



ARTIGO ORIGINAL

Treatment adherence and level of control in moderate persistent asthma in children and adolescents treated with fluticasone and salmeterol^{☆,☆☆}



Nulma S. Jentzsch^{a,*}, Gabriela C.G. Silva^a, Guilherme M.S. Mendes^a, Paul L.P. Brand^{b,c} e Paulo Camargos^d

^a Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Hospital Universitário Ciências Médicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Isala Hospital, Princess Amalia Children's Centre, Zwolle, Holanda

^c University Medical Centre and University of Groningen, UMCG Postgraduate School of Medicine, Groningen, Holanda

^d Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Hospital das Clínicas, Unidade de Pneumologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 3 de abril de 2017; aceito em 18 de outubro de 2017

KEYWORDS

Asthma;
Fluticasone;
Salmeterol;
Inhaled
corticosteroids

Abstract

Objective: There is a scarcity of studies that assessed the association between adherence to combination therapy and asthma control in pediatric patients. The authors investigated the association between adherence to fluticasone propionate/salmeterol xinafoate combination-metered aerosol and the level of asthma control in children.

Methods: This was a prospective observational study of 84 patients aged 5–16 years with moderate persistent asthma, who remained uncontrolled despite the use of 1000 µg/day of inhaled nonextrafine-hydrofluoric alkane-beclomethasone dipropionate in the three months prior to study enrollment. Participants were prescribed two daily doses of FP (125 µg)/salmeterol xinafoate (25 µg) combination by metered aerosol/spacer for six months. Adherence rates were assessed using the device's dose counter after the 2nd, 4th, and 6th months of follow up. Asthma control was assessed using a simplified Global Initiative for Asthma 2014 Report classification.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.10.008>

☆ Como citar este artigo: Jentzsch NS, Silva GC, Mendes GM, Brand PL, Camargos P. Treatment adherence and level of control in moderate persistent asthma in children and adolescents treated with fluticasone and salmeterol. J Pediatr (Rio J). 2019;95:69–75.

☆☆ Os medicamentos e espaçadores foram fornecidos gratuitamente através do Sistema Unificado de Saúde (SUS) da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.

* Autor para correspondência.

E-mails: nulma.jentzsch@cienciasmedicasmg.edu.br, nulmasj@gmail.com (N.S. Jentzsch).

PALAVRAS-CHAVE

Asma;
Fluticasona;
Salmeterol;
Corticosteroide
inalatório

Results: Mean adherence rates after the second, fourth, and sixth months were 87.8%, 74.9%, and 62.1% respectively, for controlled asthma, and 71.7%, 56.0%, and 47.6% respectively, for uncontrolled asthma (all p -values ≤ 0.03). The proportion of children achieving asthma control increased to 42.9%, 67.9% and 89.3% after the 2nd, 4th and 6th months of follow-up, respectively ($p \leq 0.001$).

Conclusion: Adherence rates between 87.8% in the 2nd month and 62.1% in the 6th month were strong determinants of asthma control.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Adesão ao tratamento e nível de controle da asma persistente moderada em crianças e adolescentes tratados com fluticasona e salmeterol

Resumo

Objetivo: São escassos os estudos que avaliaram a relação entre a taxa de adesão à combinação de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol e o nível de controle da asma na infância. O presente estudo teve como objetivo avaliar essa relação.

Métodos: Estudo prospectivo observacional com 84 participantes, de 5 a 16 anos, todos eles com asma persistente moderada que permaneceram não controlados apesar do uso de 1.000 μg /dia de dipropionato de beclometasona em partículas não ultrafinas nos três meses que antecederam a admissão no estudo. Os participantes receberam prescrição de 125 μg de propionato de fluticasona e 25 μg xinafoato de salmeterol através de inalador pressurizado, duas vezes ao dia, e foram avaliados após o 2°, 4° e 6° meses de tratamento. A taxa de adesão foi obtida por meio do contador analógico de doses incorporado ao inalador. A classificação do nível de controle da asma foi baseada numa simplificação das recomendações da *Global Initiative for Asthma*.

Resultados: As taxas de adesão aos 2, 4 e 6 meses para a asma controlada foram 87,8%, 74,9% e 62,1% e para a asma não controlada de 71,7%, 56,0% e 47,6% ($p \leq 0,03$), respectivamente. A proporção de pacientes com asma controlada elevou-se para 42,9%, 67,9% e 89,3% nas três avaliações subsequentes ($p \leq 0,001$).

Conclusões: Taxas de adesão entre 87,8% no 2° mês e de 62,1% no 6° mês foram determinantes para o nível de controle da asma.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O tratamento de primeira linha da asma constitui-se no uso de corticosteroides inalatórios (CI), mas nem sempre se obtém o controle da doença com o uso isolado.¹

A adesão a um determinado regime terapêutico é o processo pelo qual o paciente segue rigorosamente um regime de cuidados. Em relação aos medicamentos inalatórios, os métodos mais acurados e confiáveis de avaliá-la são os monitores eletrônicos e analógicos de contagem de doses. Ambos são mais fidedignos do que o relato dos pacientes ou seus parentes, julgamento clínico, dispensação de medicação pela farmácia e pesagem dos inaladores dosimetrados.^{2,3} O modo de se avaliar a adesão através do contador analógico acoplado ao inalador pressurizado é semelhante ao dosador eletrônico, permite assim obtenção de uma taxa de adesão confiável.⁴ Por outro lado, ambos têm a desvantagem de esvaziamento intencional do inalador pressurizado.⁵

Taxas de adesão ao tratamento da asma geralmente são menores do que a prescrita e estudos mostram que baixa taxa de adesão é uma das causas mais comuns para a falta de controle clínico e funcional dessa enfermidade.⁶ No caso das

crianças, quando os pais têm uma percepção negativa da asma, eles podem questionar a necessidade do uso de CI, ao mesmo tempo em que se preocupam com os efeitos adversos da medicação; ademais, quando eles não dispõem das informações necessárias à compreensão da doença, a taxa de adesão pode ser ainda menor.⁷ Taxas de adesão maiores de 60% estão associadas a melhor nível de controle da asma.⁸ Há, entretanto, grande variabilidade nos estudos feitos nas duas últimas décadas. Bender, por exemplo, relata taxas de 19% a 58% em 10 estudos que avaliaram a adesão por dosadores eletrônicos.⁹ Já outros pesquisadores relatam variação de 30 a 70%. Taxas menores de 50% são insuficientes para se obter o controle da doença e, conseqüentemente, são associadas com maior frequência de agudizações, hospitalizações e necessidade de procura dos serviços de urgência.¹⁰

Por outro lado, sabe-se que a resposta clínica ao uso isolado do CI ocorre apenas após as primeiras semanas de tratamento, ao passo que a associação com beta-2 agonista de ação prolongada, por sua ação broncodilatadora, poderia trazer benefícios clínicos mais rapidamente. Estudos já comprovaram que essa associação pode ajudar na

aquisição do controle em pacientes com asma persistente moderada e grave através do seu efeito sinérgico.^{11,12}

Pesquisa de literatura nas bases de dados PubMed/MedLine, Lilacs, Scielo, Ebsco e Colaboração Cochrane, que abrangeu os últimos 15 anos, identificou poucos estudos que avaliaram a taxa de adesão da associação propionato de fluticasona-xinafoato de salmeterol e o nível de controle da asma em crianças nos países em desenvolvimento.¹² O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre taxa de adesão e controle da asma através dessa combinação terapêutica.

Métodos

Local e desenho do estudo

Estudo prospectivo observacional com seis meses de acompanhamento, para a qual foram recrutados pacientes com asma persistente moderada, acompanhados no Serviço de Referência Secundária de Pneumologia Pediátrica, vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. O número de crianças atendidas naquele serviço no período abrangido pelo estudo era de 127. Todas as 84 que preenchiam os critérios de inclusão foram admitidas, de forma consecutiva, e completaram o período de acompanhamento pré-definido no protocolo da pesquisa. A duração total da coleta de dados foi de um ano e três meses.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos crianças e adolescentes de cinco a 16 anos, com asma persistente moderada sem controle clínico à admissão, apesar da adequada adesão (verificada através da dispensação da medicação da farmácia) à prescrição de 1.000 µg/dia de dipropionato de beclometasona, com propelente hidrofluoralcano (HFA) em partículas não ultrafinas. O diagnóstico da asma se baseou nos critérios clínicos propostos pela *Global Initiative for Asthma* (Gina).¹³ Os pais ou responsáveis, todos alfabetizados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido de participação de seus filhos no estudo e os maiores de 12 anos, o termo de assentimento.

Foram excluídos as crianças e adolescentes fumantes passivos e comorbidades.

Nível de controle da asma

Como o principal objetivo do tratamento da asma é alcançar o pleno controle da doença, apenas duas categorias foram adotadas nas visitas do 2°, 4° e 6° meses de acompanhamento: asma controlada e asma não controlada, essa última engloba as apresentações parcial e totalmente sem controle, de acordo com a classificação da Gina.¹³ Dessa forma, asma controlada foi definida pelos seguintes critérios: 1) ausência de sintomas diurnos, manutenção das atividades físicas normais, ausência de sintomas noturnos, ausência de despertar noturno com sintomas, sem necessidade de uso de medicação de alívio de resgate e sem exacerbação durante as quatro semanas precedentes às avaliações de 2°, 4° e 6° meses. A presença de um dos critérios acima foi conside-

rada como asma não controlada. A espirometria, apesar de não entrar nos critérios de controle da Gina,¹³ leva a um monitoramento mais confiável da asma e foi feita naqueles pacientes capazes de fazer o exame. O espirômetro usado foi o Koko® (PDS Instrumention, Louisville, Colorado, Estados Unidos da América), versão PFT 4.12, e foram adotados os critérios de confiabilidade e reprodutibilidade recomendados pela *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society*,¹⁴ ao passo que os valores de referência foram de Polgar e Promadhat¹⁵

Regime terapêutico

Todos os participantes receberam gratuitamente as medicações necessárias, a saber, salbutamol para tratamento das exacerbações, 100 µg/jato (Aerolin®, GlaxoSmithKleine, Brasil) e a combinação de 125 µg/jato de propionato de fluticasona e 25 µg/jato de xinafoato de salmeterol (Seretide®, GlaxoSmithKleine, Brasil), esse último com contador de doses, prescrito em duas doses diárias (manhã e noite). O número de doses consumidas nos dois meses anteriores correspondeu àquela registrada pelo contador quando de cada uma das três avaliações bimestrais feitas durante o acompanhamento. Foi fornecido também espaçador valvulado de grande volume (Flumax®, Inside Materiais Avançados, Brasil). Todas as crianças usaram o mesmo tipo de espaçador, único fornecido gratuitamente, independentemente da idade. Essa medida conservadora foi tomada devido à carência de recursos das famílias participantes e muitas vezes sem bom nível de compreensão e educação, apesar de os pais serem alfabetizados; com isso procurou-se garantir a adequada qualidade da técnica inalatória, condição fundamental para avaliação de ambas, adesão e nível de controle da doença. Nas orientações da via inalatória em cada consulta, foram observados os seguintes parâmetros: higiene do espaçador, agitação do inalador pressurizado antes do disparo e número de inspirações após cada jato.

Taxas de adesão

A taxa de adesão foi expressa pelo cálculo da porcentagem do número de doses usadas dividido pelo número de doses prescritas X 100, levam-se em conta o dia da dispensação da medicação (cujo inalador contém 120 doses) e o número de doses restantes verificado na data das três consultas de controle (2°, 4°, e 6° meses após a admissão). O serviço no qual foi feita a dispensação da medicação foi o mesmo no qual se fez a pesquisa. A adesão adequada esperada era de 100%.

Análise estatística

A variável dependente foi o nível de controle da asma, ou seja, controle adequado e não controle. As variáveis independentes foram, a saber, tempo de acompanhamento, taxa de adesão, sexo, idade e escolaridade da mãe e renda média mensal da família. Na avaliação do perfil dos pacientes na primeira consulta, foram usadas frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e para as variáveis

Tabela 1 Características dos pacientes em cada grupo na primeira consulta (dois meses de tratamento)

Características		Não controlada n = 58		Controlada n = 26		Valor-p ^a
Sexo da criança	Feminino	29	60,4%	18	56,0%	0,341
	Masculino	19	39,6%	18	44,0%	
Idade da criança (anos)	5-6	27	56,2%	19	54,8%	0,752
	Mais do que 6	21	43,8%	17	45,2%	
Idade da mãe (anos)	Até 30	24	50,0%	21	53,6%	0,449
	Mais do que 30	24	50,0%	15	46,4%	
Escolaridade da mãe (anos)	Até 8	36	75,0%	25	72,6%	0,572
	Mais do que 9	12	25,0%	11	27,4%	
Renda familiar	> 2 SM	15	31,2%	12	32,1%	0,840
	2 SM	33	68,8%	24	67,9%	

SM, salários mínimos.

^a Teste qui-quadrado.

quantitativas, a média e desvio-padrão. Para comparar o grupo dos pacientes que estavam com a asma controlada e não controlada foi usado o teste qui-quadrado. Os testes não paramétricos foram usados para comparar a taxa de adesão entre os participantes que estavam com a asma controlada e os que estavam com a asma não controlada estratificados por consulta (teste de Mann-Whitney) e para comparar a taxa de adesão entre as consultas estratificadas por asma controlada e asma não controlada (teste de Kruskal-Wallis, para as comparações múltiplas foi usado o teste de Nemenyi). A regressão logística marginal foi usada para verificar se as variáveis independentes exerceram influência no controle da asma e para isso usou-se o método *backward*, o procedimento de retirar, de forma consecutiva, a variável de maior valor-p, esse procedimento é repetido até que restem no modelo somente variáveis significativas. Para o método *backward* foi adotado um nível de significância convencional de 5%.

O método denominado *Generalised Estimating Equations* (GEEs) foi usado para avaliar a correlação individual das medidas de adesão com o nível do controle da asma.¹⁶

A taxa média de adesão ao medicamento foi comparada com o nível de controle da asma e expressa em gráficos boxplot no 2º, 4º e 6º meses. A média (e respectivo desvio-padrão), mediana, variação (mínima e máxima) e 1º e 3º quartis das taxas de adesão dos respectivos meses também foram calculados. O boxplot é adequado para representar os testes não paramétricos, uma vez que fornece informações clinicamente importantes, como é o caso das medianas e dos quartis de cada grupo/tempo.

O *software* usado na análise foi o R[®] (Auckland, Nova Zelândia), versão 3.0.3

Aspectos éticos

O protocolo do estudo e os termos de consentimento e assentimento foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, sob o número 0117.0.418.000-11.

Resultados

Foram recrutados para o estudo 84 pacientes com as seguintes características à admissão: a média foi de 7,4 anos, 54,8% deles tinham entre cinco e seis anos, com predomínio do sexo feminino (56,0%). A média materna foi de 32,5 anos, das quais 46,4% tinham mais de 30 anos, a maioria das mães (72,6%) relatou escolaridade de pelo menos oito anos do ensino fundamental. A renda familiar média mensal foi de R\$ 700 reais em 67,9% das famílias dos participantes.

Como esperado, 47 dos 84 pacientes (56,0%) fizeram a espirometria, 38 crianças maiores de seis anos e nove com cinco anos. A média inicial e final do fluxo expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁) foi 76,3% e 80,3% do valor previsto, respectivamente.

A **tabela 1** mostra os resultados da avaliação do 2º mês de tratamento e observa-se que os dois grupos não se diferiram estatisticamente.

A **tabela 2** mostra a distribuição do nível de controle de asma, de acordo com a taxa de adesão verificada nas três consultas bimestrais. Observa-se que o grupo em que a asma não estava controlada apresentou taxas de adesão média de 71,7%, 56,0% e 47,6%, enquanto que no grupo com asma controlada as taxas foram nitidamente superiores, 87,8%, 74,9% e 62,1%, respectivamente, essa diferença foi estatisticamente significativa (valor-p = 0,002).

Na **tabela 3** são apresentados os resultados da análise multivariada na qual foi verificada a influência do tempo de tratamento, sexo, idade do participante, idade e escolaridade materna e renda média mensal da família no nível de controle da asma.

A taxa de adesão, o sexo e o nível de escolaridade materna foram significativamente associados com a asma controlada. Os meninos foram 2,84 vezes (IC 95%, 1,02-7,87) mais propensos a obter controle da asma do que as meninas e cada ano adicional de escolaridade materna aumentou a probabilidade de alcançar o controle da asma em 1,19 vez (IC 95%, 0,99-1,42).

A **figura 1** apresenta a comparação da taxa de adesão no 2º, 4º e 6º meses de tratamento e o nível de controle da asma. Observa-se mais uma vez que taxas de adesão mais

Tabela 2 Comparação da taxa de adesão entre os grupos estratificada pelo tempo de tratamento

Taxa de adesão	n (%)	Média (DP)	Mín	1° Q	Mediana	3° Q	Máx.	Valor-p ^a
2 meses								
Não controlada	48 (57,1%)	71,7 (13,2)	42,9	62,8	70,6	80,0	98,4	0,000
Controlada	36 (42,9%)	87,8 (8,8)	64,5	80,5	89,6	95,2	98,4	
4 meses								
Não controlada	27 (32,1%)	56,0 (8,7)	40,8	50,0	58,8	60,3	75,9	0,000
Controlada	57 (67,9%)	74,9 (11)	53,1	65,9	75,0	83,3	100	
6 meses								
Não controlada	9 (10,7%)	47,6 (11,1)	33,9	37,3	49,2	52,6	67,4	0,002
Controlada	75 (89,3%)	62,1 (13,5)	42,0	53,1	59,4	66,7	100	

DP, desvio padrão; Máx., máxima; Min., mínima; Q, quartil.

^a Teste de Mann-Whitney.

Tabela 3 Fatores que estiveram associados ao nível de controle da asma

Fonte	Regressão marginal logística <i>backward</i>		
	Valor-p	OR	IC-95%
Consulta aos 2 meses	-	1	-
Consulta aos 4 meses	0,000	31,16	[11,3; 85,93]
Consulta aos 6 meses	0,000	794,9	[120,4; 5245,8]
Taxa de adesão	0,000	1,15	[1,11; 1,20]
Sexo feminino	-	1	-
Sexo masculino	0,045	2,84	[1,02; 7,87]
Escolaridade da mãe (anos)	0,067	1,19	[0,99; 1,42]

IC-95%, intervalo de confiança de 95%; OR, *odds ratio* (razão de chances).

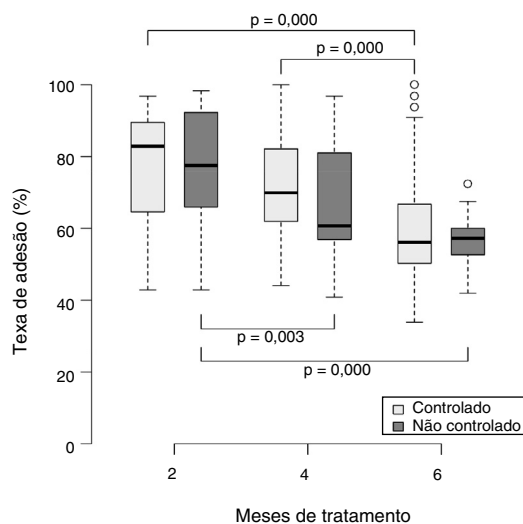


Figura 1 Taxa de adesão à combinação de propionato de fluticasona e xinafoato de salmeterol e nível correspondente de controle da asma durante as três avaliações feitas durante o período de acompanhamento.

elevadas estiveram associadas a melhor nível de controle da doença. Ela mostra gradiente dose-resposta consistente para a taxa de adesão e o nível de controle da asma nos três momentos da avaliação clínico-funcional.

Discussão

Neste estudo observacional feito exclusivamente em população pediátrica, observou-se que adesão maior do que 60% levou a melhor controle da asma persistente moderada. Reside aqui a principal implicação clínica dos resultados nele obtidos.

Estudos sobre adesão ao tratamento da asma, por métodos confiáveis como contadores de doses, em países em desenvolvimento são raros e mais raros ainda aqueles que avaliaram a taxa de adesão à terapia combinada (isto é, corticosteroide inalatório e beta-agonista de ação prolongada) e o nível de controle da asma. Essa é a segunda mensagem do presente estudo, que visa assim a contribuir para o melhor manejo da asma na criança.

Os fatores que influenciaram no controle da asma foram a queda na taxa de adesão no decorrer do tempo de acompanhamento, sexo masculino e escolaridade materna. Estudos quanto à influência do sexo são controversos, mas a diminuição nas taxas de adesão no decorrer do tratamento é bem conhecida em toda doença crônica como é o caso da asma.¹⁶ A influência da escolaridade materna encontrada por nós foi corroborada em estudo conduzido por Urrutia-Pereira et al., em um programa de prevenção da asma no Rio Grande do Sul, no qual 35,6% das mães participantes tinham escolaridade menor do que oito anos.¹⁷

Bender relata que pouco mudou na taxa de adesão à CI nos últimos 25 anos e em 10 estudos por ele analisados a falta de controle da asma esteve relacionada a taxas de adesão

que variaram de 19% a 58%. Concluiu-se que melhor compreensão dos cuidadores sobre manejo e a adoção de correta técnica inalatória foram determinantes para o melhor controle da doença.⁹

Uma limitação do nosso estudo é que o contador de doses acoplado ao inalador não exclui o esvaziamento proposital do uso da medicação.¹⁸ Entretanto, Given et al. demonstraram a confiabilidade desse método.⁴ A medida da taxa de adesão deve ser feita por métodos confiáveis, como os contadores de doses, para distinguir entre os pacientes que aderem ao regime terapêutico e aqueles que não o fazem, tanto na prática clínica quanto em pesquisa.¹⁹⁻²¹

Na prática clínica, se um nível ótimo de controle da asma não for atingido, a taxa de adesão ao tratamento, entre outros fatores, deve ser verificada antes de prescrever dose mais elevada de CI, combinada ou não a outro medicamento.

Em metanálise que reuniu 10 trabalhos cujo objetivo foi medir a adesão ao tratamento com CI através de monitores eletrônicos em pacientes pediátricos,²² os indivíduos que apresentaram exacerbações tiveram uma taxa média de adesão CI isolado de 14%, enquanto naqueles com asma controlada a taxa de adesão média foi de 68%, taxa muito próxima àquela encontrada no presente estudo, ou seja, suficiente para controle da asma.

Pedersen et al. acompanharam 19 crianças, de seis a 15 anos com asma moderada e grave que usaram budesonida durante quatro semanas. O uso de metade (isto é, 100 mcg/dia de budesonida) da dose prescrita – verificada pela pesagem dos inaladores – foi suficiente para se obter o controle dos sintomas. Chama a atenção o período muito curto de acompanhamento do estudo.²³

Klok et al., em uma revisão com 14 estudos em adesão ao tratamento da asma, por monitor eletrônico, em crianças, sem levar em conta a gravidade, encontraram tempo de acompanhamento de 13 semanas a 18 meses e variação da adesão ao tratamento com CI de 34% a 92%. Na pesquisa, que durou seis meses, semelhantemente ao nosso estudo, foi encontrada adesão de 50%.²⁴

O modelo final da análise multivariada mostrou que o sexo masculino, a escolaridade materna e a duração do acompanhamento estiveram associados com adequado controle da asma.

Nosso trabalho tem implicações clínicas adicionais às que já comentadas. Os resultados sugerem que tanto a taxa de adesão à medicação inalatória quanto o nível de controle da asma devem ser sistematicamente verificados em toda avaliação clínica do paciente asmático, tenham elas sido programadas ou não. Ademais, eles indicam que, para atingir o controle clínico e funcional da asma persistente moderada em crianças e adolescentes que estiverem em uso do esquema terapêutico por nós adotado, a taxa de adesão poderia, de fato, ser inferior ao ideal de 100%, uma vez que um mínimo de 60% de adesão ao regime terapêutico adotado foi suficiente para atingir o controle da asma, taxas menores de adesão referenciados na literatura.^{1,24}

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. *Arch Dis Child*. 2014;99:949–51.
- Bender B, Wamboldt F, O'Connor S, Rand C, Szefer S, Milgron H, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self-report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:416–21.
- Lasmar LM, Camargos PA, Costa LF, Fonseca MT, Fontes MJ, Ibiapina CC, et al. Adesão ao uso de corticóide inalatório na asma: taxas relatadas pelos responsáveis e mensuradas pela farmácia. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:471–6.
- Given J, Taveras H, Iverson H. Prospective, open-label evaluation of a new albuterol multidose dry powder inhaler with integrated dose counter. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:199–206.
- Broder MS, Chang EY, Kamath J, Sapra S. Poor disease control among insured users of high-dose combination therapy for asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:60–7.
- Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Risk of asthma exacerbation, asthma-related health care utilization and costs, and adherence to controller therapy in patients with asthma receiving fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder 100 µg/50 µg versus mometasone furoate inhalation powder. *J Asthma*. 2013;50:287–95.
- Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Van der Molen T, Dandurand RJ, et al. "Trying, but failing" – the role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:823–32.
- Klok T, Kaptein AA, Brand PL. Non adherence in children with asthma reviewed: the need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:197–205.
- Bender BG. Nonadherence to asthma treatment: getting unstuck. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:849–51.
- Costello RW, Foster JM, Grigg J, Eakin MN, Canonica W, Yunus F, et al. The seven stages of man: the role of developmental stage on medication adherence in respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:813–9.
- Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan VV, Rand CS, et al. Inhaler reminder improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1260–8.
- Health Outcomes, Protocol. Administrative database study on the impact of adherence to treatment in asthma patients treated with Advair or fluticasone propionate in Quebec. Disponível em: www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/116914-Protocol-redact.pdf [acesso 03.08.17].
- Global Initiative for Asthma (Gina). Global strategy for asthma management and prevention. 2014 Report. Disponível em: www.ginasthma.org [acesso 01.12.15].
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1304–45.
- Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
- Parzen M, Ghosh S, Lipsitz S, Sinha D, Fitzmaurice GM, Mallick BK, et al. A generalized linear mixed model for longitudinal binary data with a marginal logistic link function. *Ann Appl Stat*. 2011;5:449–67.
- Urrutia-Pereira M, Ávila J, Solé D. Programa infantil de prevenção de asma: um programa de atenção especializada a crianças com sibilância/asma. *J Bras Pneumol*. 2015;41:1–6.
- Dissanayake S, Grothe B, Kaiser K. Fluticasone/formoterol: a new single-aerosol combination therapy for patients with asthma. *Respir Med*. 2012;106:S20–8.

19. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med.* 2012;106:338–43.
20. Wu AC, Li L, Fung V, Kharbanda EO, Larkin EK, Butler MG, et al. Mismatching among guidelines, providers, and parents on controller medication use in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1–7.
21. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4.
22. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, Lowe R, Nuanes HA, Rand C, et al. Pragmatic trial of health care technologies to improve adherence to paediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169:317–23.
23. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose–response study. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:29–33.
24. Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! *Eur Respir J.* 2014;43:783–91.