beta-agonista de longa duração (BALD)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salmeterol por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 50 microgramas/dose) 50 microgramas (1 puff) duas vezes ao dia

OU

» **formoterol por via inalatória:** (12 microgramas/dose do inalador de pó seco) 12 microgramas (1 puff) a cada 12 horas

» Etapa 3 da terapia adiciona um BALD.[56] [57]

» A monoterapia com BALD não deve ser administrada na asma devido ao risco de eventos graves relacionados à asma (morte, intubação, internação relacionadas à asma).

adjunto **beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

Agudo

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

1a dose moderada de corticosteroide inalatório (CI)

Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório**: (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 300-500 microgramas/dia

OU

» **budesonida por via inalatória**: (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 600-1200 microgramas/dia

OU

» **flunisolida por via inalatória**: (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 320-640 microgramas/dia

OU

» **beclometasona por via inalatória**: (50, 100 ou 200 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 300-600 microgramas/dia

OU

» **mometasona por via inalatória**: (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 400 microgramas/dia

OU

» **ciclesonida por via inalatória**: (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) 160-320 microgramas/dia

» Moderada persistente é definida como: sintomas diários; uso diário de beta-agonistas de curta duração; ataques afetam a atividade; exacerbações ≥ 2 vezes por semana e podem durar dias; sintomas noturnos >1 vez por semana; VEF1 $>60\%$ a $<80\%$ do predito; variabilidade da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) $>30\%$.

» O tratamento na etapa 3 pode envolver o aumento da dose do CI para uma

Agudo

dose moderada em vez de adicionar um BALD.4[B]Evidence

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.[69]

adjunto **beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

2a **baixa dose de corticosteroide inalatório (CI) + antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT) ou teofilina ou zileuton**

Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-300 microgramas/dia

-ou-

» **budesonida por via inalatória:** (90, 180 ou 200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 180-600 microgramas/dia

-ou-

» **flunisolida por via inalatória:** (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 320 microgramas/dia

-ou-

» **beclometasona por via inalatória:** (50, 100 ou 200 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-300 microgramas/dia

-ou-

Agudo

- » **ciclesonida por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) 80-160 microgramas/dia
- ou-**
- » **mometasona por via inalatória:** (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 200 microgramas/dia

--E--

- » **montelucaste:** 10 mg por via oral uma vez ao dia à noite
- ou-**
- » **zafirlucaste:** 20 mg por via oral duas vezes ao dia
- ou-**
- » **teofilina:** 10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia) por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 400-1600 mg/dia
Formulações com liberação prolongada/controlada estão disponíveis.
- ou-**
- » **zileuton:** 600 mg por via oral quatro vezes ao dia

» Uma alternativa de segunda linha é combinar uma baixa dose de CI com ARLT,^[55] 5[B]Evidence teofilina^{6[C]}Evidence ou zileuton.

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.^[69]

» A teofilina de liberação sustentada é um medicamento alternativo, mas não de escolha, para controle a longo prazo. Não é preferível porque a eficácia clínica modesta (teofilina é primariamente um broncodilatador e foi demonstrado até agora que sua atividade anti-inflamatória é modesta) deve ser equilibrada com as preocupações com a toxicidade potencial.^[72] A teofilina continua uma opção terapêutica para alguns pacientes, em decorrência do custo ou da necessidade de medicamento em forma de comprimido. Monitoramento dos níveis séricos é importante em decorrência da grande variação interpaciente. Teofilina de liberação sustentada é dada para alcançar uma concentração sérica entre 5 e 15 microgramas/mL. O monitoramento periódico da teofilina é necessário para manter um nível terapêutico, mas não tóxico.^[73]

Agudo

adjunto **beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

etapa 4: grave persistente

1a **dose moderada de corticosteroide inalatório (CI)**

Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 300-500 microgramas/dia

OU

» **budesonida por via inalatória:** (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 600-1200 microgramas/dia

OU

» **flunisolida por via inalatória:** (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 320-640 microgramas/dia

OU

» **beclometasona por via inalatória:** (50, 100 ou 200 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 300-600 microgramas/dia

Agudo

OU

» **mometasona por via inalatória:** (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 400 microgramas/dia

OU

» **ciclesonida por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) 160-320 microgramas/dia

» Grave persistente é definida como: sintomas contínuos; atividade física limitada; exacerbações frequentes; sintomas frequentes durante à noite; VEF1 \leq 60% do predito; variabilidade da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) $>$ 60%.

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.^[69]

mais beta-agonista de longa duração (BALD) ou tiotrópio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salmeterol por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 50 microgramas/dose) 50 microgramas (1 puff) duas vezes ao dia

OU

» **formoterol por via inalatória:** (12 microgramas/dose do inalador de pó seco) 12 microgramas (1 puff) a cada 12 horas

OU

» **tiotrópio por via inalatória:** (1.25 micrograma/dose em solução inalatória) 2.5 microgramas (2 inalações) uma vez ao dia; (18 microgramas/dose em pó para inalação) 18 microgramas (1 inalação) uma vez ao dia

» O tratamento de escolha é adicionar um BALD a uma dose moderada de CIs.^{7[B]Evidence 4[B]Evidence}

» A monoterapia com BALD não deve ser administrada na asma devido ao risco de eventos graves relacionados à asma (morte, intubação, internação relacionadas à asma).

Agudo

adjunto

» Foi demonstrado que a adição de tiotrópio a um CI melhora os sintomas e a função pulmonar em pacientes com asma inadequadamente controlada. Seus efeitos parecem ser equivalentes aos observados com a adição de salmeterol.[58] [59] [60]

beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

2a

dose moderada de corticosteroide inalatório (CI) + antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT) ou teofilina ou zileuton

Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 300-500 microgramas/dia

-ou-

» **budesonida por via inalatória:** (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 600-1200 microgramas/dia

-ou-

» **flunisolida por via inalatória:** (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 320-640 microgramas/dia

-ou-

» **beclometasona por via inalatória:** (50, 100 ou 200 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 300-600 microgramas/dia

-ou-

Agudo

- » **ciclesonida por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) 160-320 microgramas/dia
- ou-**
- » **mometasona por via inalatória:** (200 microgramas/dose do inalador atuado por respiração) 400 microgramas/dia

--E--

- » **montelucaste:** 10 mg por via oral uma vez ao dia à noite
- ou-**
- » **zafirlucaste:** 20 mg por via oral duas vezes ao dia
- ou-**
- » **teofilina:** 10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg/dia) por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em doses fracionadas a cada 6-8 horas, aumentar gradualmente de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 400-1600 mg/dia
Formulações com liberação prolongada/controlada estão disponíveis.
- ou-**
- » **zileuton:** 600 mg por via oral quatro vezes ao dia

» Uma alternativa de segunda linha é combinar uma média dose de CI com ARLT.^[55]
5[B]Evidence teofilina6[C]Evidence ou zileuton.

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.^[69]

» A teofilina de liberação sustentada é um medicamento alternativo, mas não de escolha, para controle a longo prazo. Não é preferível porque a eficácia clínica modesta (teofilina é primariamente um broncodilatador e foi demonstrado até agora que sua atividade anti-inflamatória é modesta) deve ser equilibrada com as preocupações com a toxicidade potencial.^[72] A teofilina continua uma opção terapêutica para alguns pacientes, em decorrência do custo ou da necessidade de medicamento em forma de comprimido. Monitoramento dos níveis séricos é importante em decorrência da grande variação interpaciente. Teofilina de liberação sustentada é dada para alcançar uma concentração sérica entre 5 e 15 microgramas/mL. O monitoramento periódico da teofilina é necessário para manter um nível terapêutico, mas não tóxico.

Agudo

adjunto **beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

etapa 5: grave persistente, resposta inadequada à dose moderada de corticosteroide inalatório (CI) + medicamentos adjuvantes

1a **alta dose de corticosteroide inalatório (CI)**

Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >500 microgramas/dia

OU

» **budesonida por via inalatória:** (200 microgramas/dose no inalador atuado por respiração) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >1200 microgramas/dia

OU

» **flunisolida por via inalatória:** (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado)

Agudo

consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >640 microgramas/dia

OU

» **beclometasona por via inalatória:** (200 ou 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >600 microgramas/dia

OU

» **mometasona por via inalatória:** (200 microgramas/dose no inalador atuado por respiração) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

OU

» **ciclesonida por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >320 microgramas/dia

» Grave persistente é definida como: sintomas contínuos; atividade física limitada; exacerbações frequentes; sintomas frequentes durante à noite; VEF1 $\leq 60\%$ do predito; variabilidade da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) $>60\%$.

» As diretrizes do National Institutes of Health (NIH), dos EUA, recomendam doses elevadas de CI em adultos com asma persistente grave.^[1] Não foram estabelecidas doses máximas para a corticoterapia inalatória de alta dose relatada nas diretrizes. Assim, a dose deve ser aumentada de forma gradual e cautelosa, segundo a resposta do paciente e os efeitos adversos. Nessas doses elevadas, é provável que ocorra supressão adrenal; portanto, deve-se realizar uma avaliação pulmonar especializada antes de iniciar esse tipo de terapia. É importante ressaltar que a dose máxima recomendada pelo fabricante é mais baixa que as doses sugeridas nas diretrizes.

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo

Agudo

com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.^[69]

» Foi relatado que a fluticasona suprime o eixo hipófise-adrenal em altas doses (800 microgramas/dia) em relatos de caso isolados.^{[74] [75]}

mais **beta-agonista de longa duração (BALD) ou tiotrópio**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salmeterol por via inalatória**: (inalador de pó seco contendo 50 microgramas/dose) 50 microgramas (1 puff) duas vezes ao dia

OU

» **formoterol por via inalatória**: (12 microgramas/dose do inalador de pó seco) 12 microgramas (1 puff) a cada 12 horas

OU

» **tiotrópio por via inalatória**: (1.25 micrograma/dose em solução inalatória) 2.5 microgramas (2 inalações) uma vez ao dia; (18 microgramas/dose em pó para inalação) 18 microgramas (1 inalação) uma vez ao dia

» O tratamento de escolha é adicionar um BALD a um CI de alta dosagem.^{7[B]Evidence 4[B]Evidence}

» A monoterapia com BALD não deve ser administrada na asma devido ao risco de eventos graves relacionados à asma (morte, intubação, internação relacionadas à asma).

» Foi demonstrado que a adição de tiotrópio a um CI melhora os sintomas e a função pulmonar em pacientes com asma inadequadamente controlada. Seus efeitos parecem ser equivalentes aos observados com a adição de salmeterol.^{[58] [59] [60]}

adjunto **imunomodulador**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **omalizumabe**: a dose depende do peso corporal e dos níveis de IgE pré-tratamento

Agudo

OU

» **benralizumabe**: 30 mg por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas para as 3 primeiras doses, seguidos por 30 mg uma vez a cada 8 semanas daí em diante

» Considere o omalizumabe para pacientes com alergia conhecida.[62] [63] [64] [76]

» Considere o benralizumabe para pacientes com um subtipo eosinofílico.[66] [67]

adjunto **beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória**: (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

» **levosalbutamol por via inalatória**: (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

etapa 6: grave persistente, resposta inadequada à dose alta de corticosteroide inalatório (CI) + medicamentos adjuvantes

1a **corticosteroide oral**

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 mg/kg/dia por via oral administrado em 1-2 doses fracionadas por 3-5 dias

» Grave persistente é definida como: sintomas contínuos; atividade física limitada; exacerbações frequentes; sintomas frequentes durante à noite; VEF1 ≤60% do predito;

Agudo

variabilidade da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) >60%.

» A etapa 6 adiciona corticosteroides orais aos tratamentos existentes.

» Dependendo da gravidade, reduza a dose de corticosteroides a cada 3 a 5 dias até completar o ciclo do medicamento. Quanto mais grave é o ataque, maior a duração do tratamento. Reavaliar no final do ciclo.

mais

alta dose de corticosteroide inalatório (CI)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório**: (50, 125, 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >500 microgramas/dia

OU

» **budesonida por via inalatória**: (200 microgramas/dose no inalador atuado por respiração) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >1200 microgramas/dia

OU

» **flunisolida por via inalatória**: (80 microgramas/dose do inalador dosimetrado) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >640 microgramas/dia

OU

» **beclometasona por via inalatória**: (200 ou 250 microgramas/dose do inalador dosimetrado) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >600 microgramas/dia

OU

» **mometasona por via inalatória**: (200 microgramas/dose no inalador atuado por respiração) consulte um especialista para

Agudo

obter orientação quanto à dose; em geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

OU

» **ciclesonida por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 80 ou 160 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >320 microgramas/dia

» As diretrizes do National Institutes of Health (NIH), dos EUA, recomendam doses elevadas de CI em adultos com asma persistente grave.[1] Não foram estabelecidas doses máximas para a corticoterapia inalatória de alta dose relatada nas diretrizes. Assim, a dose deve ser aumentada de forma gradual e cautelosa, segundo a resposta do paciente e os efeitos adversos. Nessas doses elevadas, é provável que ocorra supressão adrenal; portanto, deve-se realizar uma avaliação pulmonar especializada antes de iniciar esse tipo de terapia. É importante ressaltar que a dose máxima recomendada pelo fabricante é mais baixa que as doses sugeridas nas diretrizes.

» CIs são administrados em doses fracionadas, geralmente usando um espaçador/dispositivo com câmara de retenção, se um inalador dosimetrado estiver sendo usado.[69]

» Foi relatado que a fluticasona suprime o eixo hipófise-adrenal em altas doses (800 microgramas/dia) em relatos de caso isolados.[74] [75]

mais beta-agonista de longa duração (BALD) ou tiotrópio

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salmeterol por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 50 microgramas/dose) 50 microgramas (1 puff) duas vezes ao dia

OU

» **formoterol por via inalatória:** (12 microgramas/dose do inalador de pó seco) 12 microgramas (1 puff) a cada 12 horas

OU

Agudo

» **tiotrópio por via inalatória:** (1.25 micrograma/dose em solução inalatória) 2.5 microgramas (2 inalações) uma vez ao dia; (18 microgramas/dose em pó para inalação) 18 microgramas (1 inalação) uma vez ao dia

» O tratamento de escolha é adicionar um BALD a uma alta dose de CIs e corticosteroide oral.

» A monoterapia com BALD não deve ser administrada na asma devido ao risco de eventos graves relacionados à asma (morte, intubação, internação relacionadas à asma).

» Foi demonstrado que a adição de tiotrópio a um CI melhora os sintomas e a função pulmonar em pacientes com asma inadequadamente controlada. Seus efeitos parecem ser equivalentes aos observados com a adição de salmeterol.[58] [59] [60]

adjunto imunomodulador

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **omalizumabe:** a dose depende do peso corporal e dos níveis de IgE pré-tratamento

OU

» **benralizumabe:** 30 mg por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas para as 3 primeiras doses, seguidos por 30 mg uma vez a cada 8 semanas daí em diante

» Considere o omalizumabe para pacientes com alergia conhecida.[62] [63] [64] [76]

» Considere o benralizumabe para pacientes com um subtipo eosinofílico.[66] [67]

adjunto beta-agonistas de curta duração (BACD), conforme necessário

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (100 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 100-200 microgramas (1-2 puffs) até quatro vezes ao dia, quando necessário em caso de dispneia ou 5 minutos antes do exercício

OU

Agudo

» **levosalbutamol por via inalatória:** (45 microgramas/dose do inalador dosimetrado) 45-90 microgramas (1-2 puffs) a cada 4-6 horas quando necessário em caso de dispneia ou 5-30 minutos antes do exercício

» Aumentar o uso de um BACD ou usar >2 dias por semana para alívio dos sintomas (e não para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

Em curso

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

educação do paciente e controle ambiental

» Estratégias de controle ambiental incluem a identificação e eliminação da exposição a alérgenos que podem causar ou piorar a asma em casa, no trabalho ou na escola (interior ou exterior), incluindo ácaros do pó, animais, fumaça de cigarro e outros irritantes respiratórios, produtos químicos, pólenes e gramíneas.

» A exposição ocupacional também deve ser avaliada. Alimentos aos quais o paciente possui sensibilidade devem ser identificados e evitados (por exemplo, alimentos que contêm sulfitos).

» Os pacientes devem ser orientados quanto a evitar medicamentos específicos (por exemplo, aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais, betabloqueadores) sempre que necessário, imunização (por exemplo, gripe [influenza]), abandono do hábito de fumar (se aplicável), o tratamento de comorbidades (por exemplo, refluxo gastroesofágico, obesidade, infecções), uso correto de seus medicamentos e dispositivos de aplicação, automonitoramento do controle de sintomas, bem como a importância de um plano de ação para a asma.

[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]

■ **alérgeno conhecido**

adjunto

imunoterapia de alérgenos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

- » Para a asma alérgica confirmada bem controlada, o tratamento com imunoterapia de alérgenos é uma opção.
- » Este tratamento é usado somente com alergias documentadas por testes cutâneos ou sorologia imunoglobulina E (IgE) específica e deve ser feito somente com supervisão adequada para evitar reações alérgicas sistêmicas adversas.[52] [53]

Novidades

Dupilumab

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal completamente humano contra a subunidade alfa do receptor de interleucina-4. Em pacientes com asma persistente moderada a grave e níveis de eosinófilos elevados, que usaram glicocorticoides por via inalatória e beta-agonistas de longa duração (BALD), a terapia com dupilumabe, comparada com o placebo, foi associada a menos exacerbações da asma quando BALDs e glicocorticoides por via inalatória foram suspensos e a melhora da função pulmonar e níveis reduzidos de marcadores inflamatórios associados a células T auxiliares do tipo 2 (Th2).^[77]

Traloquinumabe

O traloquinumabe é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 neutralizante de IL-13. Em um ensaio de fase II controlado por placebo com adultos com asma não controlada moderada a grave a despeito de terapias controladoras, o traloquinumabe foi associado a melhora da função pulmonar em 13 semanas, mas não a controle da asma avaliado por questionário.^[78]

Mepolizumabe

A IL-5 é parte da resposta imune mediada pelas Th2 e sua modulação provavelmente reduzirá a inflamação na asma e atingirá o remodelamento das vias aéreas. Estudos de Fase III de anti-IL-5 (mepolizumabe) mostraram um papel na redução de exacerbações e doses de corticosteroides orais na asma eosinofílica refratária.^{[79] [80] [81] [82] [83]}

Reslizumabe

O reslizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao IL-5. Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA como terapia de manutenção complementar em adultos com asma grave e fenótipo eosinofílico.

Lebrikizumabe

A IL-13 é encontrada nas vias respiratórias de pacientes com asma e acredita-se mediar várias características da asma, incluindo a hiper-responsividade das vias respiratórias, inflamação, metaplasia da mucosa, e a ativação e proliferação de fibroblastos das vias aéreas, que contribuem para o remodelamento adverso das vias respiratórias. Em um ensaio clínico de asma moderada sintomática, apesar de usar corticosteroides inalatórios e BALD, houve um efeito sobre a obstrução do fluxo aéreo em todos os pacientes com o anticorpo anti-IL13, lebrikizumabe. No entanto, o efeito foi maior em pacientes que tinham níveis circulantes da proteína periostina, um marcador Th2, que naqueles que não apresentam este fenótipo.^[84]

Termoplastia brônquica

Termoplastia brônquica é uma broncoscopia em que energia térmica controlada é aplicada na parede das vias aéreas para diminuir o músculo liso. Em pessoas com asma grave, este procedimento melhora a qualidade de vida específica para asma, com uma redução nas exacerbações graves e uso de cuidados de saúde no período pós-tratamento. No entanto, só está disponível em limitados centros de tratamento especializados.^{[85] [86] [87] [88]}

Recomendações

Monitoramento

É recomendado aos pacientes o automonitoramento diário em casa, verificando e registrando a taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE), utilizando um medidor de TPFE. Os resultados da TPFE devem ajudar o paciente a ajustar o uso do medicamento como indicado pelo médico através de um plano de ação para a asma. O monitoramento da TPFE torna-se um salva-vidas para o grupo de pacientes que são incapazes de sentir o agravamento da asma. A TPFE não é, contudo, tão precisa quanto uma medida de obstrução pulmonar, assim como o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e a relação VEF1/capacidade vital forçada (CVF). A frequência do exame depende da gravidade dos sintomas do paciente. Na asma levemente sintomática, bem controlada, o exame pode ser completado uma vez a cada 1 a 2 anos. Na asma mais grave, o exame deve ser feito com mais frequência para determinar a adesão aos medicamentos e a capacidade do paciente para monitorar e controlar os sintomas.

[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]

Instruções ao paciente

É essencial informar ao paciente que o manejo domiciliar eficaz dos sintomas melhora consideravelmente o desfecho. O automonitoramento diário deve ser encorajado, por exemplo, pela verificação e registro do pico do fluxo expiratório utilizando o medidor de TPFE. Quando o paciente discute esses resultados com o seu médico, um ajuste posterior de medicamentos pode ser feito. Deve ser ressaltado que o acompanhamento é essencial para uma vida longa e saudável com asma.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
exacerbação grave	curto prazo	média
<p>Pode ocorrer na doença mal controlada ou se exposto a um fator desencadeante significativo (por exemplo, asmáticos alérgicos a <i>Alternaria</i> expostos a um elevado nível do alérgeno em um silo de grãos).</p> <p>Outros pacientes em risco incluem aqueles com uma história prévia de ataques de asma quase fatais e aqueles com múltiplas hospitalizações. Pacientes com beta-agonistas de longa duração (BALD) sem um corticosteroide, e aqueles com um transtorno psiquiátrico e história de não adesão a medicamentos, estão em alto risco de ataques de asma grave e morte.[94]</p> <p>O paciente deve receber oxigênio, um beta-agonista de curta duração (BACD) nebulizado contínuo, como salbutamol ou levalbutamol (com ou sem ipratrópio), hidratação, um corticosteroide inalatório, magnésio IV,[8][C]Evidence e, se for considerado necessário, metilxantina (oral ou IV) e/ou adrenalina (IM), com ou sem ventilação não invasiva com dois níveis de pressão positiva (BiPAP) ou intubação e ventilação mecânica.[95]</p> <p>Exacerbações graves da asma estão associadas a um declínio mais rápido da função pulmonar, mas este declínio é reduzido com corticosteroides inalatórios.[96]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
exacerbação moderada	curto prazo	média
<p>Pode ocorrer em qualquer asmático após uma infecção das vias aéreas superiores ou exposição persistente a alérgenos.</p> <p>Aconselhe o paciente sobre a remoção do alérgeno e trate qualquer infecção das vias aéreas superiores ou inferiores, conforme necessário.</p> <p>A exacerbação pode ser tratada no ambulatório com um corticosteroide oral e uso de um beta-agonista de curta duração, conforme necessário.</p> <p>Os pacientes devem ser instruídos para ir ao pronto-socorro mais próximo caso os sintomas piorem. Nesse ínterim, o regime de corticosteroide inalatório deve continuar.</p>		
remodelamento das vias aéreas	variável	média
<p>Alterações patológicas que afetam os tecidos do pulmão como resultado da inflamação persistente, causando uma obstrução irreversível e persistente das vias aéreas.[97] Essa obstrução assemelha-se à obstrução na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e pode se agravar progressivamente, limitando a atividade do paciente.[98]</p> <p>Aqueles com asma mais grave podem ter uma predileção maior para o remodelamento das vias aéreas.</p> <p>Não se sabe a percentagem de pacientes que sofrerá remodelamento das vias aéreas e, dentre esses, quantos desenvolvem DPOC.</p>		
candidíase bucal secundária ao uso de corticosteroides inalatórios	variável	média
<p>A complicação mais comum decorrente do uso de corticosteroides inalatórios é a candidíase bucal, frequentemente evitada pela utilização de um tubo espaçador, além do enxágue, gargarejo e cuspe após o uso do inalador.</p>		
disfonia secundária ao uso de corticosteroides inalatórios	variável	média
<p>Uma outra complicação decorrente do uso de corticosteroides inalatórios é a disfonia (por exemplo, espasmo muscular da laringe causando uma voz anormal), o que pode ser evitado pela alteração do tipo do inalador.</p>		
candidíase esofágica secundária ao uso de corticosteroides inalatórios	variável	baixa
<p>Em raras ocasiões, isso pode ocorrer secundariamente ao uso de corticosteroides inalatórios.</p> <p>Sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem ser verificadas.</p> <p>Tratar com agentes antifúngicos adequados (por exemplo, fluconazol).</p>		

Prognóstico

Efeitos em longo prazo

Embora se assuma que exista uma relação de causa e efeito entre a presença de inflamação e o remodelamento das vias aéreas, evidências longitudinais sugerem que o remodelamento é um processo paralelo independente, que não responde à medicação anti-inflamatória, como corticosteroides inalatórios. Um acompanhamento longitudinal da asma na infância até a idade adulta sugere que, em alguns pacientes com asma o remodelamento começa cedo no processo da doença, ocasionando a obstrução do fluxo aéreo. Estes estudos de coorte de populações gerais na Austrália e Nova Zelândia demonstraram que em crianças com sintomas de asma persistente, a maioria dos deficits no crescimento da função pulmonar já ocorreram nas idades de 6 a 9 anos[89] [90] com um efeito mais modesto da asma sobre a função pulmonar posteriormente. Isto é consistente com os dados obtidos de adultos, no qual um estudo longitudinal de mais de 9000 sujeitos descobriu que asmáticos não fumantes apresentavam volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) reduzido aos 19 anos de idade, quando comparados aos valores de não asmáticos não fumantes, e mostrou apenas uma pequena diminuição adicional posteriormente.[91] Isto sugere que o remodelamento das vias aéreas com obstrução irreversível do fluxo aéreo ocorre cedo com a asma persistente na infância, mas é um fenótipo fisiológico estável posteriormente. No entanto, um declínio acelerado da função pulmonar também tem sido observado na asma crônica grave, particularmente em associação com exacerbações frequentes e graves.[92] [93]

Expectativa de vida

A expectativa de vida de pessoas com asma controlada é parecida com aquela da população geral.

O impacto de corticosteroides inalatórios (CI)

CI's proporcionam uma melhora clínica e laboratorial para o paciente. Se os esteroides forem descontinuados, os sintomas voltam a ocorrer e os estudos da função pulmonar retornam à anormalidade inicial. O tratamento com CI's, embora não sejam modificadores da doença, proporcionam um efeito anti-inflamatório adicional. Em outras palavras, a inflamação pulmonar é reduzida apenas quando o paciente está sob efeito do CI e, uma vez interrompido, o processo inflamatório retorna. Quando otimamente controlados, os ataques de asma diminuem em frequência. Alguns pacientes não sofrerão ataques de asma e outros sofrerão ataques quando expostos a agentes precipitantes.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline

Publicado por: British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em: 2016

Internacional

Global strategy for asthma management and prevention

Publicado por: Global Initiative for Asthma

Última publicação em: 2016

International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

Publicado por: European Respiratory Society; American Thoracic Society

Última publicação em: 2014

América do Norte

CTS 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults

Publicado por: Canadian Thoracic Society

Última publicação em: 2012

Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 3

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute

Última publicação em: 2007

Diretrizes de tratamento

Europa

British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline

Publicado por: British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em: 2016

Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2013

Europa

Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

A systematic review to examine the impact of psycho-educational interventions on health outcomes and costs in adults and children with difficult asthma

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em:
2005

Internacional

Global strategy for asthma management and prevention

Publicado por: Global Initiative for Asthma

Última publicação em:
2016

International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

Publicado por: European Respiratory Society; American Thoracic Society

Última publicação em:
2014

An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice

Publicado por: American Thoracic Society; European Respiratory Society

Última publicação em:
2009

América do Norte

CTS 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults

Publicado por: Canadian Thoracic Society

Última publicação em:
2012

Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 3

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute

Última publicação em:
2007

Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist-immunologist can help

Publicado por: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

Última publicação em:
2006

América do Norte

Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines

Publicado por: American College of Chest Physicians

Última publicação em:
2006

Attaining optimal asthma control: a practice parameter

Publicado por: Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology

Última publicação em:
2005

Nível de evidência

1. Gravidade dos sintomas: há evidências de qualidade moderada de que o uso de um beta-agonista de curta duração (BACD) “conforme necessário” foi tão eficaz quanto o uso regular na redução das exacerbações e na melhora dos sintomas diurnos e noturnos, e que o uso regular de um BACD e o uso de BACD “conforme necessário” foram igualmente eficazes na melhora da função pulmonar em pessoas com asma crônica.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Gravidade dos sintomas: há evidências de qualidade moderada de que baixas doses de corticosteroides inalatórios foram mais eficazes que o placebo na melhora dos sintomas e na redução da necessidade de broncodilatadores de ação curta em pessoas com asma leve, moderada ou grave. Baixas doses de corticosteroides inalatórios foram também mais eficazes que o placebo na melhora da função pulmonar (volume expiratório forçado em 1 segundo [VEF1] e taxa de pico do fluxo expiratório [TPFE]) em pessoas com asma.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Gravidade dos sintomas: há evidências de qualidade moderada de que a adição de um antagonista do receptor de leucotrieno foi mais eficaz que o placebo na redução dos sintomas diurnos e noturnos, na redução do uso de beta-2 agonistas e na melhora do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), mas foi menos eficaz que a adição de corticosteroides inalatórios no aumento dos dias livres de sintomas, na redução da necessidade de corticosteroides sistêmicos, na redução da necessidade de medicação de resgate ou na melhora do VEF1.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Gravidade dos sintomas: há evidências de qualidade moderada de que a adição de beta-2 agonistas de longa duração (BALD) aos corticosteroides inalatórios foi mais eficaz que o aumento da dose de corticosteroides inalatórios para melhorar os sintomas, aumentar os dias livres de sintomas, reduzir a necessidade de medicamentos de resgate em 3 a 6 meses e melhorar o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e a taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) em pessoas com asma mal controlada. Salmeterol tem sido associado à mortalidade relacionada com a asma (possivelmente tornando os episódios de asma piores), o que tem sido apoiado por advertências regulatórias. Assim, os BALDs não são substitutos dos medicamentos controladores (corticosteroides) em doses adequadas e sempre devem ser usados com corticosteroides inalatórios.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

5. Gravidade dos sintomas: há evidências de qualidade moderada de que antagonistas de leucotrieno associados a corticosteroides inalatórios não foram mais eficazes que o aumento de corticosteroides inalatórios para reduzir os sintomas diurnos e os dias com exacerbações da asma ou o despertar noturno, ou na melhora da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) em pessoas com asma persistente leve ou moderada.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Função pulmonar: há evidências de baixa qualidade de que a adição de teofilina a doses baixas de corticosteroides pode ser mais eficaz que a adição de placebo na melhora da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) durante a manhã e à noite em pessoas com asma persistente mal controlada com corticosteroides inalatórios. Adicionar teofilina foi tão eficaz quanto adicionar um beta-2 agonista de longa duração (BALD) a corticosteroides inalatórios na melhora do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em pessoas com asma moderada mal controlada e asma persistente.

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

7. Gravidade dos sintomas: há evidências de qualidade moderada de que a adição de um beta-2 agonista de longa duração (BALD) aos corticosteroides inalatórios foi mais eficaz que a monoterapia com corticosteroides inalatórios para reduzir a necessidade de corticosteroides sistêmicos em pessoas com asma mal controlada e para a melhora do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e da taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE) em pessoas com asma mal controlada.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

8. Função pulmonar: há evidências de baixa qualidade para dar suporte ao uso de magnésio intravenoso em pessoas com asma aguda grave. São necessários outros estudos.

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. August 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/> (last accessed 11 October 2016). [Texto completo](#)
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-615. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63:453-462. [Resumo](#)
- Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, et al. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22:9-19. [Resumo](#)
- Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715-1726. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139:28-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD002314. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006 Nov;28(5):960-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088-1098. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. August 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/> (last accessed 11 October 2016). [Texto completo](#)
2. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006 Jul;130(1 Suppl):4S-12S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital Health Stat 3*. 2012;35:1-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59:469-478. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*. 2006;7:95-100. [Resumo](#)
6. Holgate ST, Yang Y, Haitchi HM, et al. The genetics of asthma: ADAM33 as an example of a susceptibility gene. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:440-443. [Resumo](#)
7. Gao J, Shan G, Sun B, et al. Association between polymorphism of tumour necrosis factor alpha-308 gene promoter and asthma: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61:466-471. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Ober C. HLA-G: an asthma gene on chromosome 6p. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25:669-679. [Resumo](#)
9. Holgate ST, Davies DE, Powell RM, et al. ADAM33: a newly identified gene in the pathogenesis of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25:655-668. [Resumo](#)
10. Zimmermann N, King NE, Laporte J, et al. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest*. 2003;111:1863-1874. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Vercelli D. Genetic polymorphism in allergy and asthma. *Curr Opin Immunol*. 2003;15:609-613. [Resumo](#)
12. Shin HD, Kim LH, Park BL, et al. Association of Eotaxin gene family with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet*. 2003;12:1279-1285. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Sayers I, Barton S, Rorke S, et al. Promoter polymorphism in the 5-lipoxygenase (ALOX5) and 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) genes and asthma susceptibility in a Caucasian population. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1103-1110. [Resumo](#)
14. Howard TD, Postma DS, Jongepier H, et al. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:717-722. [Resumo](#)

15. Tsai HJ, Shaikh N, Kho JY, et al. Beta 2-adrenergic receptor polymorphisms: pharmacogenetic response to bronchodilator among African American asthmatics. *Hum Genet.* 2006;119:547-557. [Resumo](#)
16. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax.* 2006;61:809-816. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Wark PA, Gibson PG. Asthma exacerbations. 3: Pathogenesis. *Thorax.* 2006;61:909-915. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Velissariou IM, Papadopoulos NG. The role of respiratory viruses in the pathogenesis of pediatric asthma. *Pediatr Ann.* 2006;35:637-642. [Resumo](#)
19. Phipatanakul W. Environmental factors and childhood asthma. *Pediatr Ann.* 2006;35:646-656. [Resumo](#)
20. Oliver BG, Johnston SL, Baraket M, et al. Increased proinflammatory responses from asthmatic human airway smooth muscle cells in response to rhinovirus infection. *Respir Res.* 2006;7:71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Blakey J, Halapi E, Bjornsdottir US, et al. Contribution of ADAM33 polymorphisms to the population risk of asthma. *Thorax.* 2005;60:274-276. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Holgate ST, Davies DE, Rorke S, et al. ADAM 33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;27:23-34. [Resumo](#)
23. Raby BA, Silverman EK, Kwiatkowski DJ, et al. ADAM33 polymorphisms and phenotype associations in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1071-1078. [Resumo](#)
24. Halapi E, Hakonarson H. Recent development in genomic and proteomic research for asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10:22-30. [Resumo](#)
25. Holgate ST, Davies DE, Murphy G, et al. ADAM 33: just another asthma gene or a breakthrough in understanding the origins of bronchial hyperresponsiveness? *Thorax.* 2003;58:466-469. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Shapiro SD, Owen CA. ADAM-33 surfaces as an asthma gene. *N Engl J Med.* 2002;347:936-938. [Resumo](#)
27. Meurer JR, Lustig JV, Jacob HJ. Genetic aspects of the etiology and treatment of asthma. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:715-725. [Resumo](#)
28. Lilly CM. Diversity of asthma: evolving concepts of pathophysiology and lessons from genetics. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(4 Suppl):S526-S531. [Resumo](#)
29. Raby BA, Silverman EK, Lazarus R, et al. Chromosome 12q harbors multiple genetic loci related to asthma and asthma-related phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2003;12:1973-1979. [Texto completo](#) [Resumo](#)

30. Aoki T, Hirota T, Tamari M, et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet.* 2006;51:677-685. [Resumo](#)
31. Di Somma C, Charron D, Deichmann K, et al. Atopic asthma and TNF-308 alleles: linkage disequilibrium and association analyses. *Hum Immunol.* 2003;64:359-365. [Resumo](#)
32. See KC, Phua J, Lim TK. Trigger factors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a single-centre cross-sectional study. *Singapore Med J.* 2015 Nov 25 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-373. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, et al. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:646-657. [Resumo](#)
35. Ballou M. Biologic immune modifiers: trials and tribulations - are we there yet? *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1209-1215. [Resumo](#)
36. Boyce JA. Asthma 2005-2006: bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:582-586. [Resumo](#)
37. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:551-559. [Resumo](#)
38. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med.* 1988;9:567-576. [Resumo](#)
39. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1087-1093. [Resumo](#)
40. King GG, Brown NJ, Diba C, et al. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J.* 2005;25:896-901. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487-1499. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Cockcroft DD. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:363-369. [Resumo](#)
43. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602-615. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:983-990. [Resumo](#)
45. Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH, et al; Asthma Control Cost-Utility Randomized Trial Evaluation (ACCURATE) Study Group. Symptom-and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma

- control: a cluster-randomized trial in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:682-688.e11. [Resumo](#)
-
46. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
-
47. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2019 report. 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
-
48. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ*. 2003 Sep 20;327(7416):653-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
49. Carden KA, Boisselle PM, Waltz DA, et al. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults. An in-depth review. *Chest*. 2005;127:984-1005. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
50. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:59-99. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
51. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD011306. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
52. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:881-891. [Resumo](#)
-
53. Lin SY, Ereksima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*. 2013;309:1278-1288. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
54. Chong J, Haran C, Chauhan BF, et al. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD011032. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-
55. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63:453-462. [Resumo](#)
-
56. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, et al. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22:9-19. [Resumo](#)
-
57. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD007313. [Texto completo](#) [Resumo](#)
-

58. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715-1726. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD011397. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2015;147:388-396. [Resumo](#)
61. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198-1207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodríguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139:28-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, et al. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma*. 2012;49:144-152. [Resumo](#)
64. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;154:573-582. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-342. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:87-94. [Resumo](#)
67. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1086-1096.e5. [Resumo](#)
68. Lasserson TJ, Cates CJ, Lasserson EH, et al. Fluticasone versus 'extrafine' HFA beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005309. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD000052. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD002314. [Texto completo](#) [Resumo](#)

71. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Tee AK, Koh MS, Gibson PG, et al. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001281. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:235-242. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006 Nov;28(5):960-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, 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;94:465-472. [Resumo](#)
76. Chipps BE, Figliomeni M, Spector S. Omalizumab: an update on efficacy and safety in moderate-to-severe allergic asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:377-385. [Resumo](#)
77. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455-2466. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J.* 2013;41:330-338. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Tourangeau LM, Kavanaugh A, Wasserman SI. The role of monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma. *Ther Adv Resp Dis.* 2011;5:183-194. [Resumo](#)
80. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380:651-659. [Resumo](#)
81. Liu Y, Zhang S, Li DW, et al. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One.* 2013;8:e59872. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-1197. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-1207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088-1098. [Texto completo](#) [Resumo](#)

85. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:116-124. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchial thermoplasty for severe asthma. January 2012. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 11 October 2016). [Texto completo](#)
87. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:709-714. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Torrego A, Solà I, Munoz AM, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD009910. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-1422. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Phelan PD, Robertson CF, Olinksy A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:189-194. [Resumo](#)
91. James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:109-114. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J*. 2007;30:134-155. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30:452-456. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006363. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Schreck DM. Asthma pathophysiology and evidence-based treatment of severe exacerbations. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(10 Suppl 3):S5-S13. [Resumo](#)
96. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:19-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Slade DJ, Kraft M. Airway remodeling from bench to bedside: current perspectives. *Clin Chest Med*. 2006;27:71-85. [Resumo](#)
98. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. 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;116:970-975. [Resumo](#)
99. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy*. 2008;63:492-505. [Texto completo](#) [Resumo](#)

100. Thien FC, De Luca S, Woods RK, et al. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001283. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Irwani Ibrahim, MBBS, FRCSEd, MPH, FAMS

Consultant

Emergency Department, National University Hospital, Singapore

DIVULGAÇÕES: II declares that she has no competing interests.

Kay Choong See, MBBS, MRCP, MPH, EDIC, FCCP

Head and Consultant

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, National University Hospital, Singapore

DIVULGAÇÕES: KCS declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Irwani Ibrahim and Dr Kay Choong See would like to gratefully acknowledge Dr Francis Thien and Dr Catherine Weiler, previous contributors to this monograph. FT and CW declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Javed Sheikh, MD

Clinical Director

Division of Allergy and Inflammation, Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: JS is a consultant for Aventis, GSK, and Novartis/Genentech; is on the Speakers Bureau for Merck, Aventis, GSK, AstraZeneca, Pfizer, Novartis/Genentech, Inspire, and UCB; has had research sponsored by GSK; is an expert witness at Haemonetics; and has received publication honorarium at Emedicine.

Sheree M.S. Smith, PhD

Research Manager

Imperial College Healthcare Trust, NHLI Airways Division, Imperial College London (Honorary) Respiratory Research, Chest & Allergy, St Mary's Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: SMSS declares that she has no competing interests.

Neil Thomson, MBChB, MD, FRCP

Professor of Respiratory Medicine

Respiratory Medicine Section, Division of Immunology, Infection & Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: NT declares that he has no competing interests.