

# BMJ Best Practice

## Asma em crianças

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	20
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Novidades	62
<b>Acompanhamento</b>	<b>65</b>
Recomendações	65
Complicações	66
Prognóstico	67
<b>Diretrizes</b>	<b>68</b>
Diretrizes de diagnóstico	68
Diretrizes de tratamento	68
<b>Recursos online</b>	<b>70</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>71</b>
<b>Referências</b>	<b>76</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>98</b>

## Resumo

- ◇ Como a asma pediátrica difere da asma em adultos, diretrizes específicas para o manejo da asma em crianças devem ser usadas e diretrizes para o manejo em adultos e adolescentes não devem ser extrapoladas para uma faixa etária mais jovem.
- ◇ A prevalência de asma na infância parece ter se estabilizado em muitos países ricos. No entanto, a asma continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade infantil, e ainda é um problema comum tratado no atendimento ambulatorial e de emergência.
- ◇ A maioria das crianças com asma possui asma intermitente leve e não precisa de terapia diária. As doses mínimas e os medicamentos para o controle máximo devem ser utilizados por aqueles que precisam de terapias preventivas. A terapia deve ser individualizada.
- ◇ Uma série de diagnósticos diferenciais importantes, questões de adesão e aspectos ambientais deve ser considerada na avaliação de uma criança com suspeita de asma, principalmente em crianças muito jovens ou quando são necessárias altas doses de corticosteroides inalatórios.

## Definição

A asma é um distúrbio respiratório crônico caracterizado pela inflamação reversível das vias aéreas, obstrução das vias aéreas e hipersensibilidade das vias aéreas. Essas características interagem para determinar o quadro clínico do indivíduo. Enquanto a maioria das crianças asmáticas apresenta um fenótipo de sintoma intermitente, a minoria possui sintomas persistentes, refletindo a inflamação crônica subjacente. Em crianças com mais de 8 anos de idade, assim como em adultos, isso pode levar a alterações estruturais permanentes da parede das vias aéreas (remodelação da parede das vias aéreas) e potencialmente um fenótipo de asma mais grave.

Este tópico aborda o tratamento de crianças com até 12 anos de idade. Crianças com 12 anos de idade ou mais são tratadas da mesma forma que os adultos, exceto para novas terapias como a termoplastia brônquica. Consulte o tópico Asma em adultos para obter mais informações.

## Epidemiologia

A asma pediátrica é a doença respiratória crônica mais comum no mundo desenvolvido, com prevalência mais alta nos países de língua inglesa como EUA, Reino Unido e Austrália.[3] O aumento da prevalência anteriormente relatada parece ter se estabilizado ou mesmo reduzido, com uma prevalência relatada mais recentemente de 8.5% na infância, nos EUA.[4] [5] [6] Nos países em desenvolvimento, a tendência da prevalência de sintomas da asma é mista, mas em geral está aumentando.[6] Há um efeito de gênero variável, com uma maior prevalência em meninos pré-púberes e meninas pós-púberes.[7] [8] A etiologia exata permanece pouco esclarecida, mas pode estar relacionada aos hormônios.[9] A variabilidade da prevalência étnica também existe; nos EUA, as maiores taxas foram encontradas em negros.[10] Pode haver algum sub-registro de sua prevalência em populações de minorias étnicas.[11]

O bom controle da asma e a prevenção de exacerbações são importantes. Embora as crianças com sintomas persistentes tenham maior probabilidade de ter exacerbações de asma graves, existe uma discordância entre controle e exacerbações de asma.[12] Os dados sugerem que as exacerbações de asma grave estão associadas a um declínio mais rápido da função pulmonar em crianças, mas não em adolescentes, e que o tratamento com doses baixas de corticosteroide inalatório está associado a uma atenuação do declínio.[13] [14] No entanto, em crianças muito jovens, o uso de corticosteroide inalatório não altera a história natural de asma.[15]

## Etiologia

A etiologia da asma é complexa e multifatorial. Existe uma contribuição genética significativa, estudos com gêmeos estimam que fatores genéticos contribuam com até 75% da variância de risco.[16] Foram identificados alguns polimorfismos genéticos. Eles provavelmente interagem com importantes exposições ambientais, como alérgenos e infecções virais. As infecções respiratórias virais desempenham um papel importante, mas seu papel exato permanece pouco esclarecido. Embora a ligação entre o vírus sincicial respiratório (VSR) e a asma tenha sido muito debatida,[17] dados de coortes prospectivas sugerem que apresentar uma infecção com vírus sincicial respiratório (VSR) ou rinovírus humano (RVH) no início da vida aumenta a probabilidade de desenvolver asma em pessoas com risco.[18]

Três categorias de sibilância foram descritas em crianças pequenas:[19]

- Sibilância transitória precoce (1 ou mais episódios de infecção do trato respiratório inferior [ITRI] com sibilância no peito nos primeiros 3 anos de vida, mas sem sibilo aos 6 anos de idade)
- Sibilância tardia (sem história de ITRI com sibilância no peito nos primeiros 3 anos de vida, mas sibilo aos 6 anos de idade)
- Sibilância persistente (1 ou mais episódios de ITRI com sibilância nos primeiros 3 anos de vida, e sibilo aos 6 anos de idade).

O período crítico para as interações gene-ambientais parece estar na primeira infância, e essa hipótese é apoiada por dados longitudinais.[20] A exposição à fumaça do tabaco, em período pré-natal e pós-parto, também é um importante fator de risco que contribui para a etiologia. Especula-se que a exposição à vitamina D no útero,[21] o estresse materno[22] e a poluição,[23] assim como o microbioma materno e do bebê,[24] também contribuam para a etiologia da asma infantil.

## Fisiopatologia

A asma é uma doença caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas. Diversas células inflamatórias diferentes estão envolvidas: neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e mastócitos através de complexas reações de liberação de mediadores, envolvendo várias citocinas e células T (predominantemente reações mediadas por linfócitos TH-2).

A inflamação das vias aéreas e a hiper-responsividade das vias aéreas (ou brônquicas) a vários estímulos inalatórios levam a sintomas relacionados à obstrução reversível das vias aéreas e função pulmonar alterada, e pode evoluir para uma variedade de fenótipos. A obstrução das vias aéreas é causada por broncoespasmo (contração do músculo liso) e alterações inflamatórias nas vias aéreas, como edema das paredes das vias aéreas e hipersecreção de muco.

Contribuições relativas podem diferir entre os indivíduos e entre os episódios, dependendo do fator precipitante. Estenose das vias aéreas ocorre de forma heterogênea, em grandes e pequenas vias aéreas. A diminuição da capacidade de expelir o ar resulta em sibilância sonora e aumento do esforço respiratório, possível aprisionamento de ar, hiperinsuflação clínica e hipoventilação alveolar.

Em uma parte dos casos, mudanças estruturais crônicas ocorrem e podem estar presentes na primeira infância.[25] Estas incluem o espessamento da membrana basal reticular epitelial (decorrente da deposição de colágeno), hipertrofia e hiperplasia do músculo liso das vias aéreas, deposição de matriz extracelular, e hipertrofia das glândulas secretoras de muco. Essas alterações podem influenciar o desfecho da asma e predispor a um fenótipo mais grave de asma irreversível.

## Classificação

### **National Asthma Council (Austrália); National Heart, Blood, and Lung Institute, National Institutes of Health (EUA)[1] [2]**

As diretrizes do National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) não distinguem entre asma intermitente frequente e não frequente. Ambas são classificadas como intermitentes. Referências para exacerbações não são observadas nas diretrizes do NAEPP. As diretrizes do NAEPP usam a frequência dos sintomas observados em parênteses.[2]

Asma intermitente (anteriormente denominada de asma episódica).

Para fins de totalidade, a classificação de asma intermitente (como encontrado nas diretrizes australianas) em frequente e não frequente está detalhada abaixo.

Intermitente não frequente (anteriormente denominada de episódica não frequente):

- Sem sintomas diurnos entre as exacerbações
- Sem sintomas noturnos entre as exacerbações
- Exacerbações breves, leves em gravidade, ocorrem com baixa frequência, entre 6 a 8 semanas
- Pico de fluxo expiratório/volume expiratório forçado no primeiro segundo (PFE/VEF1) >80% do valor predito com base na idade, sexo e altura
- Variabilidade de PFE <20%.

Intermitente frequente (anteriormente denominada de episódica frequente):

- Sem sintomas diurnos entre as exacerbações (até 2 dias/semana)
- Sem sintomas noturnos entre as exacerbações (até 2 noites/mês)
- Exacerbações ocorrem em intervalos menores que 6 a 8 semanas
- PFE/VEF1 80% ou acima do valor predito com base na idade, sexo e altura
- Variabilidade de PFE <20%.

Leve persistente:

- Sintomas diurnos, mais de uma vez por semana, mas não todo dia (>2 vezes/semana, mas até 1 vez/dia)
- Sintomas noturnos, mais de duas vezes por mês, mas não toda semana (>2 noites/mês)
- As exacerbações podem afetar a atividade e o sono
- PFE/VEF1 80% ou acima do valor predito com base na idade, sexo e altura
- Variabilidade do PFE de 20% a 30%.

Moderada persistente:

- Sintomas diários diurnos entre as exacerbações (ataques diários que afetam as atividades)
- Sintomas noturnos mais de uma vez por semana (>1 noite/semana)
- Exacerbações pelo menos duas vezes por semana. Restringe a atividade ou afeta o sono
- PFE/VEF1 80% ou acima do valor predito com base na idade, sexo e altura
- Variabilidade do PFE >30%.

Grave persistente:

- Sintomas diários contínuos entre as exacerbações (atividade física contínua limitada)
- Sintomas frequentes durante a noite entre as exacerbações (frequente)
- As exacerbações são frequentes e restringem a atividade
- PFE/VEF1 <60% do valor predito com base na idade, sexo e altura
- Variabilidade do PFE >30%.



## Prevenção primária

O potencial para a prevenção primária da asma na infância foi sugerido por uma variação geográfica e temporal acentuada na prevalência da asma.[3] Os estudos iniciais de manipulação ambiental de ácaros e as medidas de prevenção de alérgenos alimentares foram promissores, mas não foram replicados.[35] [36] [37] [38] A evidência atual não sustenta que a anulação de alérgenos no início da vida previne o desenvolvimento subsequente da asma.

Estudos de potenciais fatores alimentares de proteção, incluindo ácidos graxos ômega derivados de peixe, cereais e arroz, probióticos, e leite em pó modificado não conseguiram demonstrar de forma consistente o benefício em curto ou longo prazo.[39] [40] [41] [42] [43] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRC) sobre a eficácia das vitaminas A, E ou zinco para a prevenção primária de asma e alergia.[44] A suplementação de vitamina D em gestantes pode reduzir nos filhos a incidência de sibilância e asma diagnosticada por médicos,[21] mas há evidências insuficientes sobre quem deve receber vitamina D e qual a quantidade exata, sendo que, atualmente, ela não é recomendada para a prevenção de doenças alérgicas.[45] O aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 4 meses de vida e evitar a fumaça de tabaco ambiental nos períodos pré-natal e pós-parto são fatores de prevenção primária eficaz para atopia e também são recomendados para a prevenção da asma.[43] [46] [47] A redução da exposição a diversos alérgenos comparada aos cuidados habituais reduz a probabilidade de um diagnóstico atual de asma em crianças (com idade <5 anos e com 5 anos de idade ou mais), mas são necessárias mais evidências, pois os dados foram inconsistentes.[48] Estudos de monointervenção não previnem a asma aos 5 anos de idade.[48] O acompanhamento em longo prazo da redução na exposição ao ácaro doméstico não reduz o risco de desenvolver sintomas de asma ou sensibilização alérgica em longo prazo.[49] A introdução tardia de alimento sólido e evitar alérgenos alimentares potentes não são estratégias eficazes de prevenção primária.[47] Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) incluídos na dieta como suplementos ou adicionados à fórmula infantil não previnem o desenvolvimento de alergias ou asma.[50] A suplementação materna na gestação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (AGPI n-3) pode reduzir a prevalência da asma na infância, mas não existe nenhum benefício significativo nos desfechos atópicos nem na alergia alimentar; estudos adicionais são necessários.[51] Postulou-se uma vez que a vacinação BCG (bacilo de Calmette e Guérin) pode prevenir o desenvolvimento de alergia e doenças associadas, mas uma revisão sistemática mostrou que a redução significativa no risco de asma estava provavelmente relacionada com viés de publicação.[52] Além disso, a vacinação BCG não apresentou efeito protetor contra o risco de sensibilização ou desenvolvimento de outras doenças alérgicas.

O tratamento com um antagonista do receptor H1 em crianças com dermatite atópica, ou o uso de corticosteroide inalatório em lactentes e crianças em idade pré-escolar com frequentes episódios de sibilância não foi eficaz na redução do desfecho da asma.[53] [54]

## Prevenção secundária

Pacientes com asma alérgica conhecida devem evitar precipitantes. Um ambiente com exposição à fumaça do tabaco exacerba a asma preexistente. Crianças de mães que praticam o tabagismo consumindo mais de 10 cigarros por dia estão em risco elevado.[282] Os fatores de prevenção secundários para atopia e asma são evitar estar em sobrepeso e reduzir a exposição interna e externa aos poluentes do ar.[43] [47] Obesidade está associada a um aumento do risco de evoluir para asma. A evidência de um vínculo direto entre asma e obesidade é forte em adultos, mas fraca em crianças.[33] [34] Para pacientes com asma induzida por exercícios, um beta-agonista de curta duração utilizado 10 a 15 minutos antes da atividade física pode fornecer proteção por até 3 horas.[283]

A imunoterapia de alérgenos pode ser administrada como imunoterapia subcutânea (ITSC) ou imunoterapia sublingual (ITSL). A dessensibilização está disponível para os aeroalérgenos comuns como o pólen, ácaro do pó e gatos. Enquanto a eficácia para alergia a insetos e rinite alérgica foi demonstrada, sua eficácia e utilidade no tratamento da asma permanece limitado para a asma alérgica e não deve ser usado na asma grave ou lábil.[43] [284] A ITSC pode levar à redução nos sintomas da asma e medicamento da asma, e na hiper-responsividade brônquica específica para alérgeno (BHR). No entanto, não há efeito consistente na função pulmonar.[285] [286] A ITSC parece inferior aos corticosteroides inalatórios em adultos.[287] Agora, existem evidências mais relevantes de que a ITSL melhora os sintomas da asma em pessoas com monoalergias específicas, como o extrato de ácaro doméstico.[288] [289] A ITSL possui cerca de metade do

benefício terapêutico da ITSC para o tratamento da rinite alérgica em adultos.[290] Atualmente, a ITSL não é aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA, embora 2 produtos sublinguais provavelmente sejam aprovados em breve. Até o momento, estudos da ITSC e da ITSL incluíram pacientes com asma alérgica leve a moderada e examinaram as monoterapias, mas não a politerapia com mistura de alérgenos. Por ser um risco raro, mas potencialmente fatal, a anafilaxia pela ITSC deve ser cuidadosamente considerada e discutida com os pais. A ITSL possui poucos efeitos adversos sérios relatados e pode ser empregada em casa. Não existem evidências suficientes para recomendar a ITSL[291] ou a ITSC como tratamento padrão para a asma pediátrica. O uso da ITSL (comparada ao placebo) está associado ao aumento do risco de todos os eventos adversos.[291]

A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169] Os antagonistas do receptor de leucotrieno são superiores ao placebo e são equivalentes aos anti-histamínicos, mas inferiores aos corticosteroides intranasais no tratamento da RA.[170] [171] [172] Os corticosteroides intranasais podem melhorar os sintomas da asma e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1).[173] Em adultos asmáticos com rinite alérgica, o benefício dos antagonistas do receptor de leucotrieno adicionados aos corticosteroides inalatórios é melhor que aquele atingido pelo dobro da dose dos corticosteroides inalatórios.[174]

A vacinação na asma pode prevenir as exacerbações. A carga do cuidado com a gripe (influenza) parece ser maior em crianças com asma.[292] As diretrizes atuais recomendam a vacinação contra influenza para todas as crianças com idade superior a 6 meses com asma, embora não haja evidências pediátricas que deem suporte a isso.[293] [294] A vacinação da gripe (influenza) não parece levar a um aumento nas taxas de exacerbação da asma no período imediatamente posterior à vacinação.[293] [294] A cobertura da vacina permanece baixa apesar dessas recomendações.[295] A vacina pneumocócica é agora parte do cronograma de vacinação de rotina em muitos países. Ela também não demonstrou um benefício comprovado no controle da asma.[296]

Intervenções com base na escola, visita dos funcionários da saúde da comunidade e monitoramento/orientação mais intensos tendem a ser benéficos em grupos selecionados para melhora do controle e redução das exacerbações da asma.[297] [298] [299] Um estudo também mostrou que essa estratégia é custo-efetiva (retorno sobre o investimento de 1.9).[300] [301] [302] [276] Os benefícios da educação sobre a asma para funcionários de escolas são inconclusivos.[303] Uma revisão Cochrane identificou 5 estudos relacionados à intervenção psicológica para pais de crianças e adolescentes com asma e não encontrou evidências da eficácia de terapias psicológicas.[304] No entanto, crianças com asma podem apresentar uma doença psicológica não associada que exige manejo próprio.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino de 8 anos de idade apresenta sibilos e tosse intermitente, e história de asma. Nos últimos meses, ele teve problemas com sibilos e dispneia durante a noite. Ele acorda pelo menos 3 ou 4 noites por semana desde a recuperação de uma infecção respiratória superior. Ele requer seu inalador dosimetrado (ID) de beta-2 agonista que lhe permite voltar a dormir. Ele também observou mais problemas com sibilo e dispneia durante atividades simples na escola. Seu clínico geral fez inicialmente uma tentativa com cromoglicato sódico e um antagonista do receptor de leucotrieno, mas atualmente ele é tratado com um beta-2 agonista, conforme necessário. Agora ele precisa de um novo beta-2 agonista em ID a cada 2 ou 3 semanas.

### Caso clínico #2

Uma garota de 3 anos de idade apresenta uma história de episódios de sibilo e tosse incômoda nos últimos 2 anos. Estes episódios são mais comuns durante os meses de inverno. Em 2 ocasiões, ela recebeu corticosteroides orais por causa do sibilo grave, o qual era relativamente sem resposta clínica ao beta-2 agonista administrado por um ID. Nos últimos 6 meses, ela apresentou episódios mensais de sibilância com dispneia, e 2 deles resultaram na necessidade do uso frequente de um beta-2 agonista. No momento, ela está usando um beta-2 agonista conforme necessário, mas usou corticosteroide inalatório durante as crises no passado. Ela fica bem entre os episódios, apesar de sua mãe ter observado que ela apresenta sibilo após uma atividade intensa. Seu pai tem asma e a criança tem eczema.

### Outras apresentações

Crianças podem apresentar episódios de tosse recorrente. Estes episódios podem ser desencadeados por infecções virais, mudanças climáticas, ou exercícios. A tosse é tipicamente seca e ocasionalmente associada a um sibilo audível. Um questionamento mais atento pode revelar o fator desencadeante predominante, e uma sensação de constrição torácica e dificuldade respiratória que acompanha a tosse. Um beta-2 agonista em inalador dosimetrado (ID) geralmente proporciona alívio.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de asma é dependente de fatores de risco da criança e de uma consideração cuidadosa de diagnósticos alternativos. Geralmente, as crianças de alto risco com múltiplos fatores de risco podem ser tratadas empiricamente. As crianças de risco intermediário e baixo risco geralmente requerem mais testes, assim como as crianças de alto risco com uma resposta ao tratamento desfavorável. O diagnóstico definitivo de asma é dependente de uma história de obstrução reversível das vias aéreas, que responde aos broncodilatadores, além da melhora dos sintomas com broncodilatadores ou corticosteroide inalatório.

Não existem marcadores absolutos de risco de asma. A combinação de fatores de risco em crianças com episódios de sibilância frequentes, antes da idade de 3 anos, tem sido usada para construir um índice de previsão de risco de asma persistente que foi posteriormente modificado.<sup>[55] [56]</sup> O principal valor deste

índice parece estar em seu elevado valor preditivo negativo, embora haja cada vez mais contestações, sendo que alguns autores observam que um índice preditivo negativo modificado da asma pode não significar redução do risco de asma futura.[57]

Sintomas recorrentes de sibilância, tosse seca especialmente à noite ou no início da manhã e dispneia em resposta a fatores desencadeantes reconhecidos, como mudança na temperatura, infecções virais, exercícios e emoções, são característicos da asma. Os pais podem classificar vários ruídos respiratórios incorretamente como sibilância, e a percepção dos pais deve ser avaliada.[58] O diagnóstico é apoiado por outras características de doença atópica, como eczema, dermatite atópica e rinite alérgica na criança ou em familiares de primeiro grau.

## Exame físico

A maioria das crianças não apresenta sinais quando não têm uma exacerbação. Dependendo do padrão de sintomas, sinais presentes no momento do exame podem incluir sibilos polifônicos disseminados audíveis na ausculta do tórax, ou sinais de dificuldade respiratória que podem incluir taquipneia, recessões ou retrações, e uso da musculatura acessória. Na asma persistente pouco controlada, a hiperinsuflação clínica que reflete o aprisionamento de ar pode estar presente, bem como a deformidade da parede torácica (sulco de Harrison). Características da doença atópica podem ser evidentes no exame.

## Espirometria

O diagnóstico de asma é respaldado pela presença da resposta broncodilatadora ao beta-2 agonista, definida como uma melhora de 12% ou mais em qualquer volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) ou capacidade vital forçada (CVF).[43]

A hiper-responsividade das vias aéreas ou brônquicas a testes diretos (metacolina, histamina) ou indiretos (exercício, manitol, soro fisiológico hipertônico) pode estar presente, embora o teste não seja frequentemente realizado. Isso deve ser considerado em todas as crianças que são capazes de realizar espirometria reprodutível e nos pacientes em que o diagnóstico permanece incerto, seguindo os testes iniciais de função pulmonar. A capacidade da criança para produzir resultados de espirometria repetíveis e reprodutíveis depende da idade da criança. Não é recomendado o monitoramento do pico de fluxo como um substituto para a espirometria. O monitoramento da taxa de pico do fluxo expiratório pode ter um papel importante no manejo contínuo da asma em uma pequena proporção de crianças com percepção desfavorável dos sintomas. No entanto, o uso de planos de ação contra a asma (AAPs) baseados no pico de fluxo não é superior aos AAPs baseados em sintomas.[59]

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

## Exames laboratoriais e outras investigações

Nenhum teste laboratorial diagnostica a asma de maneira específica. No entanto, determinados testes ajudam a diferenciar um diagnóstico de asma de outras condições. Um hemograma completo pode demonstrar eosinofilia (4% ou superior) em pacientes com asma. A broncoscopia desempenha um papel importante quando há suspeita de traqueomalácia, broncomalácia ou aspiração de corpo estranho como diagnóstico alternativo para asma. Pode-se suspeitar destas condições em circunstâncias como sibilância unilateral ou estridor inspiratório. Uma lavagem broncoalveolar que mostre eosinofilia de vias aéreas (>1.2%) ou eosinofilia no escarro (>3%) é favorável, mas não é diagnóstica de asma.[63] [64] A radiografia torácica é solicitada pela maioria dos médicos e pode demonstrar evidências de

hiperinsuflação, bem como outras condições diferenciadoras como bronquiectasia ou situs inversus. A radiografia torácica pode ser feita ao distinguir doenças cardíacas de doenças pulmonares. O teste do suor pode ser utilizado quando se considera fibrose cística no diagnóstico diferencial da asma. A cultura do escarro é útil para determinar uma infecção bacteriana. A eletromicrografia de estudos ciliares é usada para avaliar a síndrome de Kartagener (situs inversus com bolha gástrica anormalmente situada). Teste alérgico cutâneo por punção pode ser usado para confirmar a presença de estados atópicos. A escolha de qual teste usar é, em grande parte, determinada pelo julgamento do médico.

## Resposta ao medicamento

A melhora dos sintomas que ocorre em resposta ao beta-2 agonista inalatório ou ao corticosteroide, administrado quer como um ciclo curto de corticosteroide oral (1-2 mg/kg/dia por 3 dias)[65] [66] ou uma tentativa de tratamento mais longo de corticosteroide inalatório em baixa dose (1 mês na prática, embora não seja baseado em evidências), dá suporte ao diagnóstico de asma. Ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram uma resposta dentro de 2 semanas de uso regular de corticosteroide inalatório, de maneira que estender esse uso para 1 mês parece razoável.[67] Por outro lado, a falta de resposta deve ser interpretada como uma evidência de um diagnóstico alternativo. Outras medidas objetivas de resposta ao tratamento incluem a melhora na espirometria.

## Outros testes de função pulmonar

Existe uma variedade de outros testes de função pulmonar (fração de óxido nítrico exalado, técnicas de oscilometria de fluxo forçada ou por impulso). Enquanto alguns têm defendido seu uso para testes diagnósticos, faltam evidências para dar suporte ao seu uso de rotina.[68]

Uma fração elevada de óxido nítrico exalado (FeNO) é favorável, mas não é diagnóstico de asma.[69] [70] Um nível de FeNO persistentemente elevado aumenta a probabilidade de sibilância, asma diagnosticada por médico e uso de corticosteroides inalatórios antes da idade escolar.[71] No entanto, há grande discordância entre as diretrizes quanto ao papel dos testes de FeNO. As diretrizes lideradas por médicos[70] [71] [72] estão de acordo com as diretrizes norte-americanas [69] de que os níveis de FeNO são indicativos, mas não diagnósticos da asma. Este fato é contrário a revisões subsequentes que defendem o uso de FeNO para diagnosticar a asma em crianças.[73]

Crianças que nunca foram tratadas com corticosteroides, mas com eosinofilia das vias aéreas, têm fração elevada de óxido nítrico exalado (FeNO). No entanto, os níveis de FeNO são influenciados por diversos fatores, como etnia, tabagismo e atopia. Um nível elevado não significa que a asma está presente, particularmente quando a atopia está presente.

Os limites superiores ao normal para FeNO, particularmente na presença de atopia, permanecem indefinidos, sendo que diferentes diretrizes sugerem diferentes pontos de corte para crianças com idade superior a 12 anos.[73] [74] [75] Embora uma declaração de sociedade de especialistas[76] recomende o uso de FeNO em pessoas com asma, não há um nível relevante de evidências. Dados atuais sugerem que o monitoramento por FeNO[77] [78] ou a hiper-responsividade de vias aéreas não tem nenhum benefício adicional (ou apenas benefícios modestos) em termos de desfechos clínicos em comparação com o monitoramento que usa uma estratégia de referência direcionada pelos sintomas. No entanto, este pode estar associado a um melhor volume expiratório forçado em um segundo [VEF1] em crianças com asma alérgica, e há evidências que dão suporte ao seu uso de rotina.[79] Embora haja outros testes de função pulmonar adequados para crianças de idade pré-escolar (por exemplo, a técnica oscilatória forçada),[80] nenhum deles ainda conseguiu demonstrar utilidade convincente e, por conseguinte, nenhum é atualmente mencionado nas principais diretrizes atuais.[70] [71] [72]

## Fatores de risco

### Fortes

#### sensibilização alérgica

- A exposição e sensibilização a aeroalérgenos e certos alimentos é um fator de risco reconhecido. Um teste alérgico cutâneo por punção positivo para aeroalérgenos, como ácaros, alternaria e grama Bermuda, está associado a um aumento do risco de evoluir para asma.[19]

#### doença atópica

- A presença de doença atópica como eczema, dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar está fortemente associada à asma.[26] A progressão de eczema/dermatite atópica para rinite alérgica e, posteriormente, para asma foi denominada "marcha alérgica". Os dados sugerem que essa marcha alérgica não pode ser observada em meninas.[27] A atopia está associada ao aumento da gravidade da asma.[7] [28] [29] [30]

#### sibilância desencadeada por fatores ambientais não virais/não alérgicos

- O sibilos episódico induzido por vírus (geralmente a partir de vírus sincicial respiratório e parainfluenza) é um achado comum na primeira infância (presente em um terço da coorte de nascidos vivos em Tucson antes dos 3 anos de idade).[19] No entanto, na maioria dos casos (cerca de 60%), a sibilância não persiste na terceira infância. A presença de outros fatores desencadeantes de sibilos, como mudanças climáticas, fumaça do tabaco, exercícios e emoções, está associada a um aumento do risco de evoluir para asma.[7] [28] [29]

#### infecções virais respiratórias no início da vida

- Embora a ligação entre o vírus sincicial respiratório (VSR) e a asma tenha sido muito debatida,[17] dados de coortes prospectivas sugerem que apresentar uma infecção com VSR ou rinovírus humano (RVH) no início da vida aumenta a probabilidade de desenvolver asma em pessoas com risco.[18]

#### eosinofilia sérica (4% ou superior)

- A eosinofilia sérica pode ser um marcador de sensibilização alérgica e atopia, que são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento da asma.[19]

#### história familiar de asma

- A maioria das crianças com asma têm uma história familiar positiva de asma. O risco de evoluir para asma é maior quando existe uma história materna de asma em comparação com uma história paterna positiva.[31]

#### tabagismo passivo ou ativo

- Fumaça do tabaco é um fator de risco reconhecido para hipodesenvolvimento pulmonar, sibilos infantis e exacerbação da asma.[7] [28] [29]
- No útero, a fumaça do tabaco reduz a função das vias aéreas em lactente, o que aumenta a sibilância. O tabagismo passivo e ativo causa o mau controle da asma, bem como o aumento de outros sintomas respiratórios como tosse, sibilos e dispneia.

## **função pulmonar anormal e hiper-responsividade das vias aéreas**

- Hiper-responsividade e função pulmonar anormal estão associadas a um aumento do risco de asma.[7] [28] [29]

## **Fracos**

### **sexo feminino**

- Associado a um aumento do risco de asma na infância.[7] [28] [29]

### **poluição do ar**

- Associada a um aumento do risco de asma. Também uma importante causa de exacerbação da asma e da perda de controle dos sintomas da asma. A melhora na poluição do ar pode melhorar a função pulmonar em asmáticos.[32]

### **obesidade**

- Associada a um aumento do risco de asma.[33] [34]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Associados à asma: eosinofilia sérica; sensibilização alérgica; história familiar de asma; exposição ambiental ao tabaco; sibilo em resposta a fatores ambientais não virais e não alérgicos; e evidência de função pulmonar anormal com hipersensibilidade das vias aéreas.

#### **fatores desencadeantes de episódios de sibilância (comum)**

- Os fatores, além da infecção respiratória, que podem desencadear episódios de sibilo incluem a mudança climática, a fumaça ambiental do tabaco, os exercícios e as emoções.

#### **aumento do esforço respiratório (comum)**

- Durante os episódios sintomáticos, a taquipneia, as tiragens (ou retrações), e o recrutamento muscular acessório podem estar presentes, dependendo da gravidade do episódio.

#### **características de doença atópica (comum)**

- Características da doença atópica no exame físico incluem eczema flexural. Outras características, como edema e lesão conjuntiva, e membranas mucosas nasais úmidas e esponjosas, são inespecíficas.[81]

#### **história de resposta ao tratamento dentro do prazo adequado (comum)**

- Melhora dos sintomas ou função pulmonar em resposta a terapia adequada.[43] [43] A falta de resposta deve ser interpretada como uma evidência de um diagnóstico alternativo.

### **Outros fatores de diagnóstico**

#### **idade >3 anos (comum)**

- Sibilância infantil transitória pode ser difícil de distinguir da asma durante os primeiros anos de vida. Na sibilância infantil transitória, os sintomas são resolvidos na idade pré-escolar.[19]

### **tosse seca noturna (comum)**

- A tosse pode acompanhar o sibilo durante episódios sintomáticos. A presença de uma tosse seca noturna é sugestiva de asma, mas a tosse isolada (isto é, ausência de outros sintomas) raramente é asma.
- Uma tosse produtiva sugere um diagnóstico alternativo, ou uma infecção bacteriana ou viral concomitante.

### **dispneia ao esforço (comum)**

- A dispneia pode acompanhar o sibilo e a tosse durante os episódios sintomáticos, mas raramente está presente por si mesma.

### **sibilância expiratória (comum)**

- Durante os episódios sintomáticos, um sibilo polifônico disseminado está tipicamente presente. O sibilo localizado sugere um diagnóstico alternativo, como um corpo estranho inalado.

### **deformidade da parede torácica (incomum)**

- Na asma persistente, a deformidade da parede torácica (sulco de Harrison ou hiperinsuflação) pode estar presente, embora seja raramente observada.

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>espirometria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um padrão obstrutivo é sugerido pelo perfil da curva de fluxo volume expiratório. Diminuições na razão volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF1/CVF), meio-fluxos (MEF25 ou FEF25-75), ou VEF1 podem estar presentes. A espirometria deve ser realizada em todas as crianças com suspeita de asma que têm idade suficiente para realizar o teste. É geralmente viável na maioria dos laboratórios que realizam testes respiratórios, a partir de 5 anos. Os limites inferiores do normal para os valores de espirometria dependem da idade, sexo e altura. O uso de equações preditivas apropriadas para a interpretação dos resultados é essencial.[82]</li> </ul>	<b>pode mostrar um padrão obstrutivo</b>



Exame	Resultado
<b>resposta ao broncodilatador na espirometria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A resposta ao broncodilatador deve ser avaliada em todas as crianças com suspeita de asma que têm idade suficiente para realizar a espirometria. Uma melhora de 12% no VEF1 e CVF é considerada significativa e sugestiva de um diagnóstico de asma.<sup>[83]</sup></li> <li>A melhora dos sintomas que ocorre em resposta ao beta-2 agonista inalatório ou ao corticosteroide, administrado quer como um ciclo curto de corticosteroide oral (1-2 mg/kg/dia por 3 dias) ou uma tentativa de tratamento mais longo com corticosteroide inalatório em baixa dose (1 mês na prática, embora não seja baseado em evidências), dá suporte ao diagnóstico de asma. Dado o aumento dos eventos adversos reconhecidos como relacionados aos corticosteroides orais, seu uso deve ser minimizado.<sup>[84] [65] [66]</sup></li> <li>Ensaio clínico randomizados e controlados mostraram uma resposta dentro de 2 semanas de uso regular de corticosteroide inalatório, de maneira que estender esse uso para 1 mês parece razoável.<sup>[67]</sup></li> <li>Por outro lado, a falta de resposta deve ser interpretada como uma evidência de um diagnóstico alternativo.</li> </ul>	<b>mostra reversibilidade</b>
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode mostrar hiperinsuflação. Ajuda a distinguir de outras doenças cardíacas e pulmonares, como insuficiência cardíaca, bronquiectasia, ou situs inversus.</li> </ul>	<b>normal ou pode mostrar hiperinsuflação</b>

**Exames a serem considerados**

Exame	Resultado
<b>taxa de pico do fluxo expiratório (TPFE)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A TPFE inferior à faixa normal da idade e altura predita pode ser consistente com a obstrução das vias aéreas.</li> <li>Enquanto a TPFE é comumente realizada em adultos, tem um papel limitado na asma pediátrica, decorrente da dependência de esforço e falta de sensibilidade.</li> <li>Ela não deve ser usada como um teste diagnóstico. Em uma pequena proporção de crianças com percepção desfavorável de sintomas, pode ter um papel importante no manejo contínuo da asma.</li> </ul> <p><b>[VIDEO: Medição do pico de fluxo - Vídeo de demonstração]</b></p>	<b>pode estar baixo</b>
<b>testes de provocação das vias aéreas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os critérios exatos de um teste positivo dependem do agente usado.</li> <li>Em geral, uma redução no VEF1 de 15% a 20% com testes de provocação é considerada significativa; é sugestiva de um diagnóstico subjacente de asma.<sup>[85]</sup></li> <li>Testes de provocação das vias aéreas devem ser considerados em todas as crianças que são capazes de realizar espirometria reprodutível e nos pacientes em que o diagnóstico permanece incerto, seguindo os testes iniciais de função pulmonar.</li> <li>Os testes de desafio disponíveis podem ser divididos em diretos (metacolina, histamina) ou indiretos (manitol, soro fisiológico hipertônico), dependendo se agem direta ou indiretamente sobre o músculo liso das vias aéreas.</li> <li>Em decorrência da presença de hiper-responsividade das vias respiratórias em outras doenças respiratórias crônicas (como a fibrose cística), o valor principal do teste de provocação das vias aéreas pode estar em seu valor preditivo negativo.</li> </ul>	<b>VEF1 reduzido</b>
<b>teste de desafio de exercício</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma redução de 13% no VEF1 é considerada importante e é consistente com um diagnóstico de broncoespasmo induzido por exercício.<sup>[85]</sup> A espirometria é medida na linha basal e, a cada 5 minutos após o teste, em um total de 20 minutos. Os testes de provocação de exercício devem ser considerados em crianças a partir dos 6 anos de idade com uma história consistente com broncoespasmo induzido por exercício. O teste deve ser realizado de acordo com as orientações recomendadas.</li> </ul>	<b>VEF1 pode estar reduzido</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinofilia sérica &gt;4% está associada a um risco maior de evoluir para asma.<sup>[19]</sup></li> </ul>	<b>possível eosinofilia</b>
<b>broncoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser feito no caso de aspiração de corpo estranho, ou quando as anormalidades estruturais são suspeitas, como traqueomalácia ou broncomalácia.</li> </ul>	<b>normal</b>

Exame	Resultado
<b>teste do suor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usada para distinguir a presença de fibrose cística. Cloreto no suor de 60 mEq/L ou superior (60 mmol/L ou superior), em amostras de repetição é diagnóstico de fibrose cística.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>cultura de escarro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser solicitado quando existe suspeita de infecção pulmonar bacteriana.</li> </ul>	<b>podem crescer bactérias com infecção</b>
<b>estudos ciliares de eletromicrografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podem ser solicitados quando houver a suspeita da síndrome de Kartagener (situs inversus com bolha gástrica anormalmente situada).</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>teste alérgico cutâneo por puntura ("prick test")</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usado para dar suporte à presença de um estado atópico.</li> </ul>	<b>o resultado pode ser anormal</b>
<b>fração de óxido nítrico exalado (FeNO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Crianças que nunca foram tratadas com corticosteroides, mas com eosinofilia das vias aéreas, apresentam FeNO elevado. No entanto, os níveis de FeNO são influenciados por diversos fatores, como etnia, tabagismo e atopia. Um nível elevado não significa que a asma está presente, principalmente quando a atopia está presente; é favorável, mas não diagnóstico de asma.[76] O nível de corte adequado, particularmente na presença de atopia, permanece indefinido.[74] [75] Embora uma declaração de sociedade de especialistas[76] recomende o uso de FeNO em pessoas com asma, não há um nível relevante de evidências.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>lavagem broncoalveolar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lavagem broncoalveolar mostrando eosinofilia de vias aéreas (&gt;1.2%) ou eosinofilia no escarro (&gt;3%) é favorável, mas não é diagnóstica de asma.[63] [64]</li> </ul>	<b>eosinofilia (&gt;1.2%) ou eosinofilia no escarro (&gt;3%)</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Bronquiolite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Início entre os primeiros 18 e 24 meses. Nenhuma atopia associada. Associada ao tabagismo materno e à doença aguda. Às vezes, diagnóstico retrospectivo realizado uma vez que a criança tenha deixado a faixa etária infantil.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O resultado não atópico no teste alérgico cutâneo por puntura pode fornecer evidências de apoio, mas não é definitivo. As causas incluem vírus sincicial respiratório e parainfluenza.[19] [86] [87]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sibilo (viral) episódico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sibilo desencadeado apenas por infecções virais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum confiável.</li> <li>Os dados mostram que a nova classificação de sibilo recorrente pode variar durante a idade pré-escolar.[88] [89]</li> </ul>
<b>Corpo estranho inalado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A história de início súbito de sintomas como tosse, sibilo ou sufocamento é sugestiva. Há uma entrada de ar diferencial ou sibilo na ausculta. Os sintomas crônicos incluem episódios recorrentes de sibilo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As radiografias torácicas inspiratórias e expiratórias podem revelar assimetria da expansão torácica decorrente do mecanismo de "válvula" do corpo estranho. Alterações crônicas incluem colapso e condensação distal à obstrução.</li> <li>A broncoscopia é necessária para a confirmação do diagnóstico e retirada do corpo estranho.</li> </ul>
<b>Aspiração recorrente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de vômitos pode estar presente. Refluxo gastroesofágico e falta de coordenação com a deglutição são fatores de risco. Sinais focais de pneumonite ou pneumonia podem estar presentes no exame físico, agudamente durante os episódios. A aspiração crônica pode ser complicada pelo desenvolvimento de bronquiectasias (sugerido clinicamente por crepitações localizadas, diminuição da entrada de ar, e baqueteamento digital).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinais focais de pneumonite ou pneumonia na radiografia torácica. Alterações crônicas incluem aquelas de bronquiectasia (espessamento e dilatação da parede brônquica).</li> </ul>
<b>Insuficiência cardíaca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Outras características da insuficiência cardíaca estão presentes (taquicardia, ritmo de galope ou hepatomegalia). Associada à cardiopatia congênita ou adquirida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiomegalia e edema pulmonar podem estar presentes na radiografia torácica.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Fibrose cística (FC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A inflamação das vias aéreas associada à FC pode desencadear sibilos, tosse e dificuldade respiratória. A FC decorrente de mutações mais leves pode se apresentar como asma de difícil controle. A asma pode coexistir com a FC. O retardo do crescimento pômbero-estatural pode estar presente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste do suor: o cloreto no suor de 60 mmol/L ou superior (60 mEq/L ou superior) em amostras repetidas é diagnóstico (níveis de 40-59 mmol/L [40-59 mEq/L] devem ser considerados indeterminados e suspeitos).<sup>[90]</sup></li> </ul>
<b>Discinesia ciliar primária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Associado à dificuldade respiratória neonatal e otite média e sinusite recorrentes na infância.</li> <li>50% apresentam situs inversus (síndrome de Kartagener).</li> <li>Tosse produtiva crônica. Diferencial importante na asma crônica de difícil manejo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudos ciliares (microscopia óptica e eletrônica) revelam movimento e estrutura ciliar anormal.</li> <li>Situs inversus (dextrocardia e bolha gástrica anormalmente situada) pode estar presente na radiografia torácica ortostática.</li> </ul>
<b>Traqueomalácia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizado por estridor expiratório ou sibilos expiratório monofônico. Episódios agudos recorrentes de estridor, sibilos, dispneia ou tosse geralmente se apresentam durante os primeiros 2 anos de vida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broncoscopia demonstrando colapso da traqueia durante a expiração.</li> </ul>
<b>Broncomalácia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizado por estridor expiratório ou sibilos expiratório monofônico. Episódios agudos recorrentes de estridor, sibilos, dispneia ou tosse geralmente se apresentam durante os primeiros 2 anos de vida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broncoscopia demonstrando colapso dos brônquios durante a expiração.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Bronquite bacteriana persistente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A bronquite é caracterizada por tosse produtiva em combinação com sibilo e pode ser causada por infecção bacteriana ou viral. A causa bacteriana é sugerida por secreções purulentas nas vias aéreas inferiores e resposta à evolução de antibiótico adequada.[91] [92]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na bronquite bacteriana, a cultura de escarro ou a lavagem broncoalveolar geralmente isolam o <i>Haemophilus influenzae</i> ou o <i>Streptococcus pneumoniae</i>. [93]</li> </ul>
<b>Disfunção das pregas vocais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A adução paradoxal das pregas vocais durante a inspiração produz um estridor inspiratório agudo e dispneia, que podem ser erroneamente interpretados como sibilo. Um componente expiratório pode estar presente. Tipicamente mais alto ao longo das vias aéreas centrais. Pode ser espontânea ou induzida pelo exercício.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste ergométrico pode reproduzir os sintomas característicos.</li> <li>A espirometria durante um episódio demonstra a redução do ciclo do volume inspiratório.</li> </ul>
<b>Hiperventilação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mais comum na infância tardia ou adolescência. Associada à ansiedade. Nenhum sibilo associado na ausculta e boa expansibilidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há padrão obstrutivo na espirometria durante um episódio de hiperventilação.</li> </ul>
<b>Dispneia ao esforço fisiológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Percepção de dispneia apenas durante o exercício.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste ergométrico pode ajudar a distinguir.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

**British Thoracic Society; National Heart, Blood, and Lung Institute, National Institutes of Health (EUA)[2] [43]**

A abordagem abaixo é descrita nas atuais diretrizes norte-americanas e inglesas.[2] [43]

A avaliação inicial de crianças, suspeitas de ter asma, é focada na presença de características-chave na história e no exame clínico, bem como na avaliação cuidadosa de diagnósticos alternativos. A base sobre a qual o diagnóstico de asma é suspeito deve ser registrada. Usar um questionário estruturado pode produzir uma abordagem mais padronizada para o registro da apresentação de características clínicas e a base para um diagnóstico de asma.

1. Em crianças com alta probabilidade de asma:



- Siga diretamente para uma tentativa de tratamento e reserve mais testes para aqueles com uma resposta desfavorável.

2. Em crianças com baixa probabilidade de asma:

- Considere uma investigação mais detalhada e o encaminhamento a um especialista.

3. Em crianças com probabilidade intermediária de asma que podem realizar a espirometria e apresentam evidências de obstrução das vias aéreas, ofereça um teste de reversibilidade e/ou um teste de tratamento por um período específico:

- Se houver reversibilidade, ou se o tratamento for benéfico, trate como asma.
- Se houver uma reversibilidade insignificante, e/ou a tentativa de tratamento não for benéfica, considere testes para condições alternativas.

4. Em crianças com probabilidade intermediária de asma que podem realizar a espirometria e não apresentam nenhuma evidência de obstrução das vias aéreas, considere o teste para o estado atópico, a reversibilidade broncodilatadora e, se possível, hiper-responsividade brônquica com metacolina ou exercício.

5. Em crianças com probabilidade intermediária de asma que não podem realizar a espirometria, considere o teste para o estado atópico e ofereça um teste de tratamento por um período específico:

- Se o tratamento for benéfico, trate como asma.
- Se o tratamento não for benéfico, pare o tratamento da asma, e considere os testes de condições alternativas e o encaminhamento a um especialista.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo do manejo da asma é alcançar o controle da doença, de modo que a criança não apresente sintomas diurnos ou se desperte durante a noite, não precise de medicação de resgate, tenha exacerbações mínimas (e nenhuma exacerbação grave), não apresente limitações na atividade e tenha a função pulmonar normal (em termos práticos volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1] e/ou pico do fluxo expiratório [PFE] >80% predito ou melhor) com mínimos efeitos adversos farmacológicos. Os benefícios alcançados durante o tratamento contínuo com medicamento preventivo de asma não persistem após o tratamento ser descontinuado.[94] O bom controle da asma e a prevenção de exacerbações são importantes. Novos dados sugerem que as exacerbações de asma grave estão associadas a um declínio mais rápido da função pulmonar em crianças, mas não em adolescentes, e que o tratamento com doses baixas de corticosteroide inalatório está associado a uma atenuação do declínio.[13] [14]

Na prática clínica, um equilíbrio entre esses objetivos e potenciais efeitos adversos, como o impacto sobre o crescimento ou a inconveniência de tomar um medicamento, pode ser necessário. Por exemplo, enquanto outros aspectos do bom controle são atingíveis na maioria das crianças, um número significativo continuará a apresentar exacerbações induzidas por vírus, apesar do bom controle. Um estudo realçou a heterogeneidade na resposta ao tratamento observada em asma pediátrica em crianças na etapa 3 das diretrizes de manejo, e comparou as três opções de tratamento dessa etapa na escada (dose mais alta de corticosteroides inalatórios [CIs], CIs associados a antagonistas do receptor de leucotrieno [ARLTs], CIs associados a beta-agonistas de longa duração [BALDs]).[95] Não foi possível determinar qual criança responderia melhor a qual opção de tratamento. Isso enfatiza a necessidade de os médicos avaliarem as mudanças feitas no tratamento de crianças asmáticas com controle de asma abaixo do ideal, analisando a resposta ao tratamento e, se nenhuma evidência de benefício for observada, parar e avaliar opções alternativas.

A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

### Corticosteroides inalatórios

O efeito benéfico dos corticosteroides inalatórios (CIs) está bem estabelecido.[96] Diversos CIs estão disponíveis, e a dosagem apropriada varia entre eles. Isso é devido, em parte, ao tamanho de partícula gerada e à deposição de medicamentos subsequente. Os efeitos adversos locais podem ser evitados, particularmente se os CIs forem administrados através de um espaçador, o que limita a deposição orofaríngea.[97] [98] [99] Foi relatada catarata em 15% a 35% das crianças que receberam corticosteroides orais por mais de 1 ano, mas o acompanhamento da coorte do estudo Childhood Asthma Management Program (CAMP) mostrou que não existe aumento do risco em crianças tratadas com dose baixa ou moderada de CIs como terapia de manutenção.[100] [101] [102] Ao iniciar a corticoterapia, a dose baixa inicial é tão eficaz quanto a dose alta inicial com subsequente titulação decrescente.[103] 1[C]Evidence Em doses moderadas de corticosteroides inalatórios, os principais efeitos adversos observados são locais (por exemplo, candidíase) ou retardo transitório do crescimento. O monitoramento do crescimento deve ser realizado em todas as crianças. Ao contrário dos adultos, o aumento de infecções respiratórias não se mostrou associado ao uso dos CIs em crianças.[104] Existem preocupações relacionadas aos efeitos adversos sistêmicos dos corticosteroides inalatórios, especialmente em doses elevadas.2[A]Evidence Altas taxas de liberação de corticosteroide oral, conhecidas como "burst", têm demonstrado diminuir a deposição mineral óssea e aumentar o risco de

osteopenia.[110] Eventos adversos agudos comuns relacionados ao uso de corticosteroide oral com duração  $\leq 14$  dias incluíram vômitos, mudança de comportamento e perturbação do sono (incidência de 5.4%, 4.7% e 4.3%, respectivamente).[66] A revisão sistemática também relatou que outros eventos adversos menos comuns, mas graves, foram infecção (incidência de 0.9%), aumento da pressão arterial (39%), supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (81%) e ganho de peso (28%).[66] Outra revisão sistemática sobre corticosteroides orais com, pelo menos, 15 dias de tratamento (por várias razões, inclusive asma), descreveu que as taxas de incidência de eventos adversos como ganho de peso, características cushingoides e retardo de crescimento foram de 22.4%, 20.6% e 18.9%, respectivamente. Constatou-se também aumento da susceptibilidade a infecções, que poderia levar a óbito.[84]

Novos CIs, como a mometasona, a ciclesonida e o furoato de fluticasona, atualmente licenciados apenas para crianças com 12 anos ou mais, parecem ter um perfil de efeito colateral mais favorável. Evidências mais recentes mostraram que os benefícios da ciclesonida, em comparação com a budesonida e a fluticasona, não puderam ser demonstrados ou refutados.[115] A equivalência da dose de CI varia com a potência do corticosteroide e com o tamanho de partícula; em geral, os CIs mais recentes e produtos à base de hidrofluoralkano (HFA) têm potência mais elevada por peso.[116] Os tamanhos de partícula de inaladores de pó seco e inaladores dosimetrados (IDM) à base de clorofluorcarboneto encontram-se principalmente no intervalo de 3-5 micrômetros, ao passo que os IDMs à base de HFA são menores (aproximadamente 1 micrômetro).[116]

As diretrizes do National Institutes of Health (NIH), dos EUA, recomendam doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) em crianças com asma persistente grave.[2] Não foram estabelecidas doses máximas para a terapia 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.

## Beta-agonistas de longa duração

Embora a adição de um beta-agonista de longa duração (BALD) ao CI na asma pouco controlada possa ter um papel benéfico em adultos, a resposta à adição de BALDs é diferente em crianças e não deve ser extrapolada.[117] [118] Preocupações adicionais sobre o aumento das taxas de exacerbação com BALDs em crianças também foram destacadas.[95] [117] Não existe nenhuma evidência de benefício para crianças <5 anos de idade. Em decorrência das preocupações com a segurança, até que exista uma evidência pediátrica mais apropriada, as recomendações devem ser rigorosamente respeitadas. Há também uma falta de estudos comparativos entre a combinação disponível de medicamentos CI e BALD em crianças menores de 12 anos de idade.[119]

Estudos baseados em adultos mostraram que "em comparação com os ARLTs, a adição de BALD a CI está associada a uma melhora estatística e significativamente maior em função pulmonar, dias livres de sintomas, uso de beta-2 agonistas de resgate, sintomas, despertares noturnos e qualidade de vida".[120] No entanto, não existem dados suficientes em crianças para determinar se ARLT é equivalente ou superior a BALD como tratamento adjuvante.[120]

## Antagonistas do receptor de leucotrieno

Antagonistas do receptor de leucotrieno (ARLTs) são de particular interesse na asma crônica pediátrica, em razão da sua disponibilidade como formulação oral uma vez ao dia, com os potenciais benefícios da adesão terapêutica.[121] Como monoterapia, e em comparação com placebo, o ARLT reduziu as

exacerbações e provavelmente aumenta a função pulmonar.[122] Para asma induzida por exercício, em algumas crianças foi demonstrado que ARLTs são superiores ao beta-agonista de ação prolongada, tanto como monoterapia quanto como uma terapia adicional ao corticosteroide inalatório.[123] [124] No entanto, quando adicionados a CI, ARLTs não reduzem a necessidade de corticosteroides orais de resgate em crianças e adolescentes com asma leve a moderada.[125] A adição de ARLTs aos CIs diários em adolescentes e adultos com asma persistente, com controle abaixo do ideal, reduziu as exacerbações de asma moderadas e graves e melhorou o controle da função pulmonar e da asma em comparação com a mesma dose de CIs.[126]

## Avaliação da gravidade de asma não aguda

No estado não agudo, a classificação da gravidade da asma envolve diversos fatores. Eles incluem o nível de sintomas diurnos e noturnos (sibilo, tosse ou constrição torácica) entre as exacerbações, a frequência das exacerbações, PFE ou VEF1 e variabilidade do PFE.

## Avaliação do controle da asma

A avaliação rigorosa do controle da asma inclui vários parâmetros importantes: sintomas diurnos e noturnos, atividade física, exacerbações, absentismo escolar devido a asma, uso de um alivador (excluindo aquele usado para a prevenção de sintomas induzidos por exercícios), espirometria e pico de fluxo. Esses parâmetros devem ser monitorados nas consultas de acompanhamento, sobretudo em crianças com asma persistente. Está listada a seguir uma abordagem sugerida para a classificação do nível de controle.[1] [2]

### Controle adequado

- Ausência de sintomas diurnos
- Ausência de despertares noturnos
- Atividade física normal
- Sem exacerbações
- Sem faltas escolares devido à asma
- Sem uso de aliviadores
- Espirometria e PFE normais.

### Controle suficiente

- Sintomas diurnos <3 dias por semana
- Sintomas noturnos <1 noite por semana
- Atividade física normal
- Exacerbações não frequentes e leves
- Sem faltas escolares devido à asma
- Uso de alivador <3 doses por semana
- Espirometria e PFE de 90% ou superior do melhor pessoal.

### Controle insuficiente

- Sintomas diurnos 3 dias ou mais por semana
- Sintomas noturnos >1 noite por semana
- Atividade física restrita
- Exacerbações graves, moderadas
- Com faltas escolares devido à asma

- Uso de aliviador 3 ou mais doses por semana
- Espirometria e PFE <90% do melhor pessoal.

Se características do controle insuficiente estiverem presentes, e a adesão terapêutica e administração dos medicamentos já estiverem otimizadas, um aumento na terapia preventiva deve ser considerada, de acordo com as diretrizes de manejo descritas abaixo. A redução do tratamento deve ser considerada em todas as crianças que apresentarem um controle adequado durante 3 meses ou mais. Os métodos baseados em evidência para realizar isso são escassos.

## Tratamento de acordo com a classificação da gravidade da asma

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.<sup>[2]</sup> A abordagem gradual destina-se a apoiar, e não substituir, a tomada de decisão clínica necessária para atender às necessidades individuais do paciente.

Detalhes da evidência disponível para o tratamento estão incluídos na seção de tratamento para este tópico, quando apropriado. Uma revisão forneceu uma discussão mais detalhada sobre as evidências disponíveis.<sup>[127]</sup>

A gravidade e a abordagem do tratamento recomendado são classificadas nas seguintes categorias com base na faixa etária: Uma gravidade da asma de um indivíduo é determinada pelo nível correspondente à característica mais grave apresentada. Outras características associadas com aquele padrão de sintomas não precisam estar presentes. As principais diretrizes internacionais recomendam etapas de acordo com 3 faixas etárias (<5 anos, 5-11 anos e 12 anos ou mais) uma vez que os fenótipos, as síndromes de sobreposição, as evidências e respostas e os eventos adversos dos medicamentos dependem da idade.<sup>[128] [129]</sup> A diretriz da Global Initiative for Asthma (GINA) é a única que combina as etapas para o controle de crianças >5 anos de idade com as estabelecidas para adultos.<sup>[71]</sup>

## Idade entre 0 e 4 anos

Um beta-agonista de curta duração deve ser considerado para crianças com sintomas intermitentes (anteriormente episódicos) ou asma induzida por exercícios. Um medicamento preventivo regular, como um CI, deve ser iniciado se a criança apresentar fenótipo de asma persistente, com início na etapa 2. Depois que um CI foi iniciado, fazer alterações no tratamento mediante uma abordagem por etapas com base na resposta do paciente, como descrito abaixo.

- Etapa 1 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário.

Asma persistente (cada etapa bem-sucedida é levada em consideração para classificar a gravidade e o controle da asma):

- Etapa 2 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório de dose baixa.<sup>3[A]Evidence 4[A]Evidence</sup> Uma alternativa é o uso de corticosteroide inalatório intermitente (porém mais evidência é necessária antes que qualquer recomendação seja feita)<sup>[138] [139] [71]</sup> ou um medicamento não corticosteroide (por exemplo, montelucaste). O cromoglicato de sódio não é internacionalmente recomendado nesta faixa etária, ao contrário das recomendações do NIH dos EUA. [\[NIH stepwise approach for managing asthma in children 0-4 years of age\]](#)

- Etapa 3 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório em dose média.[5\[A\]Evidence](#)
- Etapa 4 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório de dose média associado a um medicamento adjuvante não esteroidal (por exemplo, montelucaste).[6\[A\]Evidence](#) [7\[C\]Evidence](#)
- Etapa 5 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório em dose alta, além de um medicamento adjuvante não esteroidal (por exemplo, montelucaste).
- Etapa 6 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide oral e a corticosteroide inalatório em dose alta, além de um medicamento adjuvante não esteroidal (por exemplo, montelucaste).

Embora a adição de um beta-2 agonista de longa duração possa ter um papel benéfico no manejo da asma persistente, a resposta aos beta-2 agonistas de longa duração em crianças é diferente daquela relatada em adultos e não deve ser extrapolada. Existe uma falta de evidência disponível para a faixa etária de 0 a 4 anos.[\[117\]](#) Internacionalmente, beta-2 agonistas de longa duração não são recomendados nesta faixa etária, ao contrário das recomendações do NIH dos EUA. Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista quando possível.

## Idade entre 5 e 11 anos

Um beta-agonista de curta duração deve ser considerado para crianças com sintomas intermitentes (anteriormente episódicos) ou asma induzida por exercícios. Um medicamento preventivo regular, como um CI, deve ser iniciado se a criança apresentar fenótipo de asma persistente, com início na etapa 2. Depois que um CI foi iniciado, fazer alterações no tratamento mediante uma abordagem por etapas com base na resposta do paciente, como descrito abaixo. [\[NIH stepwise approach for managing asthma in children 5-11 years of age\]](#)

- Etapa 1 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário.

Asma persistente (cada etapa bem-sucedida é levada em consideração para classificar a gravidade e o controle da asma):

- Etapa 2 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório de dose baixa[3\[A\]Evidence](#) [4\[A\]Evidence](#) ou um medicamento não corticosteroide (por exemplo, cromoglicato de sódio, nedocromila, antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina).
- Etapa 3 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório de dose média,[5\[A\]Evidence](#) [8\[A\]Evidence](#) ou associado a baixa dose de corticosteroide inalatório em combinação com um medicamento adjuvante não esteroidal (por exemplo, antagonista do receptor de leucotrieno,[6\[A\]Evidence](#) beta-2 agonista de longa duração ou teofilina). Na prática, muitos médicos usam primeiro os beta-2 agonistas de longa duração.
- Etapa 4 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório de dose média associado a um medicamento adjuvante não esteroidal (por exemplo, antagonista do receptor de leucotrieno,[7\[C\]Evidence](#) beta-2 agonista de longa duração,[9\[C\]Evidence](#) ou teofilina[10\[B\]Evidence](#)).



- Etapa 5 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide inalatório em altas doses e um medicamento adjuvante não esteroidal (por exemplo, antagonista do receptor de leucotrieno, beta-2 agonista de longa duração ou teofilina). O omalizumabe, um imunomodulador, está aprovado como terapia adjuvante em crianças com 6 anos de idade ou mais que apresentam evidências de sensibilização alérgica e um nível sérico elevado de imunoglobulina E.
- Etapa 6 da terapia: beta-2 agonista inalatório de curta duração quando necessário associado a corticosteroide oral e corticosteroide inalatório em altas doses, além de um medicamento adjuvante não esteroidal (por exemplo, antagonista do receptor de leucotrieno, beta-2 agonista de longa duração ou teofilina). O omalizumabe também pode ser usado como terapia adjuvante.

Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista quando possível.

O tiotrópio, um antagonista muscarínico de ação prolongada, é licenciado como tratamento de manutenção complementar em pacientes com idade igual ou superior a 6 anos. No entanto, as diretrizes internacionais só recomendam o tiotrópio em pacientes com 12 anos de idade ou mais.<sup>[71]</sup>

## 12 anos de idade ou mais

Este tópico aborda o tratamento de crianças com até 12 anos de idade. Crianças com 12 anos de idade ou mais são tratadas da mesma forma que os adultos, exceto para novas terapias como a termoplastia brônquica. Consulte o tópico Asma em adultos para obter mais informações.

Estratégias de informação e tratamento de crianças com idade igual ou superior a 12 anos devem levar em conta o estágio de desenvolvimento psicossocial e as habilidades cognitivas do paciente.

## Melhora do condicionamento físico

A melhora do condicionamento físico em pacientes com asma crônica demonstrou um condicionamento cardiorrespiratório melhorado sem a deterioração dos sintomas respiratórios nos estudos pediátricos. No entanto, permanece incerto se isso se traduz em melhor função pulmonar ou melhor qualidade de vida. Esse achado reforça o objetivo geral do manejo da asma pediátrica em permitir que a criança tenha uma vida o mais normal possível, incluindo atividade total.<sup>[168]</sup>

## Rinite alérgica coexistente

A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.<sup>[169]</sup> Os antagonistas do receptor de leucotrieno são superiores ao placebo e são equivalentes aos anti-histamínicos, mas inferiores aos corticosteroides intranasais no tratamento da RA.<sup>[170] [171] [172]</sup> Os corticosteroides intranasais podem melhorar os sintomas da asma e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1).<sup>[173]</sup> Em adultos asmáticos com rinite alérgica, o benefício dos antagonistas do receptor de leucotrieno adicionados aos corticosteroides inalatórios é melhor que aquele atingido pelo dobro da dose dos corticosteroides inalatórios.<sup>[174]</sup>

## Evitar alérgeno

Diversas medidas para evitar os alérgenos, incluindo medidas de redução do ácaro, controle de umidade, uso de um ionizador, controle de alérgeno de animais domésticos, roupa de cama sem penas e espeleoterapia (terapia através da permanência em ambientes subterrâneos), falharam em demonstrar

qualquer benefício no controle da asma, e não podem ser recomendados.[169] [175] [176] [177] [178] [179] [180]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Em curso		( resumo )
idade entre 0 e 4 anos		
■ etapa 1 (asma intermitente e induzida por exercício)	1a	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
■ etapa 2 (persistente)	1a	corticosteroide inalatório em dose baixa
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	2a	montelucaste
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
■ etapa 3 (persistente)	1a	corticosteroide inalatório em dose moderada
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
■ etapa 4 (persistente)	1a	corticosteroide inalatório em dose moderada + montelucaste
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
■ etapa 5 (persistente)	1a	corticosteroide inalatório em dose alta + montelucaste
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
■ etapa 6 (persistente)	1a	corticosteroide inalatório em dose alta + beta-2 agonista de longa duração ou montelucaste + corticosteroide oral
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
idade entre 5 e 11 anos		
■ etapa 1 (asma intermitente e induzida por exercício)	1a	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
■ etapa 2 (persistente)	1a	corticosteroide inalatório em dose baixa

Em curso		( resumo )
..... ■ etapa 3 (persistente)	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	2a	antagonista do receptor de leucotrieno ou cromoglicato de sódio ou nedocromila ou teofilina
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	1a	corticosteroide inalatório em dose moderada
..... ■ etapa 4 (persistente)	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	2a	corticosteroide inalatório em dose baixa + beta-2 agonista de longa duração ou antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	1a	corticosteroide inalatório em dose moderada + beta-2 agonista de longa duração ou antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina
..... ■ etapa 5 (persistente)	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	1a	corticosteroide inalatório em dose alta + beta-2 agonista de longa duração ou antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	adjunto	imunomodulador
..... ■ etapa 6 (persistente)	1a	corticosteroide inalatório em dose alta + beta-2 agonista de longa duração ou antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina + corticosteroide oral
	mais	beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação
	adjunto	imunomodulador

# Opções de tratamento

## Em curso

idade entre 0 e 4 anos

■ etapa 1 (asma intermitente e induzida por exercício)

1a **beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 100-200 microgramas (1-2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

**OU**

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

■ etapa 2 (persistente)

1a **corticosteroide inalatório em dose baixa**

### Opções primárias

## Em curso

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia

**OU**

» **budesonida por via inalatória:** 0.25 a 0.5 mg/dia nebulizado

» O efeito benéfico do corticosteroide inalatório está bem estabelecido.[96] É importante levar em consideração a alteração da dose fornecida com os inaladores de hidroxifluorcano (HFA), que substituíram os inaladores antigos.

» Existem preocupações sobre os efeitos adversos sistêmicos, particularmente em doses mais elevadas.2[A]Evidence Efeitos adversos locais podem ser evitados, particularmente se os CIs forem administrados através de um espaçador, o que limita a deposição orofaríngea.[97] [98] [99] Os efeitos adversos podem ser reduzidos com o uso das menores doses para atingir um bom controle, com um espaçador, e o enxágue bucal após a administração do medicamento.

» Ao iniciar a terapia, a dose inicial muito baixa a baixa é tão eficaz quanto a dose inicialmente alta com subsequente titulação decrescente.[103]

**mais**

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

**Opções primárias**

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 100-200 microgramas (1-2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

**OU**

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento

## Em curso

quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

2a **montelucaste****Opções primárias**

» **montelucaste**: crianças >6 meses de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia

» Recomendado como uma alternativa aos corticosteroides inalatórios para a asma intermitente frequente ou persistente leve nas diretrizes internacionais.7[C]Evidence Existe uma falta de estudos comparando a eficácia dos corticosteroides inalatórios de dose baixa e os antagonistas do receptor de leucotrieno nesta faixa etária.[187]

» Antagonistas do receptor de leucotrieno são de particular interesse na asma crônica pediátrica, decorrente da sua disponibilidade como formulação oral de administração uma vez ao dia, com os potenciais benefícios da adesão ao tratamento.[121]

» O montelucaste para monoterapia na asma induzida por exercícios é uma opção neste tipo de asma no qual o exercício não é prejudicial e um medicamento regular é indicado.

**mais beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação****Opções primárias**

» **salbutamol por via inalatória**: (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 100-200 microgramas (1-2 puffs) 5



## Em curso

minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

**OU**

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

■ etapa 3 (persistente)

1a

**corticosteroide inalatório em dose moderada**

**Opções primárias**

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 200-500 microgramas/dia

**OU**

» **budesonida por via inalatória:** 0.5 a 1 mg/dia em nebulização

» O efeito benéfico do corticosteroide inalatório está bem estabelecido.[96] É importante levar

## Em curso

em consideração a alteração da dose fornecida com os inaladores de hidroxifluoralcão (HFA), que substituíram os inaladores antigos.

» Existem preocupações sobre os efeitos adversos sistêmicos, particularmente em doses mais elevadas.<sup>2</sup><sup>[A]</sup><sup>Evidence</sup> Efeitos adversos locais podem ser evitados, particularmente se os CIs forem administrados através de um espaçador, o que limita a deposição orofaríngea.<sup>[97]</sup> <sup>[98]</sup> <sup>[99]</sup> Os efeitos adversos podem ser reduzidos com o uso das menores doses para atingir um bom controle, com um espaçador, e o enxágue bucal após a administração do medicamento.

» Ao iniciar a terapia, a dose baixa inicial é tão eficaz quanto a dose alta inicial com subsequente titulação decrescente.<sup>[103]</sup>

mais

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 100-200 microgramas (1-2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

OU

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.<sup>[181]</sup> <sup>[182]</sup> A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.<sup>[183]</sup>

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.<sup>[182]</sup> <sup>[184]</sup> <sup>[185]</sup>

## Em curso

## ■ etapa 4 (persistente)

1a

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.<sup>[186]</sup>

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.<sup>[169]</sup>

### **corticosteroide inalatório em dose moderada + montelucaste**

#### **Opções primárias**

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** 0.5 a 1 mg/dia em nebulização

**--E--**

» **montelucaste:** crianças >6 meses de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia

» Após administração de doses moderadas de corticosteroides inalatórios, os principais efeitos adversos observados são locais (por exemplo, candidíase) ou um retardamento transitório do crescimento. O monitoramento do crescimento deve ser executado em todas as crianças.<sup>2[A]Evidence</sup>

» As terapias adjuvantes incluem os antagonistas do receptor de leucotrieno.<sup>7[C]Evidence</sup>

» Os beta2-agonistas de longa duração não são recomendados nesta faixa etária devido à falta de evidência da eficácia.<sup>[1 17]</sup> Isso está expresso em diretrizes internacionais, que vão contra as recomendações do National Institutes of Health (NIH), dos EUA. <sup>[NIH stepwise approach for managing asthma in children 0-4 years of age]</sup>

mais

### **beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### **Opções primárias**

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 100-200 microgramas (1-2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

**OU**

## Em curso

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

..... ■ **etapa 5 (persistente)**

**1a**

**corticosteroide inalatório em dose alta + montelucaste**

**Opções primárias**

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >1 mg/dia (nebulizadas)

**--E--**

» **montelucaste:** crianças >6 meses de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia

» Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.

## Em curso

» Existem preocupações relacionadas aos efeitos adversos sistêmicos dos corticosteroides inalatórios, especialmente em doses elevadas.<sup>2</sup>[A]Evidence O monitoramento do crescimento e da função adrenal são essenciais. Outros efeitos adversos que podem ser evidentes em altas doses incluem características cushingoides (fácies de lua cheia, corcunda, estrias e obesidade central), problemas de comportamento, ganho de peso, diabetes, osteoporose, catarata e hipertensão.

» As terapias adjuvantes incluem os antagonistas do receptor de leucotrieno.<sup>6</sup>[A]Evidence <sup>7</sup>[C]Evidence

» Os beta2-agonistas de longa duração não são recomendados nesta faixa etária devido à falta de evidência da eficácia.<sup>[1 17]</sup> Isso está expresso em diretrizes internacionais, que vão contra as recomendações do National Institutes of Health (NIH), dos EUA. [NIH stepwise approach for managing asthma in children 0-4 years of age]

» As diretrizes do National Institutes of Health, dos EUA, recomendam doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) em crianças com asma persistente grave.<sup>[2]</sup> 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.

mais

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 100-200 microgramas (1-2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

OU

» **levosalbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 45 microgramas/dose) 45-90 microgramas (1-2 puffs) 5 minutos

## Em curso

antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

- » Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.
- » O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.
- » A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.
- » As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]
- » Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]
- » Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]
- » A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

■ etapa 6 (persistente)

1a

**corticosteroide inalatório em dose alta + beta-2 agonista de longa duração ou montelucaste + corticosteroide oral**

**Opções primárias**

- » **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia
- ou-**
- » **budesonida por via inalatória:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >1 mg/dia (nebulizadas)

**--E--**

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

## Em curso

**--E--**

» **prednisolona**: 0.25 a 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **propionato de fluticasona inalatório**: (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >1 mg/dia (nebulizadas)

**--E--**

» **montelucaste**: crianças >6 meses de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia

**--E--**

» **prednisolona**: 0.25 a 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.

» A adição de beta-2 agonistas de longa duração (BALDs) à corticoterapia inalatória pode exercer um papel benéfico no manejo da asma persistente. A resposta dos BALDs nas crianças é diferente da em adultos. Preocupações adicionais sobre o aumento das taxas de exacerbação com beta-2 agonista de longa duração (BALD) em crianças também foram destacadas.<sup>[95]</sup> <sup>[117]</sup> As indicações para terapia com BALD e as recomendações pediátricas devem ser rigorosamente respeitadas.<sup>11[B]Evidence</sup> A terapia combinada de uma vez ao dia é menos eficaz que os esquemas duas vezes ao dia.<sup>[188]</sup>

» O montelucaste é uma adição alternativa aos corticosteroides.<sup>7[C]Evidence</sup>

» A adição de corticosteroides orais deve ser considerada para crianças com asma grave, que não foram controladas adequadamente com a terapia máxima, conforme delineado nas primeiras 5 etapas das diretrizes de manejo. Existem preocupações sobre os efeitos adversos sistêmicos de corticosteroides orais e inalatórios,<sup>2[A]Evidence</sup> particularmente em doses mais elevadas. Altas taxas de liberação de corticosteroide oral, conhecidas



## Em curso

como "burst", têm demonstrado diminuir a deposição mineral óssea e aumentar o risco de osteopenia.[110] Eventos adversos agudos comuns relacionados ao uso de corticosteroides orais com duração  $\leq 14$  dias incluíram vômitos, mudança de comportamento e perturbação do sono (incidência de 5.4%, 4.7% e 4.3%, respectivamente).[66] A revisão sistemática também relatou que outros eventos adversos menos comuns, mas graves, foram infecção (incidência de 0.9%), aumento da pressão arterial (39%), supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (81%) e ganho de peso (28%).[66] Outra revisão sistemática sobre corticosteroides orais com, pelo menos, 15 dias de tratamento (por várias razões, inclusive asma), descreveu que as taxas de incidência de eventos adversos como ganho de peso, características cushingoides e retardo de crescimento, foram de 22.4%, 20.6% e 18.9%, respectivamente. Constatou-se também aumento da susceptibilidade a infecções, que poderia levar a óbito.[84]

» As diretrizes do National Institutes of Health recomendam doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) em crianças com asma persistente grave.

» [2] 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.

» Outros agentes imunossupressores (agentes poupadores de corticosteroides) foram avaliados em adultos, mas não foi realizado nenhum estudo pediátrico e, portanto, não são recomendados.[189] [190] [191] [192] [193] [194] [195]

mais

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 100-200 microgramas (1-2 puffs) 5

## Em curso

minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

## OU

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

» Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.<sup>[181] [182]</sup> A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.<sup>[183]</sup>

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.<sup>[182] [184] [185]</sup>

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.<sup>[186]</sup>

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.<sup>[169]</sup>

## idade entre 5 e 11 anos

■ etapa 1 (asma intermitente e induzida por exercício)

1a

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

**Opções primárias**

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

## Em curso

OU

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.<sup>[181] [182]</sup> A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.<sup>[183]</sup>

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.<sup>[182] [184] [185]</sup>

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.<sup>[186]</sup>

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.<sup>[169]</sup>

..... ■ etapa 2 (persistente)

1a

**corticosteroide inalatório em dose baixa****Opções primárias**

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia

OU

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 180-400 microgramas/dia

OU

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

## Em curso

mais

- » O efeito benéfico do corticosteroide inalatório está bem estabelecido.<sup>[96]</sup> É importante levar em consideração a alteração da dose fornecida com os inaladores de hidroxifluoralcão (HFA), que substituíram os inaladores antigos.
- » Existem preocupações sobre os efeitos adversos sistêmicos, particularmente em doses mais elevadas.<sup>2[A]Evidence</sup> Os efeitos adversos locais podem ser evitados, particularmente se o medicamento for administrado através de um espaçador, limitando-se a deposição orofaríngea.<sup>[97] [98] [99]</sup> Os efeitos adversos podem ser reduzidos com o uso das menores doses para atingir um bom controle, com um espaçador, e o enxágue bucal após a administração do medicamento.<sup>1[C]Evidence</sup>
- » Ao iniciar a terapia, a dose baixa inicial é tão eficaz quanto a dose alta inicial com subsequente titulação decrescente.<sup>[103]</sup>

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação****Opções primárias**

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

**OU**

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

- » O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.
- » A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.
- » As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.<sup>[181] [182]</sup> A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.<sup>[183]</sup>

## Em curso

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

2a

**antagonista do receptor de leucotrieno ou cromoglicato de sódio ou nedocromila ou teofilina**

#### Opções primárias

» **montelucaste**: crianças <6 anos de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia; crianças ≥6 anos de idade: 5 mg por via oral uma vez por dia

OU

» **zafirlucaste**: crianças ≥7 anos de idade: 10 mg por via oral duas vezes ao dia

#### Opções secundárias

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

OU

» **cromoglicato sódico por via inalatória**: (inalador dosimetrado contendo 5 mg/dose) 10 mg (2 puffs) quatro vezes ao dia

#### Opções terciárias

» **teofilina**: 10 mg/kg/dia por via oral inicialmente, aumentar de acordo com a resposta e nível sérico do medicamento, máximo de 16 mg/kg/dia  
O nível sérico do medicamento deve estar na faixa de 5-15 microgramas/mL.

» Antagonistas de receptores de cromoglicato de sódio, nedocromila, leucotrieno (por exemplo, montelucaste, 7[C]Evidence zafirlucaste) ou teofilina 12[A]Evidence são recomendados em diretrizes internacionais como alternativas aos corticosteroides inalatórios para asma intermitente ou persistente leve frequente.

## Em curso

» O uso de cromoglicato sódico e nedocromila foi substancialmente reduzido com o surgimento do corticosteroide inalatório. O cromoglicato de sódio em comparação com o corticosteroide inalatório é eficaz, mas não tão eficiente.[\[199\]](#) [\[200\]](#) [\[201\]](#) Nedocromila é comparável ao corticosteroide inalatório em curto prazo.[\[202\]](#) [\[203\]](#)

» Antagonistas do receptor de leucotrieno são de particular interesse na asma crônica pediátrica, decorrente dos potenciais benefícios de adesão ao tratamento.[\[121\]](#) Embora, em geral, doses baixas de corticosteroide inalatório pareçam ser mais eficazes que montelucaste no manejo da asma leve a moderada persistente, cerca de 1/4 dos pacientes terão uma resposta mais benéfica com montelucaste.[\[187\]](#) Montelucaste é uma opção para asma induzida por exercício, na qual o exercício não é previsível e um medicamento regular é indicado.[13\[C\]](#)[Evidence](#)

» A teofilina (de liberação sustentada) é um broncodilatador com efeitos anti-inflamatórios leves e um efeito terapêutico benéfico na asma crônica.[14\[C\]](#)[Evidence](#) [10\[B\]](#)[Evidence](#) No entanto, os efeitos adversos comportamentais, incluindo a baixa concentração, têm limitado seu uso.[\[196\]](#)

mais

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

OU

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em

## Em curso

## ■ etapa 3 (persistente)

## 1a

crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

### **corticosteroide inalatório em dose moderada**

#### **Opções primárias**

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

#### **OU**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 400-800 microgramas/dia

#### **OU**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50 ou 100 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

» O efeito benéfico do corticosteroide inalatório está bem estabelecido.[96] É importante levar em consideração a alteração da dose fornecida com os inaladores de hidrofluoralceno (HFA), que substituíram os inaladores antigos.

» Existem preocupações sobre os efeitos adversos sistêmicos, particularmente em doses mais elevadas.2[A]Evidence Os efeitos adversos locais podem ser evitados, particularmente se o medicamento for administrado através de um espaçador, limitando-se a deposição orofaríngea.[97] [98] [99] Os efeitos adversos podem ser reduzidos com o uso das menores



## Em curso

mais

doses para atingir um bom controle, com um espaçador, e o enxágue bucal após a administração do medicamento.<sup>[C]</sup><sup>[Evidence]</sup>

» Ao iniciar a terapia, a dose baixa inicial é tão eficaz quanto a dose alta inicial com subsequente titulação decrescente.<sup>[103]</sup>

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

## Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

OU

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.<sup>[181]</sup> <sup>[182]</sup> A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.<sup>[183]</sup>

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.<sup>[182]</sup> <sup>[184]</sup> <sup>[185]</sup>

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.<sup>[186]</sup>

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.<sup>[169]</sup>

2a

**corticosteroide inalatório em dose baixa + beta-2 agonista de longa duração ou**

## Em curso

**antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina**

**Opções primárias**

- » **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia
- ou-**
- » **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 180-400 microgramas/dia
- ou-**
- » **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50-100 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia

**--E--**

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

**Opções secundárias**

- » **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia
- ou-**
- » **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 180-400 microgramas/dia
- ou-**
- » **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50-100 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia

**--E--**

- » **montelucaste:** crianças <6 anos de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia; crianças ≥6 anos de idade: 5 mg por via oral uma vez por dia
- ou-**
- » **zafirlucaste:** crianças ≥7 anos de idade: 10 mg por via oral duas vezes ao dia

**Opções terciárias**

- » **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia
- ou-**
- » **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 180-400 microgramas/dia
- ou-**

## Em curso

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50-100 microgramas/dose) 100-200 microgramas/dia

--E--

» **teofilina:** 10 mg/kg/dia por via oral inicialmente, aumentar de acordo com a resposta e nível sérico do medicamento, máximo de 16 mg/kg/dia  
O nível sérico do medicamento deve estar na faixa de 5-15 microgramas/mL.

» Em crianças com 5 anos de idade ou mais, uma alternativa ao aumento da dose de corticosteroide inalatório de dose baixa (para dose moderada) é o uso de medicamento adjuvante em combinação com a dose baixa de corticosteroide inalatório.

» Terapias adjuvantes incluem beta-2 agonistas de longa duração (por exemplo, salmeterol), antagonistas do receptor de leucotrieno (por exemplo, montelucaste, zafirlucaste) ou teofilina.<sup>12</sup>[A]Evidence 10[B]Evidence

» Beta-2 agonistas de longa duração são preferíveis em crianças; no entanto, os antagonistas do receptor de leucotrieno podem também ser considerados.<sup>7</sup>[C]Evidence 15[C]Evidence Em decorrência da heterogeneidade de respostas observadas, os médicos devem avaliar as alterações de tratamento, examinando a resposta ao tratamento e, se nenhuma evidência de benefício for observada, cessar e avaliar as opções de tratamento alternativo. A resposta aos BALDs em crianças é diferente daquela em adultos. Preocupações adicionais sobre o aumento das taxas de exacerbação com beta-2 agonista de longa duração (BALD) em crianças também foram destacadas.<sup>[95]</sup> [117] A resposta generalizada em crianças é diferente daquela relatada em adultos e não deve ser extrapolada.<sup>11</sup>[B]Evidence Até que evidências pediátricas mais relevantes existam, as recomendações pediátricas devem ser rigorosamente respeitadas.<sup>9</sup>[C]Evidence

mais

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

## Em curso

OU

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

..... ■ etapa 4 (persistente)

1a

**corticosteroide inalatório em dose moderada + beta-2 agonista de longa duração ou antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina**

### Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 400-800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50-100 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

**--E--**

## Em curso

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

## Opções secundárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 400-800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50-100 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

**--E--**

» **montelucaste:** crianças <6 anos de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia; crianças ≥6 anos de idade: 5 mg por via oral uma vez por dia

**-ou-**

» **zafirlucaste:** crianças ≥7 anos de idade: 10 mg por via oral duas vezes ao dia

## Opções terciárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) 400-800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50-100 microgramas/dose) 200-400 microgramas/dia

**--E--**

» **teofilina:** 10 mg/kg/dia por via oral inicialmente, aumentar de acordo com a resposta e nível sérico do medicamento, máximo de 16 mg/kg/dia. O nível sérico do medicamento deve estar na faixa de 5-15 microgramas/mL.

» Após a administração de corticosteroides inalatórios em doses moderadas, os principais efeitos adversos observados são locais. No entanto, o monitoramento do crescimento deve ser realizado em todas as crianças.<sup>2[A]Evidence</sup>

» As terapias adjuvantes incluem beta-2 agonista de longa duração (por

## Em curso

exemplo, salmeterol), antagonistas do receptor de leucotrieno (por exemplo, montelucaste, [15\[C\]Evidence](#) zafirlucaste). [6\[A\]Evidence](#) ou teofilina. [10\[B\]Evidence](#)

» Beta-2 agonistas de longa duração são preferíveis em crianças; no entanto, os antagonistas do receptor de leucotrieno podem também ser considerados. [7\[C\]Evidence](#) [15\[C\]Evidence](#) Em decorrência da heterogeneidade de respostas observadas, os médicos devem avaliar as alterações de tratamento, examinando a resposta ao tratamento e, se nenhuma evidência de benefício for observada, cessar e avaliar as opções de tratamento alternativo. A resposta generalizada em crianças é muito diferente daquela relatada em adultos e não deve ser extrapolada. Preocupações adicionais sobre o aumento das taxas de exacerbação com beta-2 agonista de longa duração (BALD) em crianças também foram destacadas. [\[95\]](#) Até que evidências pediátricas mais apropriadas existam, para melhor delinear as indicações para terapia, as recomendações pediátricas devem ser rigorosamente respeitadas. [11\[B\]Evidence](#) [9\[C\]Evidence](#)

**mais beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

#### OU

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

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

## Em curso

## ■ etapa 5 (persistente)

1a

- » As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]
- » Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]
- » Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]
- » A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

**corticosteroide inalatório em dose alta + beta-2 agonista de longa duração ou antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina**

## Opções primárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50 ou 100 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**--E--**

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

## Opções secundárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à



## Em curso

dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50 ou 100 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**--E--**

» **montelucaste:** crianças <6 anos de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia; crianças ≥6 anos de idade: 5 mg por via oral uma vez por dia

**-ou-**

» **zafirlucaste:** crianças ≥7 anos de idade: 10 mg por via oral duas vezes ao dia

## Opções terciárias

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50 ou 100 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**--E--**

» **teofilina:** 10 mg/kg/dia por via oral inicialmente, aumentar de acordo com a resposta e nível sérico do medicamento, máximo de 16 mg/kg/dia  
O nível sérico do medicamento deve estar na faixa de 5-15 microgramas/mL.

## Em curso

- » Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.
- » As terapias adjuvantes incluem beta-2 agonista de longa duração (por exemplo, salmeterol), antagonistas do receptor de leucotrieno (por exemplo, montelucaste,<sup>15</sup>[C]Evidence zafirlucaste) ou teofilina.<sup>10</sup>[B]Evidence Preocupações adicionais sobre o aumento das taxas de exacerbação com beta-2 agonista de longa duração (BALD) em crianças também foram destacadas.<sup>[95]</sup> [117]
- » Beta-2 agonista de longa duração é o medicamento adjuvante preferível, apesar da falta de evidências que apoiem seu uso para todas as idades em crianças mais jovens.<sup>11</sup>[B]Evidence <sup>9</sup>[C]Evidence
- » As alternativas recomendadas para beta-2 agonistas de longa duração são antagonistas do receptor de leucotrieno<sup>6</sup>[A]Evidence <sup>7</sup>[C]Evidence ou teofilina.
- » Existem preocupações com relação aos efeitos adversos sistêmicos dos corticosteroides inalatórios, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e efeitos sobre o crescimento linear, especialmente em doses mais elevadas.<sup>2</sup>[A]Evidence É essencial monitorar o crescimento e a função adrenal.
- » As diretrizes do National Institutes of Health, dos EUA, recomendam doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) em crianças com asma persistente grave.<sup>[2]</sup> 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.

mais

**beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

- » **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos

## Em curso

antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

## OU

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

- » Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.
- » O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.
- » A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.
- » As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]
- » Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]
- » Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]
- » A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.[169]

adjunto **imunomodulador****Opções primárias**

» **omalizumabe:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

- » Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.
- » Em pacientes com 6 anos de idade ou mais, com evidências de sensibilização alérgica e um

## Em curso

## ■ etapa 6 (persistente)

1a

nível sérico elevado de IgE, omalizumabe deve ser considerado.<sup>16[A]Evidence</sup>

» Omalizumabe é um anticorpo monoclonal (anti-IgE) que interfere na ligação de IgE aos receptores de basófilos e eosinófilos.<sup>[208]</sup>

» Dor e hematomas são relatados em 5% a 20% dos pacientes. O risco de anafilaxia é de aproximadamente 0.2%.

» A dose depende do peso do paciente e do nível sérico de IgE pré-tratamento.

**corticosteroide inalatório em dose alta + beta-2 agonista de longa duração ou antagonista do receptor de leucotrieno ou teofilina + corticosteroide oral**

**Opções primárias**

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória:** (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 50 ou 100 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**--E--**

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

**--E--**

» **prednisona:** 0.25 a 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **propionato de fluticasona inalatório:** (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

## Em curso

» **budesonida por via inalatória**: (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória**: (inalador dosimetrado contendo 50 ou 100 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**--E--**

» **montelucaste**: crianças <6 anos de idade: 4 mg por via oral uma vez por dia; crianças ≥6 anos de idade: 5 mg por via oral uma vez por dia

**-ou-**

» **zafirlucaste**: crianças ≥7 anos de idade: 10 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» **prednisolona**: 0.25 a 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia

## Opções terciárias

» **propionato de fluticasona inalatório**: (inalador dosimetrado contendo 50, 125 ou 250 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**-ou-**

» **budesonida por via inalatória**: (inalador de pó seco contendo 90, 180 ou 200 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >800 microgramas/dia

**-ou-**

» **beclometasona por via inalatória**: (inalador dosimetrado contendo 50 ou 100 microgramas/dose) consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; no geral, são necessárias doses >400 microgramas/dia

**--E--**

» **teofilina**: 10 mg/kg/dia por via oral inicialmente, aumentar de acordo com a resposta e nível sérico do medicamento, máximo de 16 mg/kg/dia  
O nível sérico do medicamento deve estar na faixa de 5-15 microgramas/mL

**--E--**

## Em curso

» **prednisolona:** 0.25 a 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.

» A adição de um beta-2 agonista de longa duração pode ter efeito benéfico no manejo da asma persistente. A resposta em crianças é diferente da resposta em adultos. As indicações para recomendações de terapia em pediatria devem ser rigorosamente respeitadas.<sup>11[B]Evidence 9[C]Evidence</sup> Preocupações adicionais sobre o aumento das taxas de exacerbação com beta-2 agonista de longa duração (BALD) em crianças também foram destacadas.<sup>[95] [117]</sup>

» Corticosteroides orais devem ser considerados para crianças com asma grave, que não foram controladas adequadamente com a terapia máxima, conforme delineado nas primeiras 5 etapas das diretrizes de manejo. Existem preocupações sobre os efeitos adversos sistêmicos de corticosteroides orais e inalatórios,<sup>2[A]Evidence</sup> particularmente em doses mais elevadas. Altas taxas de liberação de corticosteroide oral, conhecidas como "burst", têm demonstrado diminuir a deposição mineral óssea e aumentar o risco de osteopenia.<sup>[110]</sup> Eventos adversos agudos comuns relacionados ao uso de corticosteroides orais com duração ≤14 dias incluíram vômitos, mudança de comportamento e perturbação do sono (incidência de 5.4%, 4.7% e 4.3%, respectivamente).<sup>[66]</sup> A revisão sistemática também relatou que outros eventos adversos menos comuns, mas graves, foram infecção (incidência de 0.9%), aumento da pressão arterial (39%), supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (81%) e ganho de peso (28%).

» As diretrizes do National Institutes of Health, dos EUA, recomendam doses elevadas de corticosteroide inalatório (CI) em crianças com asma persistente grave.<sup>[2]</sup> 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

## Em curso

máxima recomendada pelo fabricante é mais baixa que as doses sugeridas nas diretrizes.

» Outros agentes imunossuppressores (agentes poupadores de corticosteroides) foram avaliados em adultos, mas não foi realizado nenhum estudo pediátrico e, portanto, não são recomendados.[189] [190] [191] [192] [193] [194] [195]

**mais beta-2 agonista de curta duração quando necessário + orientação**

#### Opções primárias

» **salbutamol por via inalatória:** (inalador dosimetrado contendo 100 microgramas/dose) 200 microgramas (2 puffs) 5 minutos antes do exercício ou a cada 4-6 horas quando necessário

#### OU

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

» Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.

» O uso crescente de beta-agonistas de curta duração pode indicar o controle inadequado e a necessidade de intensificar o tratamento.

» A orientação é fundamental para o manejo da asma pediátrica e deve incluir treinamento quanto ao uso ideal de medicamentos, revisão técnica de inaladores (incluindo espaçadores em crianças pequenas) e individualização de planos de manejo da asma por escrito.

» As estratégias de educação demonstraram melhorar os desfechos da asma, embora nenhum benefício na qualidade de vida tenha sido observado.[181] [182] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador.[183]

» Os planos de manejo por escrito voltados para o manejo baseado nos sintomas visam a reduzir as taxas de exacerbação.[182] [184] [185]

» Pode ser benéfico que os profissionais de saúde sejam do mesmo grupo étnico dos pacientes.[186]



## Em curso

## adjunto

» A rinite alérgica (RA) pode coexistir com a asma. Recomenda-se o uso de uma abordagem unificada para o tratamento da inflamação das vias aéreas de ambas as condições.<sup>[169]</sup>

## imunomodulador

## Opções primárias

» **omalizumabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em crianças com asma persistente grave (etapas 5 e 6), deve-se considerar o encaminhamento a um especialista.

» Em pacientes com 6 anos de idade ou mais, com evidências de sensibilização alérgica e um nível sérico elevado de IgE, omalizumabe deve ser considerado.<sup>16[A]Evidence</sup>

» Omalizumabe é um anticorpo monoclonal (anti-IgE) que interfere na ligação de IgE aos receptores de basófilos e eosinófilos.<sup>[208]</sup>

» Dor e hematomas são relatados em 5% a 20% dos pacientes. O risco de anafilaxia é de aproximadamente 0.2%.

» A dose depende do peso do paciente e do nível sérico de IgE pré-tratamento.

## Novidades

### Imunoglobulina intravenosa (IGIV)

O papel da IGIV como um agente poupador de corticosteroide não foi consistentemente reproduzido em crianças.[209] [210] Seu papel na asma permanece incerto e restrito. Existem questões de segurança, incluindo o risco de meningite asséptica.[210] Pode ser que exista uma função para a IGIV em um subgrupo de asma grave com deficiência associada a anticorpo específico. Pesquisa adicional é necessária.[211]

### Medicina complementar (MC)

Aproximadamente 50% a 60% dos pais usam a MC no manejo da asma de seus filhos em algum momento. O médico está ciente em apenas metade desses casos.[212] A avaliação do papel da MC no manejo da asma crônica é limitada pela falta de estudos randomizados de alta qualidade. Não há evidências suficientes para apoiar o papel da acupuntura, homeopatia, fitoterapia, vitamina C, suplementação com isoflavonas da soja, terapia manual ou diversas técnicas de respiração na asma crônica.[213] [214] [215] [216] [217] [218] [219] [220] A ioga é uma opção de tratamento atraente para a asma, mas atualmente não há evidências suficientes que deem suporte a seu uso.[221] Outras técnicas, como o treinamento dos músculos inspiratórios, são limitadas a poucos grupos de pesquisa e, conseqüentemente, a significância clínica permanece incerta.[222]

### Antagonistas de citocina

Os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa mostraram reduzir a hiper-responsividade das vias aéreas e melhorar a qualidade de vida de adultos com asma quando administrados durante 10 semanas. Atualmente, existem evidências insuficientes para recomendar seu uso como parte das diretrizes clínicas.[223]

### Tratamento de refluxo gastroesofágico coexistente

O refluxo gastroesofágico pode coexistir com asma, e é frequentemente assintomático. Em ensaios clínicos controlados e não randomizados, o tratamento do refluxo em crianças demonstrou benefícios no escore clínico, mas a importância clínica permanece incerta.[224] [225] No entanto, em um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) envolvendo crianças com asma controlada insuficientemente (e usando corticosteroides inalatórios) sem sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), o lansoprazol, comparado com o placebo, não melhorou os sintomas nem a função pulmonar, mas foi associado a um aumento dos eventos adversos respiratórios.[226] Os estudos randomizados e controlados do tratamento com inibidores da bomba de prótons em adultos com asma controlada de forma insuficiente falharam em mostrar benefícios.[227]

### Intervenções domiciliares com múltiplos componentes e com múltiplos fatores desencadeantes

Diversos estudos avaliaram o papel das visitas domiciliares por pessoal treinado que foca na exposição reduzida a uma gama de fatores desencadeantes da asma (alérgenos e irritantes) por meio de avaliação ambiental, orientação e remediação. Até o momento, os dados são inconclusivos e, portanto, isso não pode ser recomendado para adoção universal, embora alguns autores acreditem na existência de evidências suficientes para algumas intervenções personalizadas.[228] [229]

### Controle do ambiente domiciliar

O controle da temperatura pode influenciar pacientes com asma controlada de forma inadequada.[230] [231]

### Termoplastia brônquica

A termoplastia brônquica foi descrita em adultos com asma grave, nos quais mostrou algum benefício na redução das exacerbações, na qualidade de vida e no pico de fluxo.[232] Existem preocupações

substanciais com o aumento de eventos adversos e hospitalizações. Não existem estudos em crianças e, portanto, isso não pode ser recomendado.

## **Telessaúde e outras tecnologias**

A telessaúde é definida como cuidado "fornecido à distância, facilitado eletronicamente e envolvendo a troca de informações por meio de interação personalizada entre o profissional da saúde usando suas habilidades e julgamento e o paciente fornecendo a informação".[233] Uma revisão sistemática descreveu que isso provavelmente não é útil para asma leve, mas pode ter um papel em crianças e adultos com asma grave.[233] No entanto, o custo dessas intervenções adicionais é mais alto. O treinamento selecionado dos pais aumenta a qualidade de vida parental, mas não possui efeito na redução das exacerbações que precisam de cuidado urgente.[234] Os aplicativos para smartphone são cada vez mais usados para problemas relacionados à saúde. Para asma, embora promissoras, as evidências são insuficientes para recomendar essas tecnologias como ferramentas de rotina.[235]

## **Imunossupressores**

No cuidado terceirizado especializado, imunossupressores como azatioprina, ciclosporina, cloroquina e metotrexato às vezes são usados como terapias adicionais para asma persistente grave em crianças que já recebem corticosteroides orais. A evidência para o uso destes agentes é limitada, e eles não podem ser recomendados fora do cuidado especializado.[189] [190]

## **Farmacogenética**

Enquanto este campo tem sido promissor, com estudos relatando polimorfismos do receptor de beta-2 agonista há mais de uma década, estudos mais rigorosos mostraram a ausência de um efeito farmacogenético na variação dos beta receptores na resposta ao beta-2 agonista de longa duração.[236] Até o momento, não existe uma função para os esquemas de medicamentos que tem a asma como alvo com base na análise genética do paciente.

## **Medicamentos que se esboçam no horizonte**

Os corticosteroides inalatórios (CIs) com uma meia-vida mais longa permitindo o uso uma vez ao dia (por exemplo, furoato de fluticasona) com um novo beta-2 agonista de longa duração, como vilanterol, estão sendo estudados.[237] [238] [239] A Food and Drug Administration dos EUA aprovou essa combinação de CI/beta agonista de longa duração (BALD) apenas para pessoas com 18 anos de idade ou mais, mas em outros países, como a Austrália, ela é aprovada para uso em crianças com asma a partir dos 12 anos de idade. Como o vilanterol é um BALD novo, seu perfil de segurança em longo prazo ainda não foi estabelecido. Os antagonistas do receptor de interleucina (IL)-4 foram testados em pessoas com asma grave, mas os dados indicam que eles não são úteis clinicamente.[240] O sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) nebulizado pode melhorar o controle da asma em adolescentes mais velhos e adultos com asma moderada a grave que já recebem um corticosteroide inalatório (CI) associado a um beta-2 agonista de longa duração.[241] Em adultos, um novo ultra beta-2 agonista de longa duração uma vez ao dia, o indacaterol, foi testado.[242] Ainda é desconhecido se este possui as mesmas preocupações de segurança que outros beta-2 agonistas de longa duração, e este medicamento não foi testado em crianças com asma. Os antagonistas do receptor de neuroquinina também podem melhorar a função pulmonar e reduzir a hiper-responsividade das vias aéreas. Estes ainda não foram testados em crianças.[243] O lebrikizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à IL-13, é outro agente biológico que melhorou a limitação do fluxo aéreo, principalmente em adultos com perióstina sistêmica mais elevada e um fenótipo Th2 alto.[244]

## **Mycobacterium phlei inativado por via inalatória**

Com base na modificação do desalinhamento entre Th1/Th2 presente na asma, o Mycobacterium phlei inativado inalado foi investigado em um ECRC monocêntrico de pequena magnitude (n=22). Os dados são preliminares, mas representam uma nova abordagem potencial em crianças com asma moderada a grave.[245]

## **Macrolídeos**

Em adultos com asma não eosinofílica, os antibióticos macrolídeos podem ser eficazes para melhorar a qualidade de vida relacionada à asma e a inflamação das vias aéreas, mas não melhoram a função pulmonar.[246] [247] [248] Há dados insuficientes em relação a crianças. Uma revisão sistemática descreveu estudos pré e pós em crianças, sendo o tamanho total de amostra de todos os estudos combinados de 69.[249] Foi observado um efeito benéfico do uso adjuvante de macrolídeos apenas em crianças com asma dependente de corticosteroide oral, havendo redução da dose diária de corticosteroides e melhora do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1).[249]

# Recomendações

## Monitoramento

O monitoramento é um componente essencial do manejo da asma. As características do monitoramento são clínicas (sintomas do controle da asma), medidas da função pulmonar e prevenção das exacerbações. Existem dados crescentes mostrando que o bom controle de asma não é sinônimo das exacerbações de asma. Embora aqueles com controle insuficiente de asma sejam mais prováveis de apresentar exacerbações frequentes, um aumento do risco de exacerbações pode não estar relacionado ao controle de asma.[12] [268]

O monitoramento do pico do fluxo expiratório (PFE) na asma crônica pediátrica é primariamente restrito a crianças mais velhas com má percepção dos sintomas. A espirometria é usada a partir dos 5 anos de idade na maioria dos centros, embora as aferições repetidas reproduzíveis possam não ser atingidas até idades avançadas. Quando do início da terapia, o monitoramento deve ser em intervalos de 2 a 6 semanas para garantir o controle adequado da asma. A frequência do acompanhamento varia de a cada 1 mês para a cada 6 meses, dependendo do nível de controle. Se uma redução na terapia for prevista, o acompanhamento a cada 3 meses é recomendado. Não se deve aplicar a redução gradual a menos que a criança permaneça estável por pelo menos 3 meses e, também, não durante os períodos de maior risco (por exemplo, inverno, início do período letivo).[269] [71] Em geral, a redução gradual deve ocorrer na ordem inversa da estratégia de aumento gradual, embora as evidências sejam limitadas.[269] O monitoramento por celular duas vezes ao dia dos sintomas da asma, o uso do medicamento e o pico do fluxo com feedback pontual não é melhor que o padrão de cuidados.[270]

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

Os métodos não invasivos para monitorar a inflamação das vias aéreas, incluindo óxido nítrico exalado, condensado de respiração exalada, eosinófilos de escarro induzido e hiper-responsividade das vias aéreas, mostram pouco benefício ou apenas benefício modesto no controle da asma.[271] [272] embora uma revisão sistemática tenha constatado que o ajuste do tratamento de acordo com os níveis de FeNO possa ser útil em um subgrupo de crianças que apresentam exacerbações frequentes.[271] No entanto, as evidências ainda não são fortes o suficiente para recomendar seu uso em todas as crianças. Um único ECRC sobre o uso de eosinófilos de escarro induzido para monitorar a asma em crianças não mostrou nenhum benefício,[272] mas, em adultos, a estratégia é superior ao padrão de cuidados na redução da frequência de exacerbações.[272] Seu papel no manejo da asma permanece incerto, com uma diferença mínima quanto ao monitoramento clínico ou baseado na espirometria.[271] [272]

## Instruções ao paciente

A orientação é um componente fundamental no manejo da asma pediátrica. A instrução aos pais, e para a criança de idade suficiente, deve incluir componentes específicos de cuidado, como o treinamento para o uso ideal dos medicamentos, revisão da técnica de inalação e planos de manejo da asma individualizados por escrito. As estratégias de automanejo melhoram os desfechos da asma, incluindo a morbidade.[181] A orientação deve focar tanto a criança quanto o cuidador. A incorporação de supervisão baseada na escola, visitas domiciliares de funcionários da saúde da comunidade e os pais tutores mostraram resultar em desfechos melhores da asma;[183] [273] [274] [275] essas intervenções também são custo-efetivas.[276] O fornecimento de informação da adesão aos médicos não melhora a adesão em pais de crianças e adultos com asma.[277] No entanto, a adesão dos pacientes pode melhorar quando recebem mensagens de texto[278] ou quando os médicos demonstram interesse e observam os detalhes da adesão à medicação.[277] Os websites interativos adaptados também melhoram a adesão.[279] Os planos de manejo da asma por escrito objetivando o manejo baseado nos sintomas em vez do PFE, são eficazes na redução das taxas de exacerbação.[184] [185] Pode ser benéfico o fato de os profissionais da saúde serem do mesmo grupo étnico que o paciente.[186] [NHLBI lung diseases information page] Em adolescentes, um sistema online pode melhorar o manejo da asma.[280] O uso de um registro "em risco" na atenção primária da asma demonstrou reduzir internações e aumentar a prescrição de terapias preventivas recomendadas, sem aumento de custos, mas não teve efeito geral na frequência das exacerbações.[281] Pacientes com asma estável devem ser incentivados a praticar exercícios.[168]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>exacerbação da asma</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
As exacerbações induzidas por vírus permanecem uma característica proeminente da asma na infância. A doença controlada de forma insuficiente ou a exposição aos precipitantes conhecidos pode aumentar a probabilidade de exacerbação. O uso de beta-2 agonistas de longa duração como monoterapia na asma crônica pediátrica está associado com uma taxa de exacerbação aumentada. <sup>17</sup> [A]Evidence		
<b>remodelamento das vias aéreas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A inflamação crônica pode levar à alteração estrutural da parede da via aérea (denominada remodelamento das vias aéreas) e obstrução fixa da via aérea. Enquanto não presentes em lactentes sintomáticos, as alterações do remodelamento das vias aéreas pode ocorrer em uma idade precoce. <sup>[265]</sup> O espessamento da membrana basal reticular epitelial foi documentado em crianças em idade pré-escolar com sibilos recorrente e em crianças asmáticas em idade escolar a partir dos 6 anos. <sup>[25] [266]</sup>		
<b>cárie dental</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A asma está associada a aumento do risco de cáries em ambas as dentições primária e permanente. No entanto, o efeito causal permanece não comprovado. <sup>[267]</sup>		
<b>síndrome do lobo médio direito</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A obstrução acentuada do lobo médio leva à atelectasia e consolidação como um resultado do aumento dos linfonodos hilares além de alterações fisiopatológicas da asma. A infecção bacteriana pode ser um fator contribuinte.		
<b>candidíase orofaríngea</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Os efeitos adversos locais de corticosteroides inalatórios incluem candidíase oral, faringite e rouquidão, mas isso geralmente não é a principal preocupação, podendo ser minimizados pela limitação da deposição orofaríngea decorrente da liberação por espaçador. Novos corticosteroides inalatórios, como a mometasona e a ciclesonida, parecem possuir um melhor perfil de efeitos adversos.		
<b>supressão adrenal</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Os efeitos adversos sistêmicos da corticoterapia incluem supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e efeitos no crescimento linear, principalmente em doses maiores. <sup>2</sup> [A]Evidence Novos corticosteroides inalatórios (CIs), como a mometasona e a ciclesonida, parecem ter um perfil de efeito colateral mais favorável, mas só são permitidos atualmente para crianças com idade superior a 12 anos. Evidências mais recentes mostraram que os benefícios da ciclesonida, em comparação com a budesonida e a fluticasona, não puderam ser demonstrados ou refutados. <sup>[115]</sup>		

## Prognóstico

### Efeitos em longo prazo

Os dados longitudinais das coortes de Nova Zelândia e de Melbourne sugerem que o padrão de asma presente na terceira infância (dos 7 aos 9 anos, respectivamente) persiste até a vida adulta, na maioria dos casos. Um padrão semelhante é observado na função pulmonar, com redução da função pulmonar evidente dos 5 aos 12 anos de idade em relação aos pares, mas sem agravamento relativo com o tempo durante a infância.[20] [250] [105] [251] Alguns estudos de coorte mostraram que o risco de doença pulmonar obstrutiva crônica numa fase posterior da vida é maior naqueles pacientes com uma história pregressa de asma persistente na infância.[252] [253] [254]

### Expectativa de vida

A expectativa de vida daqueles com asma bem controlada na infância é equivalente àquela na população geral. A asma controlada de forma insuficiente e exacerbações recentes são fatores de risco para mais exacerbações.[71] A asma continua a ser uma fonte de morbidade e mortalidade significativa.

### Atividade física

Manter os níveis de atividade física normal é um componente importante do controle adequado da asma. A restrição da atividade física como parte do manejo da asma não é recomendada. Exercícios físicos regulares, incluindo natação, melhoram a aptidão cardiorrespiratória e a qualidade de vida.[168] [255] [256] A natação não apresenta efeitos adversos para asma estável, independentemente da gravidade.[256]

### Obesidade

Crianças obesas ou com sobrepeso devem ser encaminhadas a programas de redução de peso para reduzir os sintomas respiratórios.[70]

### Impacto de corticosteroides inalatórios

O uso regular possui efeitos negativos no crescimento linear de curto prazo, principalmente em doses maiores. Um alentecimento transitório do crescimento linear ocorre inicialmente, podendo afetar a altura final atingida na fase adulta.2[A]Evidence



## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### British guideline on the management of asthma

**Publicado por:** British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:** 2016

### Internacional

#### Global strategy for asthma management and prevention (2018 update)

**Publicado por:** Global Initiative for Asthma

**Última publicação em:** 2018

### América do Norte

#### Diagnosis and management of asthma in preschoolers: a Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper

**Publicado por:** Canadian Thoracic Society; Canadian Paediatric Society

**Última publicação em:** 2015

#### Guidelines for the diagnosis and management of asthma

**Publicado por:** National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute

**Última publicação em:** 2007

### Oceania

#### Australian asthma handbook

**Publicado por:** National Asthma Council Australia

**Última publicação em:** 2017

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### British guideline on the management of asthma

**Publicado por:** British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:** 2016

#### Omalizumab for treating 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 children aged 12 years and over

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2008

### Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2007

### Inhaler devices for routine treatment of chronic asthma in older children (aged 5-15 years)

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2002

## Internacional

### Global strategy for asthma management and prevention (2018 update)

**Publicado por:** Global Initiative for Asthma

**Última publicação em:**  
2018

## América do Norte

### Diagnosis and management of asthma in preschoolers: a Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper

**Publicado por:** Canadian Thoracic Society; Canadian Paediatric Society

**Última publicação em:**  
2015

### Guidelines for the diagnosis and management of asthma

**Publicado por:** National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute

**Última publicação em:**  
2007

## Oceania

### Australian asthma handbook

**Publicado por:** National Asthma Council Australia

**Última publicação em:**  
2017

## Recursos online

1. [NIH stepwise approach for managing asthma in children 0-4 years of age](#) (*external link*)
2. [NIH stepwise approach for managing asthma in children 5-11 years of age](#) (*external link*)
3. [NHLBI lung diseases information page](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Melhora da função pulmonar, reatividade brônquica, responsividade das vias aéreas, escore de sintomas e exacerbações: há evidências de baixa qualidade de que, em crianças que já tomam beclometasona por via inalatória duas vezes ao dia, acrescentar maior dose de beclometasona por via inalatória duas vezes ao dia pode não ser mais eficaz do que o placebo na melhora da função pulmonar, escore de sintomas, reatividade brônquica, responsividade das vias aéreas ou taxas de exacerbação em 1 ano em crianças de 6 a 16 anos cuja adesão terapêutica com o medicamento existente seja favorável.

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

2. Efeitos sobre o crescimento linear e supressão adrenal: há evidências de alta qualidade de que corticosteroides inalatórios (CIs) inibem o crescimento em crianças com asma persistente leve a moderada e nas que tomam altas doses de CI.[105] [106] [107] A recuperação do crescimento é sugerida após a interrupção, mas não em todas as crianças.[108] [109] As crianças mais jovens e aquelas com doses mais elevadas de CI estão em risco elevado.[107] A diminuição da deposição mineral óssea é observada em meninos (mas não em meninas), sem aumento do risco de osteopenia.[110] [111] A supressão adrenal foi demonstrada em 800-3200 microgramas de budesonida, e alta dose de fluticasona está frequentemente implicada em casos de crise adrenal.[112] [106] [113] Acredita-se que a ciclesonida (comparada a outros CIs) não tenha nenhum efeito prejudicial sobre a altura ou a função adrenal,[114] mas uma metanálise mostrou o contrário.[115] Desenvolvimento posterior de catarata foi previamente relatado, mas o uso no longo prazo de corticosteroide inalatório em dose baixa a moderada não mostrou ser um fator de risco.[101] **Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

3. Melhora no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), sintomas e exacerbações em crianças e adultos: há evidências de alta qualidade de que dipropionato de beclometasona é superior ao placebo.[130] [131] O uso diário de corticosteroide inalatório (CI) é superior para usar como medicação de resgate no desfecho da asma em crianças.[131] A curva dose-resposta exata em pediatria permanece indeterminada.[132] [133] [134] [135]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

4. Melhora no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1): há evidências de alta qualidade de que a budesonida por via inalatória demonstra um claro benefício em relação ao placebo para asma persistente leve a moderada.[136] [112] [137] Nos pacientes com asma intermitente, budesonida ou beclometasona intermitente também mostrou ser superior ao placebo.[138] Há evidências de baixa qualidade de que o uso diário de corticosteroide inalatório (CI) foi similar ao uso intermitente (associado ao agonista B2) na prevenção de corticosteroides orais de resgate para exacerbações. Contudo, o uso diário de CI foi superior ao uso intermitente para a função pulmonar, inflamação das vias aéreas, controle da asma e alívio, à custa de uma leve supressão do crescimento com o uso diário de CI.[139]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

5. Benefício para asma e efeito poupador do corticosteroide: há evidências de alta qualidade de que a fluticasona é benéfica para asma leve a moderada, incluindo o efeito poupador de corticosteroide oral na asma grave.[97] A fluticasona mostra um efeito equivalente ou ligeiramente superior à budesonida ou clorofluorcarbono-beclometasona em meia dose.[111]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

6. Redução na taxa de exacerbação da asma: há evidências de alta qualidade de que os antagonistas do receptor de leucotrieno (ARLTs) regulares reduzem a taxa de exacerbação e a exigência de corticosteroide inalatório (CI).[140] Benefícios nos sintomas, uso de beta-agonistas de curta duração beta (BACD) e corticosteroide oral (CEO), e na função pulmonar, foram documentados.[141] [142] [143] A adição de ARLTs aos CIs diários em adolescentes e adultos com asma persistente, com controle abaixo do ideal, reduziu as exacerbações de asma moderadas e graves e melhorou o controle da função pulmonar e da asma em comparação com a mesma dose de CIs.[126] A curta evolução de ARLTs ao primeiro sinal de infecção é benéfica em comparação com CI.[144] [145] [146] [147] Os maiores benefícios não foram observados em subgrupos de asma moderada a persistente. Enquanto ARLTs são uma alternativa ao CI como monoterapia, CI tem melhores efeitos sobre os parâmetros da função pulmonar, e melhor custo-benefício.[148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156] Além disso, o CI é superior ao ARLT, particularmente na presença de obstrução moderada das vias aéreas.[156] [157]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

7. Aumento da função pulmonar média de manhã e diminuição do uso diário de beta-2 agonistas: há evidências de baixa qualidade de que montelucaste oral (antagonista do receptor de leucotrieno) adicionado ao tratamento habitual pode ser mais eficaz que o placebo adicionado ao tratamento habitual no aumento da função pulmonar média de manhã (medido pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1]) e na diminuição do uso diário beta-2 agonistas, mas não na redução do número de dias sem uso de beta-2 agonistas, na proporção de crianças com o agravamento da asma, na proporção de crianças que têm, pelo menos, uma crise de asma, ou no número de despertares noturnos com crise de asma. Evidências mais recentes sugerem que o montelucaste provavelmente não seja benéfico como um tratamento profilático em crianças em idade escolar.[158] A adição do antagonista do receptor de leucotrieno ao corticosteroide inalatório (CI) não reduziu resgates de corticosteroides orais, internações ou VEF1.[125] Sugere-se que a adição do antagonista do receptor de leucotrieno seja usada como um período de tentativa terapêutica e não usada como uma terapia prolongada sem reavaliação de seu impacto no controle da asma e/ou nas exacerbações.[125] As evidências em adultos e adolescentes com sintomas persistentes sugerem que, naqueles que já tomam CI, a adição de beta-2 agonista de longa duração (BALD) é superior ao montelucaste, mas não existem evidências suficientes em crianças.[120]

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

8. Benefício na asma leve a moderada persistente e efeito poupador de corticosteroide oral: há evidências de alta qualidade de que a mometasona tem um efeito dose-dependente de até 400 microgramas/dia para asma persistente leve a moderada.[159] [160] Doses de 800-1600 microgramas/dia têm um efeito poupador de corticosteroide oral.[161] [162] Uma vez por dia parece ser tão eficaz quanto a dosagem de duas vezes ao dia, para a mesma dose diária total.[163]  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

9. Melhora da taxa de pico do fluxo expiratório (PFE) de manhã, da responsividade das vias aéreas e da reatividade brônquica: há evidências de baixa qualidade de que a adição de salmeterol por via inalatória (um beta-2 agonista de longa duração) à beclometasona por via inalatória pode ser mais eficaz que a beclometasona por via inalatória isoladamente no aumento das taxas de PFE matinais em 3 meses, mas não na melhora da função pulmonar, nas taxas de exacerbação ou nos escores de sintomas, em 1 ano, em crianças de 6 a 16 anos. A adição de salmeterol por via inalatória aos corticosteroides inalatórios pode ser mais eficaz que a adição de placebo no aumento das taxas de PFE matinais e de dias livres de sintomas em 3 meses. A adição de formoterol aos corticosteroides inalatórios pode ser mais eficaz que o placebo na melhora da função pulmonar em 12 semanas, no uso de medicação de resgate, ou na qualidade de vida. Estudos mais recentes têm mostrado melhores taxas de PFE matinais e melhor controle dos sintomas em 8 semanas ou 12 semanas de salmeterol/fluticasona em comparação com o dobro da dose de fluticasona em crianças em idade escolar inadequadamente controladas com fluticasona isoladamente.[164] [165] Em adultos, a adição de beta-2 agonista de longa duração (BALD) é superior à adição de antagonista do receptor de leucotrieno (ARLT) na redução de exacerbações tratadas com corticosteroides administrados por via oral.[120] Há dados comparativos insuficientes em crianças.[120] No entanto, existem preocupações quanto à segurança, que não são eliminadas, mas são melhoradas pelo uso simultâneo de corticosteroide inalatório (CI).[166] O impacto nos efeitos adversos graves de BALD normal em crianças foi maior que o impacto em adultos, mas não houve nenhuma diferença estatística entre crianças que recebem formoterol normal e aquelas que não receberam.[167]  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

10. Aumento da função pulmonar, redução de crises noturnas e doses de uso de broncodilatador: há evidências de qualidade moderada de que a teofilina oral, adicionada ao tratamento habitual, parece ser mais eficaz que o placebo comparada com o tratamento habitual no aumento da taxa de pico do fluxo expiratório de manhã e na redução do número de crises noturnas agudas e da dose de broncodilatador usada em crianças com idade entre 6 e 15 anos que despertam à noite pelo menos 2 vezes por semana.  
**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.

11. há evidências de qualidade moderada de que beta-2 agonistas de longa duração (BALD) inalatórios adicionados ao tratamento habitual em comparação com placebo adicionado ao tratamento habitual é mais eficaz na melhora da função pulmonar (medida pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1], e pela taxa de pico do fluxo expiratório) e na redução do uso de salbutamol, mas

não na redução do uso de salbutamol de resgate, supressões por causa de exacerbações, ou número de noites sem despertar. A evidência da superioridade dos BALD é forte em adultos, mas os dados em crianças são inconclusivos.[120]

**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.

12. Controle dos sintomas: há evidências de alta qualidade de que a teofilina melhora o controle dos sintomas e o uso de beta-agonistas de curta duração, em comparação com o placebo, e parece ter uma eficácia semelhante à do cromoglicato sódico. Ela é inferior aos corticosteroides inalatórios (CIs).[196] A teofilina adicionada ao CI é benéfica, com uma melhora da função pulmonar equivalente à duplicação da dose de CI em adultos.[197] [198]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

13. Aumento da função pulmonar, redução dos dias livres da medicação de resgate, maior satisfação de pais e médicos com o tratamento e redução do escore de sintomas noturnos em crianças com idades entre 6 e 12 anos: há evidências de baixa qualidade de que a fluticasona por via inalatória comparada ao montelucaste oral pode ser mais eficaz no aumento da função pulmonar (medida pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1] e pela taxa de pico de fluxo expiratório de manhã e à noite), dias livres de medicação de resgate, proporção de pais e médicos "muito satisfeitos" com o tratamento e a redução do escore de sintomas noturnos em crianças entre 6 e 12 anos com asma crônica por, ao menos, 6 meses. Não se sabe se uma dose alta ou baixa de budesonida é mais eficaz que montelucaste oral na melhora do escore clínico e da função pulmonar em 6 meses, em crianças recém-diagnosticadas com asma leve, com idades entre 6 e 18 anos.

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

14. Redução do uso de broncodilatadores e corticosteroides orais: há evidências de baixa qualidade de que adicionar corticosteroides inalatórios ao tratamento habitual pode ser mais eficaz do que a teofilina oral adicionada ao tratamento habitual para reduzir o uso de broncodilatadores, mas não para melhorar o escore médio de sintomas de asma em crianças.

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

15. Redução nos dias de exacerbação da asma: há evidências de baixa qualidade de que, em crianças de 6 a 14 anos com asma persistente que estavam tomando budesonida por via inalatória por pelo menos 6 semanas, adicionar montelucaste por via oral (um antagonista do receptor de leucotrieno) à budesonida por via inalatória pode ser mais eficaz que o placebo em relação à budesonida por via inalatória, na redução modesta de dias de exacerbação da asma em 4 semanas, mas não na melhora de avaliações globais ou na redução de crises de asma que requerem intervenção médica ou tratamento com corticosteroides orais.



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

16. Taxas de exacerbação: há evidências de alta qualidade na população pediátrica (que envolve crianças em idade escolar e adolescentes) de que o omalizumabe reduz as exacerbações da asma persistente moderada a grave inadequadamente controlada com corticosteroides inalatórios.[204] As evidências de melhora do controle dos sintomas e da qualidade de vida foram boas em adolescentes (com >12 anos) e adultos,[205] mas limitadas em crianças menores.[204] O custo-efetividade permanece controverso.[206] [204] Níveis de imunoglobulina E (IgE) específicos ao alérgeno pré-tratamento não preveem a resposta do tratamento subsequente.[207] Mais estudos são necessários para esclarecer quais pacientes são susceptíveis a se beneficiar.

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

17. Aumento de exacerbações da asma grave e asma com risco de vida, e taquifilaxia para beta-agonistas de curta duração: há evidências de alta qualidade de que, em crianças, a monoterapia com beta-agonistas de longa duração (BALD) é inferior à com corticosteroides inalatórios (CIs) na asma leve a moderada. As exacerbações aumentadas com o uso de BALD na pediatria é bem documentada.[257] [133] [258] [259] [260] [261] O aumento do risco de exacerbações graves e com risco de vida e de mortes relacionadas à asma tem sido relatado, mas não confirmado em revisões sistemáticas,[262] estando particularmente em risco pacientes negros e pacientes nunca antes tratados com corticosteroides.[263] [264] A dose de CI acima da qual iniciar BALD em crianças ainda permanece indeterminada.[133] [258] A terapia regular com BALD pode precipitar taquifilaxia e insensibilidade a beta-agonistas de curta duração subsequentes.

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

## Artigos principais

- National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. July 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Food allergy in under 19s: assessment and diagnosis. February 2011. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

## Referências

1. National Asthma Council, Australia. Australian asthma handbook version 1.3. December 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. July 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733-43. [Erratum in: *Lancet*. 2007;370:1128.]
4. Downs SH, Marks GB, Sporik R, et al. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child*. 2001;84:20-23. [Texto completo](#)
5. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, et al. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax*. 2007;62:85-90.
6. Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38:83-87.
7. Toelle BG, Xuan W, Peat JK, et al. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J*. 2004;23:66-70. [Texto completo](#)
8. Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:206-211.
9. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*. 2008;63:47-57.
10. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. National surveillance for asthma - United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ*. 2007;56:1-54. [Texto completo](#)

11. Brim SN, Rudd RA, Funk RH, et al. Asthma prevalence among US children in underrepresented minority populations: American Indian/Alaska Native, Chinese, Filipino, and Asian Indian. *Pediatrics*. 2008;122:e217-e222.
12. Wu AC, Tantisira K, Li L, et al; Childhood Asthma Management Program Research Group. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children. *Chest*. 2011;140:100-107. [Texto completo](#)
13. 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](#)
14. 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](#)
15. Nair P. Early interventions with inhaled corticosteroids in asthma: benefits and risks. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:12-15.
16. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J*. 1999;13:2-4. [Texto completo](#)
17. Kneyber MC, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr*. 2000;89:654-660.
18. Jariti T, Gern GE. Rhinovirus-associated wheeze during infancy and asthma development. *Curr Respir Med Rev*. 2011;7:160-166.
19. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al; The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-138. [Texto completo](#)
20. 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](#)
21. Feng H, Xun P, Pike K, et al. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 May;139(5):1508-1517.
22. van de Loo KF, van Gelder MM, Roukema J, et al. Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):133-46. [Texto completo](#)
23. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res*. 2017 Nov;159:519-530.
24. McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunol Rev*. 2017 Jul;278(1):277-295.
25. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:78-82. [Texto completo](#)

26. National Institute for Health and Care Excellence. Food allergy in under 19s: assessment and diagnosis. February 2011. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
27. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1190-1195.
28. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368:763-770. [Erratum in: *Lancet*. 2006;368:1154.]
29. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:14-20.
30. Peat JK, Tovey E, Gray EJ, et al. Asthma severity and morbidity in a population sample of Sydney schoolchildren: part II importance of house dust mite allergens. *Aust N Z J Med*. 1994;24:270-276.
31. von Mutius E, Nicolai T. Familial aggregation of asthma in a South Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1266-1272.
32. Renzetti G, Silvestre G, D'Amaro C, et al. Less air pollution leads to rapid reduction of airway inflammation and improved airway function in asthmatic children. *Pediatrics*. 2009;123:1051-1058.
33. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:77-105.
34. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). *Allergy*. 2013;68:425-439.
35. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:307-313.
36. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:49-55.
37. Marks G, Toelle B, Ng K, et al. Eight year outcomes of HDM avoidance and diet fatty acid interventions in a high risk birth cohort: the childhood asthma prevention study. *European Respiratory Society Annual Congress, Berlin, 2008*: 2083.
38. Marks GB, Mahrshahi S, Kemp AS, et al. Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:53-61.
39. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007;335:815. [Texto completo](#)
40. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, et al. Postnatal fish oil supplementation in high-risk infants to prevent allergy: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;130:674-682.
41. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6471. [Texto completo](#)

42. Elazab N, Mendy A, Gasana J, et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013;132:e666-e676. [Texto completo](#)
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. Oct 2014. <http://www.sign.ac.uk> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
44. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:724-733.
45. Yepes-Núñez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D. *World Allergy Organ J*. 2016 May 17;9:17. [Texto completo](#)
46. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121:183-191. [Texto completo](#)
47. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, et al. Allergy prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:625-631. [Texto completo](#)
48. Maas T, Kaper J, Sheikh A, et al. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD006480.
49. Gehring U, De Jongste JC, Kerkhof M, et al. The 8-year follow-up of the PIAMA intervention study assessing the effect of mite-impermeable mattress covers. *Allergy*. 2012;67:248-256.
50. Schindler T, Sinn JK, Osborn DA. Polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy for the prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 28;10:CD010112. [Texto completo](#)
51. Klemens CM, Berman DR, Mozurkewich EL. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review. *BJOG*. 2011;118:916-924.
52. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;127:246-253.
53. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006;368:754-762.
54. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1985-1997. [Texto completo](#)
55. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-1406. [Texto completo](#)

56. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282-1287.
57. Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Mar;1(2):152-6. [Texto completo](#)
58. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child*. 2000;82:327-332. [Texto completo](#)
59. Kessler KR. Relationship between the use of asthma action plans and asthma exacerbations in children with asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy Educators*. 2011;2:11-21.
60. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
61. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018 global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
62. 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](#)
63. Zimmerman B, Silverman FS, Tarlo SM, et al. Induced sputum: comparison of postinfectious cough with allergic asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:495-499.
64. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1286-1291.
65. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2008;189:306-310.
66. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*. 2016;101:365-370.
67. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(suppl 1):260S-283S. [Texto completo](#)
68. Prasad A, Langford B, Stradling JR, et al. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med*. 2006;100:167-173.
69. 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](#)
70. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)



71. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
72. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012 Mar-Apr;19(2):127-64. Erratum in: *Can Respir J*. 2013 May-Jun;20(3):185. [Texto completo](#)
73. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (NICE guideline NG80). November 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
74. Scott M, Raza A, Karmaus W, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax*. 2010;65:258-262. [Texto completo](#)
75. Jackson DJ, Virnig CM, Gangnon RE, et al. Fractional exhaled nitric oxide measurements are most closely associated with allergic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:949-953. [Texto completo](#)
76. 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](#)
77. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012;67:199-208.
78. Gomersal T, Harnan S, Essat M, et al. A systematic review of fractional exhaled nitric oxide in the routine management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:316-328.
79. Nuijsink MH. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;30:457-466.
80. Galant SP, Komarow HD, Shin HW, et al. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jun;118(6):664-671.
81. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD003135.
82. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:253-260. [Texto completo](#)
83. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-338. [Texto completo](#)
84. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children. *Arch Dis Child*. 2016 Sep;101(9):e2.
85. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, et al. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J*. 1999;14:659-668. [Texto completo](#)



86. Baumer JH. SIGN guideline on bronchiolitis in infants. Arch Dis Child Educ.Pract.Ed. 2007;92:ep149-ep151.
87. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014 Nov;134(5):e1474-502. doi: 10.1542/peds.2014-2742. [Erratum in: Pediatrics. 2015 Oct;136(4):782.] [Texto completo](#)
88. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. Acta Paediatr. 2010;99:56-60.
89. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J. 2008;32:1096-1110. [Texto completo](#)
90. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008;153:S4-S14. [Texto completo](#)
91. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. Pediatr Pulmonol. 2008;43:519-531.
92. Marchant JM, Masters IB, Champion A, et al. Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. Thorax. 2012;67:689-693.
93. Saito J, Harris WT, Gelfond J, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. Pediatr Pulmonol. 2006;41:709-719.
94. Strunk RC, Sternberg AL, Szefer SJ, et al. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. J Pediatr. 2009;154:682-687.e7. [Texto completo](#)
95. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med. 2010;362:975-985. [Texto completo](#)
96. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:452-457.
97. Adams NP, Bestall JC, Jones P, et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD003534. [Texto completo](#)
98. Abdullah AK, Khan S. Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma. J Asthma. 2007;44:1-12.
99. Rohatagi S, Luo Y, Shen L, et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide. Am J Ther. 2005;12:201-209.
100. Shapiro GG, Tattoni DS, Kelley VC, et al. Growth, pulmonary, and endocrine function in chronic asthma patients on daily and alternate-day adrenocorticosteroid therapy. J Allergy Clin Immunol. 1976;57:430-439.

101. Raissy HH, Sternberg AL, Williams P, et al. Risk of cataracts in the Childhood Asthma Management Program Cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:389-392.e4. [Texto completo](#)
102. Bhagat RG, Chai H. Development of posterior subcapsular cataracts in asthmatic children. *Pediatrics*. 1984;73:626-630.
103. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004109. [Texto completo](#)
104. Cazeiro C, Silva C, Mayer S, et al. Inhaled corticosteroids and respiratory infections in children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3). [Texto completo](#)
105. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1054-1063. [Texto completo](#)
106. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme FM. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;(3):CD001282. [Texto completo](#)
107. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, et al; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:956-963.e7. [Texto completo](#)
108. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1064-1069. [Texto completo](#)
109. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al; CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367:904-912. [Texto completo](#)
110. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, et al. CAMP Research Group. The effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*. 2008;122:e53-e61. [Texto completo](#)
111. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, et al. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002310. [Texto completo](#)
112. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003271. [Texto completo](#)
113. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002 Dec;87(6):457-61. [Texto completo](#)
114. Skoner DP, Maspero J, Banerji D, et al. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e1-14.
115. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, et al. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD010352. [Texto completo](#)

116. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:372-380. [Texto completo](#)
117. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD007949.
118. Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: A meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2010;64:619-627.
119. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD004106. [Texto completo](#)
120. 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](#)
121. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:96-104.
122. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:756-767. [Texto completo](#)
123. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, et al. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:383-389.
124. Fogel RB, Rosario N, Aristizabal G, et al. Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;6:511-517.
125. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD009585. [Texto completo](#)
126. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 16;3:CD010347. [Texto completo](#)
127. Robinson PD, Van Asperen P. Asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:191-226.
128. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev.* 2013;22:44-52. [Texto completo](#)
129. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, et al. Age and risks of FDA-approved long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics.* 2011;128:e1147-1154. [Texto completo](#)

130. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD002738. [Texto completo](#)
131. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:650-657.
132. Adams N, Bestall J, Jones P. Beclomethasone at different doses for long-term asthma. Cochrane Database Syst Rev. 1999;(4):CD002879. [Texto completo](#)
133. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, et al; The Dutch Asthma Study Group. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:213-219. [Texto completo](#)
134. Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, et al. Fluticasone versus 'extrafine' HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD005309. [Texto completo](#)
135. van Aalderen WM, Price D, De Baets FM, et al. Beclometasone dipropionate extrafine aerosol versus fluticasone propionate in children with asthma. Respir Med. 2007;101:1585-1593.
136. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 1999;(4):CD003274. [Texto completo](#)
137. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. J Pediatr. 1998;132:976-982.
138. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med. 2011;365:1990-2001. [Texto completo](#)
139. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD009611. [Texto completo](#)
140. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:315-322. [Texto completo](#)
141. Becker A, Swern A, Tozzi CA, et al. Montelukast in asthmatic patients 6 years-14 years old with an FEV1 > 75%. Curr Med Res Opin. 2004;20:1651-1659.
142. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics. 2001;108:e48. [Texto completo](#)

143. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al; Pediatric Montelukast Study Group. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. JAMA. 1998;279:1181-1186. [Texto completo](#)
144. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:323-329. [Texto completo](#)
145. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(1):CD001107. [Texto completo](#)
146. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:1433-1438.
147. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. Pediatrics. 2007;120:e702-e712.
148. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. Pediatrics. 2005;116:360-369. [Erratum in: Pediatrics. 2005;116:1058.]
149. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. J Pediatr. 2005;147:213-220.
150. Stempel DA, Kruzikas DT, Manjunath R. Comparative efficacy and cost of asthma care in children with asthma treated with fluticasone propionate and montelukast. J Pediatr. 2007;150:162-167.
151. Sorkness CA, Lemanske RF Jr., Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:64-72. [Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2007;120:285.]
152. Zeiger RS, Szefer SJ, Phillips BR, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:45-52.
153. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:397-401.
154. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:233-242.
155. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child. 2010;95:365-370.
156. Price D, Musgrave S, Wilson E, et al. A pragmatic single-blind randomised controlled trial and economic evaluation of the use of leukotriene receptor antagonists in primary care at steps 2 and 3 of the national asthma guidelines (ELEVATE study). Health Technol Assess. 2011;15:1-132. [Texto completo](#)

157. Yang D, Luo H, Wang J, et al. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in adolescents and adults with mild to moderate asthma: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2013;7:74-90.
158. Weiss KB, Gern JE, Johnston NW, et al. The back to school asthma study: The effect of montelukast on asthma burden when initiated prophylactically at the start of the school year. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:174-181.
159. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T, et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:397-404.
160. Bernstein DI, Berkowitz RB, Chervinsky P, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. *Respir Med*. 1999;93:603-612.
161. Karpel JP, Nayak A, Lumry W, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone usage and improves lung function in severe persistent asthma. *Respir Med*. 2007;101:628-637.
162. Fish JE, Karpel JP, Craig TJ, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:852-860.
163. Hart K, Weatherall M, Shirtcliffe P, et al. Frequency of dosing and comparative doses of mometasone furoate: a meta-analysis. *Respirology*. 2009;14:1166-1172.
164. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, et al; VIAPAED Study Group. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1132-1142.
165. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20:763-771.
166. Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, et al. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(10):CD010005. [Texto completo](#)
167. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD006924.
168. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, et al. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD001116. [Texto completo](#)
169. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958. [Texto completo](#)
170. Razi C, Bakirtas A, Harmanci K, et al. Effect of montelukast on symptoms and exhaled nitric oxide levels in 7- to 14-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:767-774.



171. Chen ST, Lu KH, Sun HL, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:49-54.
172. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67:887-901.
173. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003570. [Texto completo](#)
174. Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*. 2006;61:737-742. [Erratum in: *Allergy*. 2006;61:1153.]
175. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD001187. [Texto completo](#)
176. Blackhall K, Appleton S, Cates CJ. Ionisers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD002986. [Texto completo](#)
177. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002989. [Texto completo](#)
178. Campbell F, Jones K. Feather vs. non-feather bedding for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002154. [Texto completo](#)
179. Beamon S, Falkenbach A, Fainburg G, et al. Speleotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001741. [Texto completo](#)
180. Singh M, Jaiswal N. Dehumidifiers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD003563. [Texto completo](#)
181. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, et al. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000326. [Texto completo](#)
182. Cano-Garcinuno A, Diaz-Vazquez C, Carvajal-Uruena I, et al. Group education on asthma for children and caregivers: a randomized, controlled trial addressing effects on morbidity and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:216-226.
183. Agency for Healthcare Research and Quality. Closing the quality gap: a critical analysis of quality improvement strategies. Volume 5 - asthma care. January 2007. <http://www.ahrq.gov> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
184. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:157-163. [Texto completo](#)
185. Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:606-612. [Texto completo](#)



186. McCallum GB, Morris PS, Brown N, Chang AB. Culture-specific programs for children and adults from minority groups who have asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 22;8:CD006580. [Texto completo](#)
187. Jarhti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? *Eur J Pediatr.* 2008;167:731-736.
188. Eid NS, Noonan MJ, Chipps B, et al. Once- vs twice-daily budesonide/formoterol in 6- to 15-year-old patients with stable asthma. *Pediatrics.* 2010;126:e565-e575.
189. Dean T, Dewey A, Bara A, et al. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003270. [Texto completo](#)
190. Dewey A, Dean T, Bara A, et al. Chloroquine as a steroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003275. [Texto completo](#)
191. Dewey A, Dean T, Bara A, et al. Colchicine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003273. [Texto completo](#)
192. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM, et al. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002993. [Texto completo](#)
193. Dewey A, Bara A, Dean T, et al. Dapsone as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003268. [Texto completo](#)
194. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998;(3):CD000391. [Texto completo](#)
195. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002985. [Texto completo](#)
196. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, et al. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002885. [Texto completo](#)
197. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med.* 1997;337:1412-1419. [Texto completo](#)
198. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, et al. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax.* 2000;55:837-841. [Texto completo](#)
199. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003558. [Texto completo](#)
200. van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, et al. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD002173. [Texto completo](#)

201. Stevens MT, Edwards AM, Howell JB. Sodium cromoglicate: an ineffective drug or meta-analysis misused? *Pharm Stat.* 2007;6:123-137.
202. Edwards AM, Stevens MT. The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade) in the treatment of asthma. *Eur Respir J.* 1993;6:35-41.
203. Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004108. [Texto completo](#)
204. 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](#)
205. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559. [Texto completo](#)
206. Bush A, Pavord ID. Omalizumab: NICE to USE you, to LOSE you NICE. *Thorax.* 2013;68:7-8.
207. Wahn U, Martin C, Freeman P, et al. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy.* 2009;64:1780-1787.
208. Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1285-1293.
209. Niggemann B, Leupold W, Schuster A, et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:205-210.
210. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol.* 1999;91:126-133.
211. Schwartz HJ, Hostoffer RW, McFadden ER Jr., et al. The response to intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27:53-58.
212. Shenfield G, Lim E, Allen H. Survey of the use of complementary medicines and therapies in children with asthma. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:252-257.
213. McCarney RW, Brinkhaus B, Lasserson TJ, et al. Acupuncture for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD000008. [Texto completo](#)
214. McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000353. [Texto completo](#)
215. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001002. [Texto completo](#)
216. Dennis J. Alexander technique for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD000995. [Texto completo](#)

217. Arnold E, Clark CE, Lasserson TJ, et al. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD005989. [Texto completo](#)
218. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD010391. [Texto completo](#)
219. Smith LJ, Kalhan R, Wise RA, et al; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Effect of a soy isoflavone supplement on lung function and clinical outcomes in patients with poorly controlled asthma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:2033-2043.
220. Macêdo TM, Freitas DA, Chaves GS, et al. Breathing exercises for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 12;4:CD011017. [Texto completo](#)
221. Yang ZY, Zhong HB, Mao C, et al. Yoga for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4):CD010346. [Texto completo](#)
222. Silva IS, Fregonezi GA, Dias FA, et al. Inspiratory muscle training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD003792. [Texto completo](#)
223. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:697-708. [Texto completo](#)
224. Andze GO, Luks FI, Bensoussan AL, et al. Role of surgical treatment of gastro-esophageal reflux in children with severe asthma [in French]. *Pediatric.* 1991;46:451-454.
225. Tucci F, Resti M, Fontana R, et al. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17:265-270.
226. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al; Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:373-380. [Texto completo](#)
227. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487-1499. [Texto completo](#)
228. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Preventive Med.* 2011;41(suppl1):S5-S32.
229. Krieger J, Jacobs DE, Ashley PJ, et al. Housing interventions and control of asthma-related indoor biologic agents: a review of the evidence. *J Public Health Manag Pract.* 2010;16(suppl 5):S11-S20.
230. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, et al; 4A Study Group. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2012;67:215-221. [Texto completo](#)

231. Free S, Howden-Chapman P, Pierse N, et al; Housing, Heating and Health Study Research Team. More effective home heating reduces school absences for children with asthma. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64:379-386. [Texto completo](#)
232. Wu Q, Xing Y, Zhou X, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *J Int Med Res*. 2011;39:10-22.
233. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD007717.
234. Garbutt JM, Banister C, Highstein G, et al. Telephone coaching for parents of children with asthma: impact and lessons learned. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:625-630.
235. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, et al. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD010013. [Texto completo](#)
236. Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, et al. Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:676-687.
237. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Relvar Ellipta: fluticasone furoate/vilanterol. September 2013. <http://www.ema.europa.eu> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
238. Bateman ED, Bleecker ER, Lotvall J, et al. Dose effect of once-daily fluticasone furoate in persistent asthma: a randomized trial. *Respir Med*. 2012;106:642-650.
239. Busse WW, Bleecker ER, Bateman ED, et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2012;67:35-41.
240. Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4/alpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Critical Care Med*. 2010;181:788-796.
241. Wenzel SE, Robinson CB, Leonard JM, et al. Nebulized dehydroepiandrosterone-3-sulfate improves asthma control in the moderate-to-severe asthma results of a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:461-471.
242. Sugihara N, Kanada S, Haida M, et al. 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol. *Respir Med*. 2010;104:1629-1637.
243. Ramalho R, Soares R, Couto N, et al. Tachykinin receptors antagonism for asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2011;11:41. [Texto completo](#)
244. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088-1098. [Texto completo](#)
245. Ming M, Li C, Luo Z, et al. Effect of inhaled inactivated Mycobacterium phlei in children with moderate asthma. *Immunotherapy*. 2013;5:191-197.

246. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:148-155. [Texto completo](#)
247. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68:322-329. [Texto completo](#)
248. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, et al. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD002997. [Texto completo](#)
249. Mikailov A, Kane I, Aronoff SC, et al. Utility of adjunctive macrolide therapy in treatment of children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2013;6:23-29. [Texto completo](#)
250. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:189-194.
251. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-1258. [Texto completo](#)
252. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med*. 2016;374:1842-1852.
253. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2014;69:805-810.
254. Tagiyeva N, Devereux G, Fielding S, et al. Outcomes of childhood asthma and wheezy bronchitis. A 50-year cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:23-30. [Texto completo](#)
255. Crosbie A. The effect of physical training in children with asthma on pulmonary function, aerobic capacity and health-related quality of life: a systematic review of randomized control trials. *Pediatr Exerc Sci*. 2012;24:472-489.
256. Beggs S, Foong YC, Le HC, et al. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD009607. [Texto completo](#)
257. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, et al. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001385. [Texto completo](#)
258. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD005535. [Texto completo](#)
259. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD005307. [Texto completo](#)

260. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, et al; The Dutch Paediatric Asthma Study Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:688-695. [Texto completo](#)
261. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:391-398.
262. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD006922. [Texto completo](#)
263. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144:904-912.
264. US Food and Drug Administration (FDA). Division director memorandum: overview of the FDA background materials prepared for the meeting to discuss the implications of the available data related to the safety of long-acting beta-agonist bronchodilators. June 2005. <http://www.fda.gov> (last accessed 18 August 2016). [Texto completo](#)
265. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:722-727. [Texto completo](#)
266. Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:858-864. [Texto completo](#)
267. Alavaikko S, Jaakkola MS, Tjaderhane L, et al. Asthma and caries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2011;174:631-641. [Texto completo](#)
268. Horner CC, Mauger D, Strunk RC, et al; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Most nocturnal asthma symptoms occur outside of exacerbations and associate with morbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:977-982.e2. [Texto completo](#)
269. Gionfriddo MR, Hagan JB, Rank MA. Why and how to step down chronic asthma drugs. *BMJ*. 2017 Oct 16;359:j4438.
270. Ryan D, Price D, Musgrave SD, et al. Clinical and cost effectiveness of mobile phone supported self monitoring of asthma: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e1756. [Texto completo](#)
271. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 9;11:CD011439. [Texto completo](#)
272. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 24;8:CD005603. [Texto completo](#)



273. Krieger J, Takaro TK, Song L, et al. A randomized controlled trial of asthma self-management support comparing clinic-based nurses and in-home community health workers: the Seattle-King County Healthy Homes II Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:141-149. [Texto completo](#)
274. Flores G, Bridon C, Torres S, et al. Improving asthma outcomes in minority children: a randomized, controlled trial of parent mentors. *Pediatrics*. 2009;124:1522-1532.
275. Gerald LB, McClure LA, Mangan JM, et al. Increasing adherence to inhaled steroid therapy among schoolchildren: randomized, controlled trial of school-based supervised asthma therapy. *Pediatrics*. 2009;123:466-474. [Texto completo](#)
276. Campbell JD, Brooks M, Hosokawa P, et al. Community health worker home visits for Medicaid-enrolled children with asthma: effects on asthma outcomes and costs. *Am J Public Health*. 2015;105:2366-2372.
277. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:225-231.
278. Petrie KJ, Perry K, Broadbent E, et al. A text message programme designed to modify patients' illness and treatment beliefs improves self-reported adherence to asthma preventer medication. *Br J Health Psychol*. 2012;17:74-84.
279. Christakis DA, Garrison MM, Lozano P, et al. Improving parental adherence with asthma treatment guidelines: a randomized controlled trial of an interactive website. *Acad Pediatr*. 2012;12:302-311.
280. Joseph CL, Ownby DR, Havstad SL, et al; Research team members. Evaluation of a web-based asthma management intervention program for urban teenagers: reaching the hard to reach. *J Adolesc Health*. 2013;52:419-426.
281. Smith JR, Noble MJ, Musgrave S, et al. The at-risk registers in severe asthma (ARRISA) study: a cluster-randomised controlled trial examining effectiveness and costs in primary care. *Thorax*. 2012;67:1052-1060.
282. National Health and Medical Research Council. The health effects of passive smoking; a scientific information paper. Commonwealth Department of Health and Family Services, Canberra, 1997.
283. Shapiro GG, Kemp JP, DeJong R, et al. Effects of albuterol and procaterol on exercise-induced asthma. *Ann Allergy*. 1990;65:273-276.
284. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(suppl 1):S1-S55.
285. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001186. [Texto completo](#)
286. Lin SY, Erekosima 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](#)



287. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:1279-1284.
288. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy*. 2009;64:1570-1579. [Texto completo](#)
289. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131:1155-1167. [Texto completo](#)
290. Nelson HS. Allergen immunotherapy: where is it now? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:769-779.
291. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD011293.
292. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, et al. New Vaccine Surveillance Network. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics*. 2008;121:1-8.
293. Carroll W, Burkimsher R. Is there any evidence for influenza vaccination in children with asthma? *Arch Dis Child*. 2007;92:644-645. [Texto completo](#)
294. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD000364. [Texto completo](#)
295. CDC. Influenza vaccination coverage among children with asthma - United States, 2004-05 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:193-196. [Texto completo](#)
296. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD002165. [Texto completo](#)
297. Viswanathan M, Kraschnewski J, Nishikawa B, et al. Outcomes of community health worker interventions. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009;(181):1-144.
298. Halterman JS, Szilagyi PG, Fisher SG, et al. Randomized controlled trial to improve care for urban children with asthma: results of the School-Based Asthma Therapy trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:262-268.
299. Bruzzese JM, Sheares BJ, Vincent EJ, et al. Effects of a school-based intervention for urban adolescents with asthma. A controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:998-1006.
300. Fiks AG, Mayne SL, Karavite DJ, et al. Parent-reported outcomes of a shared decision-making portal in asthma: a practice-based RCT. *Pediatrics*. 2015;135:e965-e973.
301. Garbutt JM, Yan Y, Highstein G, et al. A cluster-randomized trial shows telephone peer coaching for parents reduces children's asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1163-1170.
302. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Brackel HJ, et al. Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70:543-550. [Texto completo](#)

303. Kew KM, Carr R, Donovan T, Gordon M. Asthma education for school staff. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 12;4:CD012255. [Texto completo](#)
304. Eccleston C, Fisher E, Law E, et al. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(4):CD009660. [Texto completo](#)

## 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](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Paul D. Robinson, MBChB, MRCPCH, FRACP, PhD**

Respiratory and Sleep Physician

The Children's Hospital at Westmead, Associate Professor, Discipline of Paediatrics and Child Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

DIVULGAÇÕES: PDR provided training and quality control overreading for multiple breath washout measurements performed during a pharmaceutical sponsored study. Reimbursement for the services provided were paid to PDR's place of work.

---

**Anne Chang, MBBS, FRACP, MPHTM, PhD, FAPSR, FThorSoc, FAHMS**

Professor

Respiratory and Sleep Physician, Lady Cilento Children's Hospital, Queensland University of Technology, Brisbane, Menzies School of Health Research, Charles Darwin University, Darwin, Australia

DIVULGAÇÕES: AC is a member of the data safety monitoring committee in a vaccine study manufactured by GSK, and is a member of an advisory board for a compound manufactured by Merck for cough. AC is an author of a number of references cited in this monograph.

### // Colegas revisores:

---

**Chris Cates, MA, FRCGP**

Senior Clinical Research Fellow

Community Health Sciences, St. George's University of London, London, UK

DIVULGAÇÕES: CC is an author of a number of references cited in this monograph.

---

**Peter Griffiths, MBChB**

General Practitioner

Harborne Medical Practice, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: PG declares that he has no competing interests.

---

**Karin A. Pacheco, MD, MSPH**

Assistant Professor

Division of Environmental & Occupational Health Sciences, National Jewish Health, Denver, CO

DIVULGAÇÕES: KAP declares that she has no competing interests.

---

**Ware Kushner, MD**

Associate Professor of Medicine

Stanford University, Stanford, Staff Physician, US Department of Veterans Affairs, Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA

DIVULGAÇÕES: WK declares that he has no competing interests.