



ARTIGO DE REVISÃO

Pneumologia na adolescência*Pneumology in adolescence*Inês Camelo-Nunes¹, Dirceu Solé²**Resumo**

Objetivos: rever conceitos, planos de tratamento a longo prazo e peculiaridades da abordagem do adolescente com alergia respiratória, asma e/ou rinite alérgica.

Métodos: os dados foram obtidos mediante revisão sistemática dos estudos publicados no banco de dados da Bireme, referentes ao período de 1990 a 2001.

Resultados: a maioria dos adolescentes com asma e/ou rinite prefere encarar sua doença como sendo episódica, não aceitando a necessidade do uso regular de medicação. Esses fatores, aliados à aversão de serem diferentes dos demais elementos de seu grupo, concorrem para baixa adesão ao tratamento.

Conclusões: na abordagem do adolescente com asma e/ou rinite alérgica, além do fornecimento de informações sobre a doença e as medicações a serem utilizadas, é necessário que: 1) se estabeleça uma comunicação aberta entre o médico e o adolescente; 2) se descubram os medos e ansiedades do adolescente; e 3) se divida com o adolescente a responsabilidade sobre o tratamento.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.2): S143-S152: asma, rinite alérgica, adolescência, tratamento.

Estudos epidemiológicos sobre prevalência das doenças alérgicas, sobretudo respiratórias, têm documentado o seu aumento em várias localidades do mundo. A aquisição de um instrumento único, auto-aplicável e reprodutível, permitiu a obtenção de dados passíveis de comparação, nessas populações distintas, e, em parte, capazes de auxiliar na investigação das diferentes causas responsáveis por tais aumentos. No Brasil, os dados epidemiológicos sobre a prevalência das doenças alérgicas respiratórias são raros e recentes.

Asma brônquica

A asma é doença crônica das vias aéreas caracterizada por: 1) obstrução ao fluxo aéreo reversível (embora não

Abstract

Objective: to review concepts, long-term treatment schemes and peculiarities of the approach to adolescents with respiratory allergy, asthma and/or allergic rhinitis.

Methods: the data were obtained by systematic revision of studies published in the BIREME database between 1990 and 2001.

Results: most teenagers with asthma and/or rhinitis prefer to view their disease as episodic and do not accept the need for regular medication. These factors combined with the fear of being different from their peer group are responsible for poor treatment adherence.

Conclusions: it is extremely important that adolescent patients affected by asthma and/or allergic rhinitis be well-informed about their condition and receive proper medication; however, the following should also be considered: 1) open communication between the clinician and adolescent patients 2) inquiry into the fears and anxieties of the patient 3) shared responsibility for the treatment.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.2): S143-S152: asthma, allergic rhinitis, adolescence, treatment.

completamente em alguns pacientes) espontaneamente, ou com tratamento; 2) inflamação na qual muitas células têm um papel importante, em particular mastócitos e eosinófilos; 3) aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos – hiper-reatividade brônquica; 4) episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar¹.

Os recentes avanços nos conhecimentos sobre a fisiologia da asma e na aquisição de novos fármacos para o seu tratamento têm motivado a elaboração de consensos para o seu manejo, nacionais e internacionais, com a finalidade de se implementar estratégias terapêuticas, sobretudo para crianças e adultos^{2,3}. Entretanto, menor enfoque tem sido dado aos adolescentes.

Essa falta de atenção pode ser decorrente dos seguintes fatores: 1) da crença existente entre clínicos e pediatras de que a asma “desaparece” com o crescimento, tornando a puberdade, segundo as crianças e seus pais, “o paraíso

1. Doutora em Medicina.

2. Professor Titular e Livre-Docente.

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Depto. de Pediatria, Univ. Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

terreno” ou, ainda, “o final feliz para a longa e árdua jornada dos anos anteriores” ou, 2) do fato da adolescência ser vista por alguns como um “território de ninguém” (pediatra x clínico geral)⁴.

Epidemiologia

Apesar dos avanços nos conhecimentos e da disponibilidade de tratamentos mais específicos para a asma, sua morbi-mortalidade vem aumentando em todo o mundo. Tal fato tem-se tornado especialmente proeminente e preocupante entre adolescentes e adultos jovens⁵. Estudos sobre mortalidade por asma, realizados em São Paulo⁶ e no Rio Grande do Sul⁷, documentaram o aumento da mortalidade pela doença, sobretudo a partir da adolescência. A asma é uma das doenças crônicas mais comuns na adolescência⁵ e a principal causa de absenteísmo escolar⁸.

Na verdade, pouco se sabe sobre a progressão da asma através da infância e da adolescência. Embora estudos epidemiológicos tenham evidenciado possibilidade de remissão ou redução nos sintomas da asma, entre os 10 e 20 anos de idade, os índices de recrutamento observados após o intervalo assintomático foram elevados⁹. Assim, nos estudos longitudinais, estima-se que, embora a asma possa “desaparecer” na puberdade em 30% a 50% das crianças, o recrutamento é freqüente e os sintomas persistem em 30% a 80% dos pacientes adultos².

No Brasil, dados recentes do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, realizado em algumas cidades brasileiras (Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre) demonstram ser a prevalência cumulativa de asma diagnosticada variável entre 4,7% e 20,7% para escolares de 6 e 7 anos, e entre 4,8% e 21,9% para escolares de 13 e 14 anos de idade¹.

Fatores desencadeantes / agravantes

A asma pode ser desencadeada ou agravada por múltiplos fatores, conforme a faixa etária. Nos lactentes e crianças menores (até 3 anos de idade), as infecções das vias aéreas superiores (gripes, resfriados, amigdalites) são importantes desencadeantes de crises¹⁰. Entre os adolescentes, as exacerbações agudas podem ser desencadeadas ou agravadas, principalmente por alérgenos inaláveis (ácaros domésticos: *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*; fungos; pêlos, saliva e urina de animais domésticos: cão, gato e aves; restos de insetos e baratas) e, também, por mudanças bruscas de temperatura^{1,10}. A inalação de agentes irritantes inespecíficos (odores fortes, fumaça de tabaco, etc.) pode desencadear sintomas por mecanismos não-imunológicos, o mesmo ocorre com o exercício, a inalação de ar frio e seco e os antiinflamatórios não hormonais¹.

Tratamento na intercrise

Considerações gerais

Os principais objetivos do tratamento da asma na intercrise são: controlar os sintomas, prevenir as exacerbações

agudas, manter normais as provas de função pulmonar e a prática de exercícios, evitar os efeitos colaterais dos medicamentos, prevenir o desenvolvimento de obstrução irreversível das vias aéreas e prevenir a mortalidade por asma^{1,2}. A doença pode ser controlada em quase todos os pacientes, e quanto mais precocemente for feito o diagnóstico e introduzido um plano de manejo, melhor é o desfecho.

A adolescência é um período de transição entre a infância e a idade adulta, no qual ocorrem importantes mudanças psicológicas e físicas. Nessa fase da vida, os adolescentes abandonam o contexto familiar e procuram se engajar entre seus pares, sendo-lhes sua aceitação no grupo muito importante. A necessidade contínua de aprovação faz com que, cada vez mais, eles assumam posturas semelhantes as do grupo ao qual se estão vinculando⁴.

O meio ambiente do adolescente é, em geral, mais hostil do que o das crianças menores, e impõe o desenvolvimento de certas habilidades para enfrentá-lo. Assim, é necessário, por exemplo, que eles adquiram maior autonomia, tornem-se menos dependentes dos pais e mais íntimos de seus pares⁴. Além dos problemas inerentes à adolescência propriamente dita, a associação de uma doença crônica como a asma pode gerar sensações de fracasso, de falta de esperança, de raiva, e a autocensura, a perda da auto-estima e o medo representam um fardo extra para esses adolescentes. O firme propósito de tornar-se independente da família mistura-se à aversão de ser diferente dos demais elementos de seu grupo¹¹.

Estudos sobre auto-imagem, auto-estima e distúrbios cognitivos e emocionais têm revelado resultados distintos. Estudo preliminar não documentou diferenças entre asmáticos e controles sadios¹², já em posteriores, escores mais elevados de depressão e menor auto-estima entre os asmáticos¹¹, e distúrbios emocionais (ansiedade, depressão e hostilidade) e cognitivos apenas entre asmáticos com asma grave¹³ foram observados.

Sendo a asma uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, faz-se necessário, para alguns pacientes, o uso contínuo de medicação para o controle dessa inflamação. Apesar disso, a maioria dos adolescentes encara sua doença como sendo episódica⁴ e, portanto, não aceita a necessidade do uso regular das medicações e reluta em procurar os serviços médicos especializados¹⁴. Por outro lado, o nível de inteligência, a educação e a capacidade de compreender informações sobre a natureza da asma guardam pouca correlação com a adesão aos esquemas de tratamento. Sabe-se, por exemplo, que mesmo quando essas informações são fornecidas por escrito e de modo claro, aproximadamente 75% dos asmáticos não fazem uso correto da medicação prescrita. Isso faz com que as abordagens ao adolescente asmático, que se baseiem meramente em explicações e recomendações sobre o tratamento da doença, estejam fadadas ao insucesso^{4,15}.

Assim, tratar adequadamente esse adolescente significa, em primeiro lugar, tentar descobrir quais são suas ansiedades e medos em relação à asma e ao seu tratamento.

Nesse sentido, indagações como “o que preocupa você sobre o fato de ter asma?” ou, ainda, “o que preocupa você quanto ao uso regular da medicação?” estabelecem um fluxo de informações que pode ser útil na “negociação de um contrato” entre o adolescente e o médico. Tal negociação é importante porque confere ao adolescente alguma autoridade sobre a situação, tornando-o mais seguro de que a asma e seu tratamento não vão impedi-lo de exercer suas atividades e de progredir na vida adulta¹⁶.

Os planos de tratamento devem ser simples e conter elementos essenciais como o que fazer se a asma piorar, como reduzir a medicação se a asma melhorar, como tratar a crise aguda e quando procurar ajuda médica⁴.

Classificação da asma segundo a gravidade

A asma pode manifestar-se de diferentes maneiras, desde crises intensas, facilmente reconhecidas, até sintomas leves que podem passar despercebidos. Assim, para se instituir um plano adequado de tratamento, é importante que se conheça a gravidade da doença, baseada em presença de sintomas, limitação das atividades físicas, visitas a serviços de emergência e alterações de provas de função pulmonar (avaliadas fora de exacerbação aguda). De acordo com o *II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma*, ela é classificada em *leve*, *moderada* ou *grave*¹.

São caracterizados como tendo *asma leve* os pacientes que apresentam sintomas (chiado, aperto no peito, falta de ar e tosse) no máximo duas vezes por semana, ou apenas aos exercícios, geralmente de curta duração, que são aliviados com broncodilatadores. Eles têm atividades geralmente normais, sem perda de mais do que um dia ocasional de trabalho ou de escola. As crises duram menos do que um dia por mês e são facilmente controladas com broncodilatadores, não sendo necessário atendimento em serviços de emergência. O sono, em geral, é normal ou interrompido por exacerbações agudas, no máximo, duas vezes ao mês. O uso de broncodilatadores para alívio não ocorre mais do que duas vezes por semana (sem se considerar o uso eventual para a prevenção de broncoespasmo induzido por exercício). Os valores de pico de fluxo expiratório (PFE) ou do volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁) nas consultas, antes do uso de broncodilatadores, usualmente são superiores a 90% do melhor valor pessoal (MVP).

Os pacientes com *asma moderada* têm sintomas mais do que duas vezes por semana, mas não são contínuos. As crises têm duração superior a um dia ao mês e não requerem cursos repetitivos de corticosteróides sistêmicos para controle ou internações. Os sintomas noturnos são comuns e o sono é interrompido por crise mais do que duas vezes por mês, mas não mais do que duas vezes por semana. As atividades físicas são prejudicadas, com algumas faltas ao trabalho ou à escola. Esses pacientes utilizam broncodilatadores para alívio dos sintomas mais do que duas vezes por semana, mas não diariamente, ou menos do que duas vezes ao dia. O PFE ou o VEF₁ nas consultas, geralmente, estão

abaixo de 90% do MVP ou abaixo do limite inferior do previsto, mas normalizam após o uso de broncodilatadores. Na monitorização do PFE, observam-se valores mínimos entre 75% e 90% do MVP.

São considerados como tendo *asma grave* os pacientes que manifestam sintomas contínuos, com crises com risco de vida ou necessitando de internações ou cursos freqüentes de corticosteróides sistêmicos. Os sintomas noturnos são freqüentes, e o sono é interrompido por asma duas ou mais vezes por semana. As atividades usuais estão prejudicadas, com faltas freqüentes ao trabalho ou à escola. O uso de broncodilatadores para alívio dos sintomas ocorre mais do que duas vezes ao dia, e o de corticosteróide oral ou parenteral é freqüente. O valor do PFE ou do VEF₁, habitualmente, está abaixo de 90% do MVP, ou abaixo do limite inferior do valor previsto, após a administração de broncodilatador. O valor mínimo do PFE durante monitorização por três semanas está abaixo de 75% do MVP.

Tratamento não-farmacológico

Controle ambiental

Medidas de controle ambiental em relação aos aeroalérgenos e irritantes inespecíficos devem sempre ser tomadas, já que evitar ou pelo menos controlar a exposição a esses fatores pode reduzir os sintomas e, a longo prazo, diminuir a inflamação das vias aéreas. É no interior do dormitório que os adolescentes passam a maior parte do tempo, portanto é nele que essas medidas devem ser aplicadas de modo mais intenso. Alguns exemplos de providências que podem ser tomadas, são as seguintes¹:

- a) forrar colchões e travesseiros com capas impermeáveis aos ácaros. Essas capas devem ser laváveis e podem ser feitas de poliuretano;
- b) evitar vassouras e espanadores de pó. Limpar semanalmente, com pano úmido, todas as superfícies do quarto (incluir as sanefas, nas quais se prendem as cortinas, o peitoril das janelas e a parte de cima dos armários);
- c) aspirar cuidadosamente o colchão, o travesseiro, ao redor da base da cama e o assoalho do quarto semanalmente;
- d) desumidificadores ajudam a controlar a umidade relativa do ar, porém podem ressecar muito o ambiente, provocando crises de tosse irritativa, agravando crises de asma. Vaporizadores são contra-indicados em quartos de pacientes alérgicos, por facilitarem a proliferação de fungos;
- e) remover travesseiros de penas ou paina, cobertores de lã e edredons de plumas, substituindo-os pelos de tecido sintético e lavando-os semanalmente a 60°C;
- f) evitar tapetes, carpetes e cortinas. Dar preferência a pisos laváveis e cortinas tipo persianas, ou de material que possa ser limpo com pano úmido;
- g) evitar objetos que acumulem poeira (bichos de pelúcia, caixas, malas, almofadões, etc.);

- h) evitar mofo e umidade. Solução de ácido fênico 3% a 5% pode ser aplicada nos locais mofados até a resolução definitiva da causa da umidade. Porém, são produtos voláteis e de odor forte, podendo causar irritação nas vias aéreas. Assim, sua aplicação não deve ser feita pelo paciente, e a casa deve ser mantida em ventilação por seis horas antes da entrada dos moradores;
- i) evitar animais de pêlo no interior do domicílio. Caso não seja possível, eles devem ser banhados pelo menos uma vez por semana e não devem, de forma alguma, permanecer no dormitório;
- j) evitar o uso de talcos, perfumes, desinfetantes e produtos de limpeza com odor forte. Inseticidas liberados por aquecimento, apesar de sem odor, são irritantes da mucosa respiratória;
- k) manter a casa livre de insetos (baratas), evitando o acúmulo de sujeira, papéis velhos ou restos alimentares. O uso de iscas e/ou dedetização periódica é recomendada;
- l) proibir o tabagismo ativo, bem como o passivo, no interior do domicílio.

Imunoterapia específica

A imunoterapia específica (IE) consiste na manipulação do sistema imunológico do indivíduo, com intuito de modificar sua resposta frente ao alérgeno (imunomodulação). No que diz respeito às doenças alérgicas, vem sendo utilizada como recurso terapêutico para controle e redução dos sintomas há cerca de 90 anos^{1,17}. Apesar de bem estabelecida nas alergias respiratórias sazonais (polinose) e nas reações às picadas de insetos da classe *Hymenoptera* (abelha, vespa, marimbondo e formiga), tem na asma, ainda, alguns questionamentos. Assim, os pacientes com asma leve ou moderada, com mecanismo IgE comprovado, e que não tenham beneficiado-se apenas com o controle ambiental rigoroso e o tratamento farmacológico, são candidatos à IE¹⁷.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da asma tem por finalidade aliviar a obstrução brônquica e reduzir a hiper-reatividade das vias aéreas. Baseando-se no seu principal mecanismo de ação, as drogas utilizadas podem ser divididas em dois grupos: as de alívio (β_2 -agonistas de curta duração, brometo de ipratrópio, metilxantinas e corticosteróides de uso sistêmico), administradas para o controle dos sintomas agudos, e as controladoras (β_2 -agonistas de longa duração, cromonas, corticosteróides inalatórios e antileucotrienos) administradas por períodos prolongados para controle da inflamação².

Por permitir a atuação dos fármacos diretamente no órgão afetado, a via inalatória tem sido a preferencial no tratamento da asma. Entretanto, a necessidade de coordenação mão-boca tem sido um dos obstáculos para o seu

emprego de modo generalizado. Assim, ao se utilizar o aerossol dosimetrado, é importante que o paciente seja adequadamente instruído, e o modo de utilização seja avaliado a cada consulta de controle. O uso errôneo tem sido uma causa importante de fracasso no controle da asma. Para os pacientes que não conseguem utilizar o aerossol dosimetrado, recomenda-se seu emprego em associação a espaçador (750ml), se possível, valvulado^{1,2}. Os inaladores de pó seco são ativados com a inspiração forçada, não dependem de sincronismo entre ativação e inalação e, por isso, são de mais fácil utilização¹⁸. As soluções para nebulização podem ser administradas por compressor comum, tendo-se a solução salina como veículo.

Drogas utilizadas

Os β_2 -agonistas de curta duração (salbutamol, fenoterol e terbutalina) são medicações de eleição nas exacerbações agudas e na asma induzida por exercício. Administrados por via inalatória (aerossol dosimetrado, inalador de pó seco ou solução para nebulização), têm início rápido e ação máxima em 15 minutos. Relaxam a musculatura lisa das vias aéreas, aumentam o transporte mucociliar, diminuem a permeabilidade vascular e podem modular a liberação de mediadores de mastócitos e basófilos^{1,2}.

Evidências anteriores apontavam para a associação entre uso regular de agentes β_2 -agonistas de curta duração por via inalatória a pior controle da asma e aumento da mortalidade¹⁹. Estudos recentes não confirmaram tais observações²⁰. Entretanto, quando necessários de modo contínuo, devem ser associados a um agente antiinflamatório².

Os β_2 -agonistas de longa duração (salmeterol e formoterol) são eficazes, principalmente no controle dos sintomas noturnos da asma, na asma induzida por exercício, por irritantes inalatórios e ar frio, e no tratamento de manutenção daqueles pacientes com formas moderadas/graves de asma que necessitam utilizar, diariamente, corticosteróides inalados^{1-3,21}. Por apresentarem tempo de ação prolongado (até 12 horas), podem ser utilizados em duas tomadas diárias. Atuam sobre os receptores β_2 , presentes na musculatura lisa das vias aéreas, células endoteliais, mastócitos e células epiteliais, induzindo redução da permeabilidade vascular e da inflamação, estimulando a função ciliar e modulando o transporte de íons e água, através da mucosa do brônquio^{2,3,21}. O uso regular acompanhou-se por melhor controle da asma, das exacerbações agudas e proporcionou diminuição do consumo de β_2 -agonistas de curta duração²¹. Ainda não se tem claro o seu emprego como monoterapia e nas exacerbações agudas.

A teofilina é a principal *metilxantina* utilizada no tratamento da asma. Apesar de seu mecanismo de ação não ser bem determinado, atua como broncodilatador, dependendo de seu nível sérico. Quando utilizada em preparações de liberação lenta, produz broncodilatação prolongada, sendo útil no controle da asma noturna¹⁻³. Descreve-se, ainda, função antiinflamatória fraca e capacidade de redução da fadiga da musculatura respiratória. A teofilina potencial-

mente pode produzir efeitos adversos importantes, e a monitorização de seus níveis séricos (concentração ideal de 5 a 15µg/ml) tem sido apontada como necessária. Vários autores reservam seu uso após falha dos β_2 -agonistas e da corticoterapia^{1,3}.

Os *agentes anticolinérgicos* inalados, como o brometo de ipratrópio (BI), produzem broncodilatação por redução do tônus vagal intrínseco das vias aéreas e bloqueiam a broncoconstrição reflexa causada por irritantes inalados. Nas doses recomendadas e por via inalatória, o BI tem ação restrita à árvore respiratória, sobretudo à musculatura lisa dos brônquios. Atua por competição com a acetilcolina, pelos receptores muscarínicos, induz broncodilatação menos intensa que os agentes β_2 -agonistas e diminui a secreção das glândulas mucosas^{1,2}. Estudo recente demonstrou ser a associação de BI a um agente β_2 -agonista vantajosa durante exacerbação aguda grave de asma em adolescentes e adultos²².

As *cromonas* (cromoglicato dissódico e nedocromil sódico) são empregadas como medicação de controle. O *cromoglicato dissódico*, disponível na forma de aerossol dosimetrado, inalador de pó seco e solução para nebulização, inibe as fases imediata e tardia da asma induzida por alérgenos, bem como o broncoespasmo induzido por exercício, exposição ao ar frio e ao dióxido de enxofre. Com mecanismo de ação ainda não totalmente determinado, acredita-se que estabilize a membrana dos mastócitos, impedindo a liberação de mediadores. O início de ação é variável e recomenda-se terapia inicial por quatro a seis semanas, a intervalos de seis horas, para determinar-se a eficácia terapêutica. O *nedocromil sódico* é capaz de inibir a liberação de mediadores e diminuir ou modular a hiperreatividade induzida por alérgenos, de forma semelhante ao cromoglicato dissódico^{1,2}. Disponível na forma de aerossol dosimetrado, é administrado duas vezes ao dia¹.

Os *antagonistas dos receptores de leucotrienos cisteínicos* têm sido cada vez mais utilizados entre nós. Eles competem com os leucotrienos, mediadores importantes na fisiopatologia da asma, envolvidos na atração de neutrófilos para o local da inflamação (atividade quimiotática), na contração da musculatura lisa das vias aéreas, no aumento da permeabilidade vascular, na promoção de vasodilatação, na hipersecreção de muco, no edema de mucosa e na redução no transporte mucociliar²³. Estudos iniciais em adultos verificaram ser esses fármacos capazes de bloquear a asma induzida por exercício, a asma por aspirina e por outros agentes antiinflamatórios não-hormonais, além de apresentar uma ação sobre a inflamação brônquica, revelada por redução de mediadores e de eosinófilos em escarro induzido^{24,25}. Estudos posteriores corroboraram parte desses achados em crianças²⁶. Desse modo, são considerados como drogas alternativas aos corticosteróides inalados em baixas doses, ao cromoglicato e ao nedocromil, atuando, ainda, como “poupadores de corticóides” nos pacientes córtico-dependentes²⁷. Disponíveis em nosso meio, existem o montelucaste (MK) e o zafirlucaste (ZK). Acima dos

12 anos de idade, o MK é utilizado em dose única diária, de 10 mg, e o ZK em duas tomadas diárias de 20 mg¹.

Os *corticosteróides* (CS) são as drogas antiinflamatórias mais eficazes no tratamento da inflamação das vias aéreas. Seus mecanismos de ação primários são a interferência com o metabolismo do ácido aracônico e com a síntese de leucotrienos e prostaglandinas, prevenindo diretamente a migração e a ativação de células inflamatórias, aumentando a sensibilidade e a resposta dos β -receptores da musculatura lisa brônquica. Podem ser administrados por via inalatória ou sistêmica (oral ou parenteral). A via inalatória é a preferencial, e os CS inalados combinam alta potência antiinflamatória local e menor incidência de efeitos colaterais²⁸.

De maneira geral, os CS inalados são bem tolerados e seguros quando utilizados nas doses recomendadas. Entretanto, estudos recentes têm demonstrado desaceleração do crescimento em crianças, mesmo quando usados em baixas doses, de modo transitório. Controlam os sintomas, reduzem as exacerbações e hospitalizações, promovem melhora da função pulmonar e diminuem a hiperreatividade brônquica. Evidências clínicas atuais indicam que o uso precoce de CS inalados previne as alterações estruturais irreversíveis decorrentes do remodelamento das vias aéreas^{1,28}. Em nosso meio, temos: dipropionato de beclometasona, budesonida, acetato de triancinolona, flunisolida e propionato de fluticasona¹. A combinação de ação antiinflamatória tópica intensa e ausência de ação sistêmica indica o CS inalado ideal.

O CS por via sistêmica tem sua indicação principal na exacerbação aguda da asma, quando os esquemas instituídos não resultam satisfatórios, ou em pacientes com asma grave e em tratamento com CS inalado. O uso precoce do CS na exacerbação grave da asma pode prevenir a progressão da crise, evitar a necessidade de visitas a pronto-socorros e as hospitalizações, reduzindo, dessa forma, a morbidade da doença. Além disso, pacientes com asma grave que não é controlada com a medicação habitual, inclusive com altas doses de CS inalados e β_2 -agonistas de longa duração, necessitam de CS orais de forma regular e planejada^{1,2}.

Os CS de uso sistêmico devem ser utilizados preferencialmente por curtos períodos de tempo (sete a 10 dias), seguidos por intervalos adequados sem medicação. Quando a terapia contínua e prolongada é necessária, deve-se sempre que possível utilizar a menor dose capaz de controlar os sintomas, em administração única pela manhã, e em dias alternados. Devem ser utilizados os preparados de meia-vida intermediária, tais como: prednisona, prednisonona, deflazacorte e metilprednisolona. A prednisona tem sido a mais utilizada devido à meia-vida menor, com menos efeitos colaterais. O deflazacorte tem menor efeito sobre o metabolismo ósseo. A monitorização do paciente quanto aos efeitos colaterais ao uso dos CS deve ser sempre observada^{1,2}.

Esquema de tratamento

O esquema descrito a seguir é proposto pelo *II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma*¹.

O tratamento da *asma leve* deve ser limitado às exacerbações agudas com o uso por via inalatória de um β_2 -agonista de curta duração. Na impossibilidade de se utilizar a via inalatória, os β_2 -agonistas, ou a teofilina podem ser administrados por via oral. Em adolescentes com asma induzida por exercício, o uso prévio de cromoglicato ou nedocromil pode ser indicado.

Os agentes antiinflamatórios estão recomendados para os pacientes com *asma moderada*. Indiscutivelmente, os CS são os principais agentes antiinflamatórios e sua ação é observada de modo rápido, ao contrário do que ocorre com outros fármacos. Contudo, a possibilidade de efeitos colaterais decorrentes do seu uso torna necessário o acompanhamento desses pacientes de modo mais próximo e freqüente. Para alívio dos sintomas, nesses casos, pode-se utilizar um β_2 -agonista de curta duração inalado, quando necessário (máximo quatro vezes/dia).

O esquema de tratamento com CS inalado (aerossol dosimetrado, inalador de pó seco) deve ser iniciado, reavaliando-se o paciente em quatro a seis semanas. Se houver controle, a dose do CS deverá ser reduzida gradativamente, e se possível, substituída por cromoglicato ou nedocromil. Caso não haja controle, recomenda-se adicionar ao esquema anterior um β_2 -agonista de longa duração, ou teofilina de liberação lenta (8 a 9 mg/kg/dia), sendo o paciente reavaliado em três meses. Obtendo-se melhora, a teofilina e/ou o β_2 -agonista de longa duração devem ser retirados, reduzida a dose do CS inalado, e a seguir substituído pelo cromoglicato ou nedocromil. Se não houver controle, recomenda-se dobrar a dose do CS inalado, que deverá ser assim mantida até a estabilização do quadro. À reavaliação, deve-se seguir o caminho inverso para a retirada dos fármacos.

Não se observando melhora do paciente, ele deverá ser reclassificado quanto à gravidade da asma como tendo *asma grave*. Nesse caso, recomenda-se o uso de CS orais por curto período de tempo. Caso seja necessário seu uso por períodos prolongados, deve-se dar preferência ao esquema de dias alternados ou mantida a menor dose capaz de estabelecer o controle. Atingido o controle, o CS oral deve ser suspenso, e a remoção dos outros medicamentos deverá seguir os mesmos passos do tratamento da asma moderada.

A dose inicial de CS inalado a ser administrada oscila entre 500 μ g e 1000 μ g de dipropionato de beclometasona/dia (ou equivalente). É recomendado o uso de espaçador, seguido por higiene oral para eliminar o CS depositado na orofaringe e, assim, reduzir a dose de CS ingerida.

Os antagonistas dos leucotrienos têm sido apontados como drogas alternativas para esses pacientes, por permitirem a redução das necessidades de CS, sobretudo as baixas doses de CS inalados.

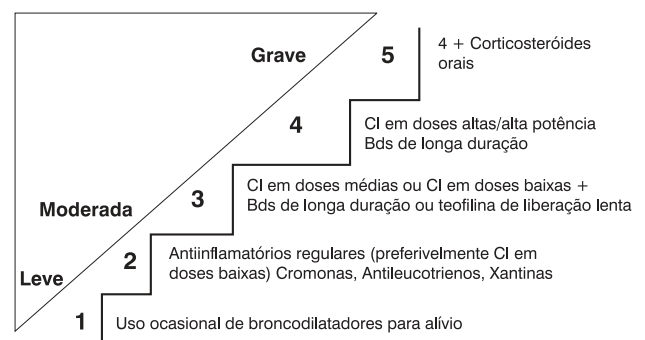
A Figura 1 ilustra as etapas no tratamento farmacológico da asma, conforme proposto pelo *II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma*¹.

Considerações especiais na adolescência

Fatores como as vias, os dispositivos e a freqüência de administração das medicações, além das preocupações sobre os efeitos colaterais das mesmas, parecem influenciar de forma decisiva a disposição dos adolescentes asmáticos em utilizá-las.

Como vimos, a administração das medicações por via inalatória é sem dúvida alguma vantajosa, já que permite o uso de doses menores, reduzindo, assim, o risco de efeitos colaterais. Recomenda-se, ainda, o uso de espaçadores valvulados que, além de eficientes, são de fácil utilização^{1,2}. Por serem de grande volume, têm baixa adesão pelos adolescentes. Os aerossóis dosimetrados e os inaladores de pó seco são mais facilmente transportados e tendem a ser mais populares entre os adolescentes. Apesar disso, sabe-se que raramente são utilizados de forma correta. Estima-se que mais de dois terços dos adultos e metade das crianças, mesmo após instruções adequadas, não os utilizam de modo correto. Além disso, quanto maior o número de vezes que o medicamento deve ser administrado, menor a adesão do paciente ao esquema de tratamento instituído²⁹.

Esses dados justificam a dificuldade de se manter o cromoglicato dissódico como medicação antiinflamatória, posto que a sua administração deve ser de quatro vezes ao dia. Já os CS inalados são efetivos, independentemente da gravidade da asma, e atualmente constituem o tratamento mais indicado no controle da asma moderada e grave, devendo ser administrados duas vezes ao dia²⁸. Apesar disso, a adesão a esse tratamento pode ser influenciada pela ansiedade quanto aos possíveis efeitos adversos, principalmente sobre o crescimento⁴. Habitualmente, observa-se um atraso fisiológico no início da puberdade em pacientes



CI - Corticosteróide inalado, Bd- Broncodilatadores
II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1998

Figura 1 - Etapas no tratamento farmacológico da asma

asmáticos, independentemente da gravidade da doença e do tratamento instituído³⁰. Em geral, os medicamentos administrados por via oral têm boa aceitação entre os adolescentes³¹.

Rinite alérgica

A rinite alérgica (RA) é definida como uma síndrome, caracterizada clinicamente por prurido nasal intenso, espirros em salva, obstrução nasal e coriza hialina, sintomas esses conseqüentes ao intenso processo inflamatório que se estabelece na mucosa nasal. Além desses sintomas cardinais, os pacientes podem queixar-se, ainda, de: prurido em palato, olhos e ouvidos; lacrimejamento; edema periorbital; fotofobia; cefaléia; dor de garganta; secreção na retrofaringe; sensação de “cabeça pesada” e “ouvido entupido”; perda do paladar; hiposmia; fadiga e falta de concentração³².

A rinite pode se manifestar de forma perene ou sazonal. Na rinite perene, os sintomas manifestam-se durante o ano todo. Já na rinite sazonal, os sintomas são episódicos, manifestando-se em certos meses do ano^{32,33}. Essa forma é muito rara em nosso meio³³.

Epidemiologia

A RA é hoje considerada uma das doenças alérgicas mais comuns. Embora seja diagnosticada com base em um complexo de sintomas com intensidade variável, pouco se sabe sobre sua epidemiologia. Tem caráter genético, com incidência maior entre os indivíduos cujos pais são alérgicos, sem preferência por sexo ou raça. Pode iniciar-se em qualquer idade, sendo mais freqüente na criança maior e no adolescente³³.

Dados da cidade de São Paulo obtidos pelo estudo ISAAC revelaram, na faixa etária de 6 a 7 anos, prevalência de rinite de 34,7%, e na faixa etária de 13 a 14 anos, de cerca de 30%^{34,35}.

Embora reconhecida como uma doença com alta prevalência, poucos são os estudos que relacionam seus efeitos sobre a qualidade de vida dos pacientes³³. Sabe-se que os pacientes com RA, sobretudo perene, sofrem importantes limitações em suas atividades diárias, não somente pelo desconforto causado pelos sintomas nasais, mas também pelo incômodo relacionado aos sintomas associados, tais como: cefaléia, mal-estar geral, redução na capacidade de concentração e prejuízo do sono^{32,33,36}. Além disso, entre escolares e adolescentes as limitações no convívio social, muitas vezes interpretadas erroneamente como apatia, distração e desinteresse, repercutem negativamente sobre o bem-estar emocional desses pacientes³⁶.

Entre os adolescentes com RA, os principais motivos para a baixa adesão ao tratamento parecem ser o incômodo do uso contínuo da medicação e o embaraço causado pelo uso dos *sprays* nasais. Assim, esse grupo de pacientes necessita de atenção especial, não devendo sua abordagem restringir-se apenas à prescrição de medicações apropria-

das. É fundamental que os professores e os pares desses pacientes tornem-se engajados ao problema, já que exercem grande influência durante a adolescência³⁶.

Outro fato importante é que os adolescentes em geral não procuram nem usam adequadamente os serviços de saúde, dificultando, assim, o fornecimento das informações e das orientações necessárias ao controle da doença³⁶.

Fatores desencadeantes / agravantes

À semelhança da asma, os principais fatores desencadeantes e agravantes das crises são os alérgenos ambientais (poeira, ácaros, fungos, epitélio, urina e saliva de animais, barata e pólenes). Os odores fortes e a fumaça de tabaco são os principais irritantes inespecíficos, desencadeando sintomas através de mecanismos não-imunológicos³².

Tratamento

Considerações gerais

O objetivo principal do tratamento é restaurar a função nasal, mantendo a integridade funcional de toda a via aérea. Deve sempre ser adequado à intensidade, à freqüência e à duração dos sintomas, e também à idade do paciente, à presença de complicações e à resposta a outros tratamentos anteriormente instituídos. Assim, o atual tratamento da rinite alérgica baseia-se em dois pontos fundamentais: o tratamento não-farmacológico (controle do ambiente e imunoterapia específica) e o tratamento farmacológico³⁷ (Figura 2).

Tratamento não-farmacológico

Controle ambiental

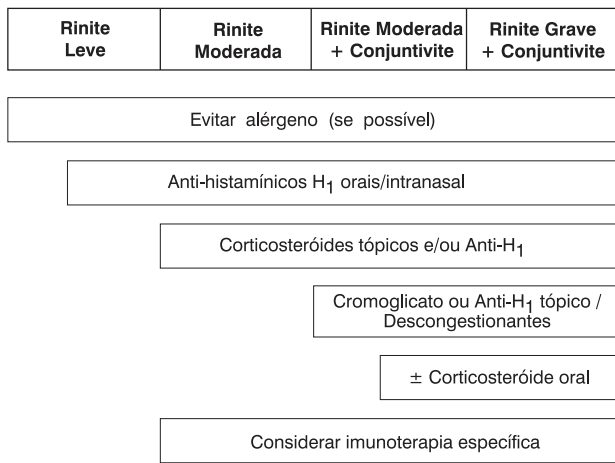
Medidas de controle ambiental em relação aos aeroalérgenos devem sempre ser aplicadas, até mesmo quando sua eficácia não for completa, uma vez que podem melhorar o estado do paciente e reduzir a necessidade de tratamento farmacológico. Nesse sentido, as providências a serem tomadas são semelhantes às indicadas para a asma^{1,37-39}.

Imunoterapia específica

Na RA, pode ser realizada nos casos perenes ou sazonais nos quais o alérgeno desencadeador dos sintomas esteja bem determinado, e o controle ambiental rigoroso e o tratamento farmacológico apropriado não ofereçam resultados satisfatórios³⁷. A sua eficácia é comprovada pela redução dos sintomas diários e das reações à provocação nasal com o emprego de extratos alergênicos com pólenes de gramíneas e com ácaros, como o *D. pteronyssinus*. Já a utilização de extratos alergênicos não definidos (p.ex. os de fungos) tem eficácia duvidosa, devendo ficar restrita a estudos controlados com fins de pesquisa^{37,39}.

Tratamento farmacológico

A farmacoterapia continua sendo uma das principais armas no manejo da RA após falha no estabelecimento de



Adaptado de: Spector SL. Pathophysiology and pharmacotherapy of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: S377-S404.

Figura 2 - Planos de tratamento da rinite alérgica

um controle ambiental adequado, ou quando este se revela insuficiente na redução e controle dos sintomas. Sempre que possível, deve ser instituída profilaticamente, ou seja, iniciada previamente ao aparecimento dos sintomas³⁷⁻³⁹.

Além da higiene nasal com solução salina, fazem parte do arsenal farmacológico para o tratamento da rinite os anti-histamínicos H₁ (anti-H₁), os agentes descongestionantes, os agentes anticolinérgicos, as cromonas e os corticosteróides^{32,37-39}.

Os *anti-histamínicos H₁* (“clássicos” e “não-clássicos”) são antagonistas competitivos da histamina pelos seus receptores H₁, constituindo, portanto, uma arma terapêutica fundamental no combate aos sintomas da RA. Na prática, podem ser utilizados tanto para o alívio dos sintomas agudos intermitentes como no tratamento prolongado da rinite perene. São particularmente úteis no controle dos espirros, do prurido e da coriza, não tendo atuação sobre a obstrução nasal. A sua ação será tão mais efetiva quanto mais precocemente forem instituídos. A escolha de determinado anti-H₁ deve ser sempre individualizada, baseada nas necessidades de cada paciente e na experiência clínica do médico assistente³⁷⁻⁴⁰.

O uso continuado de anti-H₁ pode acompanhar-se por ausência de efeitos benéficos. Esse fenômeno é denominado de tolerância. A interrupção do tratamento com esse agente e a sua troca por outro de outra classe restabelece a ação anti-H₁^{37,39}.

No que diz respeito à sua atividade sobre o sistema nervoso central, os anti-H₁ são classificados em “clássicos” ou de primeira geração e “não-clássicos” ou de segunda geração. Os “clássicos” apresentam estrutura química mais simples, sendo bastante lipossolúveis e, portanto, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, ligando-se a receptores H₁ no SNC, causando sedação. Alguns dos anti-

H₁ “clássicos” disponíveis são: clemastina, dexclorfeniramina, hidroxizina, prometazina, entre outros^{37,39}.

Os anti-H₁ “não clássicos”, por sua vez, têm estrutura química mais complexa, são pouco lipossolúveis e dificilmente atravessam a barreira hematoencefálica, praticamente não causando sedação. Além disso, têm meia-vida mais longa, o que permite sua administração a intervalos de 12 ou 24 horas. Estudos realizados com esses anti-H₁ demonstram, ainda, que o uso por tempo prolongado não ocasiona diminuição da sua eficácia ou a indução de tolerância. Essa nova geração inclui a cetirizina, a ebastina, a epinastina, a fexofenadina, a loratadina e a mequitazina, disponíveis para uso oral. Para uso tópico, existem a azelastina e a levocabastina, que apresentam importante ação local, bloqueando o prurido, os espirros e a coriza, atuando pouco sobre a obstrução nasal³⁷⁻³⁹.

O astemizol e a terfenadina foram retirados do mercado mundial por ocasionarem efeitos adversos cardíacos (*Torsades de pointes*, arritmias e prolongamento do intervalo QTc) quando administrados em doses superiores às recomendadas ou em associação com drogas que utilizam a mesma via de metabolização hepática, como é o caso dos antifúngicos do grupo dos azólicos (p.ex. fluconazole, itraconazole e miconazole) e de alguns macrolídeos (p.ex. eritromicina e claritromicina)^{32,37}.

É importante ressaltar que muitos anti-H₁ são capazes ainda de, *in vitro*, reduzir a liberação de mediadores pelos mastócitos e basófilos, e alguns apresentam, também *in vitro*, a capacidade de reduzir a migração de eosinófilos. Tais ações não estão relacionadas com o bloqueio dos receptores H₁ e parecem ser o resultado de um efeito direto da concentração do fármaco. Não existem evidências de que essas ações sejam clinicamente relevantes nas doses utilizadas para o tratamento da rinite. Loratadina, cetirizina, azelastina, cetotifeno, clorfeniramina, difenidramina, azatadina e epinastina são alguns exemplos de anti-H₁ que manifestam esse tipo de ação^{39,40}.

Os *descongestionantes nasais* possuem propriedades agonistas α -adrenérgicas e reduzem a obstrução nasal, porém não têm qualquer atuação sobre a coriza, os espirros e o prurido. Podem ser administrados topicamente, em gotas ou *spray* nasal (p.ex. nafazolina e oximetazolina) ou por via oral (p. ex. efedrina e pseudoefedrina). Os de uso tópico não devem ser ministrados por tempo superior de 7 a 10 dias, pois congestão por efeito rebote pode ocorrer após o uso prolongado, e ser seguida por rinite medicamentosa ou atrófica³⁷⁻³⁹.

Em lactentes e crianças pequenas, os derivados imidazólicos podem ser absorvidos, ocasionando depressão do SNC, coma e hipotermia. Em crianças maiores, podem ser utilizados para facilitar o sono durante as exacerbações da rinite e para permitir a introdução dos CS tópicos³².

Já os *descongestionantes orais*, mesmo quando utilizados por tempo prolongado, não ocasionam efeito rebote^{37,39}. Em nosso meio, só estão disponíveis em associação aos anti-H₁. Na população pediátrica, devem ser utilizados

com cautela, orientando-se os pais a reduzirem a dosagem ou mesmo suspenderem a droga frente à presença de efeitos colaterais indesejáveis, como hipotermia, sedação e sonolência³².

De maneira geral, essas medicações devem ser utilizadas como tratamento sintomático adicional nos pacientes com obstrução grave, não excluindo a necessidade de tratamentos mais específicos³⁷⁻³⁹.

Os *agentes anticolinérgicos* são drogas capazes de inibir os receptores muscarínicos. Tais receptores têm importância na produção da secreção nasal, mas têm pouco ou nenhum papel no controle vascular e não agem sobre as terminações nervosas sensitivas. Assim, os anticolinérgicos podem ser úteis no controle da coriza aquosa, porém não atuam sobre a obstrução nasal, os espirros e o prurido^{37,39}. Disponível em nosso meio para uso tópico nasal, existe o brometo de ipratrópio, podendo ser utilizado a partir dos 12 anos de idade.

A exemplo do que ocorre com os vasoconstritores, os anticolinérgicos tópicos devem ser utilizados como tratamento sintomático adicional nos casos mais resistentes^{37,39}.

O *cromoglicato dissódico* e o *nedocromil sódico* são drogas antiinflamatórias capazes de estabilizar, *in vitro*, a membrana de mastócitos, inibindo, assim, a liberação de histamina por essas células. São capazes, ainda, de inibir a quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos para o local da inflamação, reduzindo-a. Seus efeitos são melhores quando administrados previamente à exposição ao alérgeno³⁹.

Disponível no Brasil para uso tópico nasal, só existe o cromoglicato dissódico, que apresenta eficácia relativa em quadros leves a moderados de rinite alérgica, aliviando o prurido, a coriza e os espirros, sem atuar de forma importante sobre a obstrução nasal.

Trata-se de uma droga bastante segura, praticamente destituída de efeitos colaterais, o que torna possível seu uso já na lactância. Apresenta, contudo, como grande desvantagem, a necessidade de várias aplicações ao dia para se manter o efeito desejado, o que implica quase sempre em baixa adesão ao tratamento. Tem sido recomendado o uso da solução nasal de cromoglicato dissódico a 2% ou 4%³⁷⁻³⁹.

Os sintomas da RA são decorrentes do acúmulo e ativação de células inflamatórias, com liberação de mediadores químicos, resultando no processo inflamatório. Assim, sendo os *corticosteróides* (CS) potentes agentes antiinflamatórios, assumem importante papel no tratamento da rinite, mostrando-se eficazes em reduzir: a infiltração de células inflamatórias; o número, principalmente de mastócitos e eosinófilos, presentes na mucosa nasal; a hiperreatividade e a permeabilidade vascular; e a liberação de mediadores pelos mastócitos. Podem ser administrados topicamente ou por via sistêmica (oral ou parenteral)^{37,39,40}.

Os modernos *CS tópicos nasais* se caracterizam por apresentar elevado índice terapêutico, o que faz com que um maior efeito local seja obtido às custas de mínimos efeitos sistêmicos. Podem ser empregados por tempo pro-

longado, ao contrário do que se observa com os descongestionantes tópicos^{37,39}. Diminuem a intensidade de todos os sintomas, inclusive da obstrução nasal, e seu efeito terapêutico máximo é observado a partir da segunda semana de utilização. Naqueles casos que cursam com importante edema da mucosa, vale a pena considerar o uso concomitante de outros fármacos, principalmente das associações anti-H₁ e descongestionante oral ou, ainda, por no máximo 10 dias, de descongestionante tópico³⁷⁻³⁹. Tais associações, por diminuírem a congestão nasal, facilitam o sono e evitam o abandono do tratamento.

Disponíveis em nosso mercado, em aerossóis direcionados por gás freon, ou em atomizadores com bombas mecânicas, em soluções aquosas, existem o dipropionato de beclometasona, a budesonida, o propionato de fluticasona, o furoato de mometasona e a triancinolona.

Embora os CS tópicos sejam eficazes e seguros, podem ocorrer, após o uso prolongado, efeitos colaterais locais (mais frequentes nas apresentações em aerossol) que incluem irritação, sangramento, espirros, ressecamento, ardência, formação de crostas e, muito raramente, perfuração septal. A absorção sistêmica nas doses recomendadas é mínima, com evidências de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em raríssimos casos^{37,39}.

Uma vez atingido o controle sintomático, recomenda-se reduzir a dosagem do CS tópico e retornar aos estágios iniciais do tratamento³⁷⁻³⁹.

Ciclos curtos de *CS oral* podem ser utilizados em casos graves e urgentes ou, ainda, na presença de sinusite crônica ou de exacerbações intensas da rinite, sempre com precaução, e desde que não haja contra-indicações absolutas. Sempre que possível, deve-se utilizar concomitantemente outro medicamento para o controle dos sintomas, possibilitando, assim, o uso de doses mais reduzidas do esteróide e a manutenção do controle sintomático após cessarem seus efeitos. Assim, quando necessário, os CS mais indicados são os de meia-vida intermediária, tais como, prednisona, prednisolona, metilprednisolona e deflazacorte. Sempre se deve dar preferência ao esquema em dose única pela manhã, por no máximo, 7 a 10 dias^{37,39}.

De maneira geral, não se deve estimular o emprego das apresentações de depósito para uso parenteral, pois, embora eficazes, podem acarretar efeitos colaterais graves e de difícil reversão, além de suprimir a função da córtex adrenal por longos períodos de tempo³⁷.

Comentários finais

A relação entre asma e rinite pode ser evidenciada por: a) milhões de pessoas sofrem com RA e asma; b) a RA com obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores pode contribuir significativamente com a asma; e c) o manejo adequado da RA melhora não apenas a rinite como também a asma coexistente. A sinusite encontra-se comumente associada à rinite e à asma, sendo um fator importante para a gravidade da asma, e seu tratamento está relacio-

nado à redução dessa gravidade, especialmente em crianças. Pacientes com asma e rinite associadas devem ter ambas tratadas, pois certamente só assim se garantirá maior efetividade e controle, sobretudo da asma.

Referências bibliográficas

- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1998. *Rev Bras Alerg Imunol* 1998; 21:(Supl 1).
- National Institutes of Health and, National Heart, Lung, and Blood Institute. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. NIH publication n° 97-4053; 1997.
- Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJ. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
- Price JF. Issues in adolescent asthma: what are the needs? *Thorax* 1996; 51(Supl 1): S13-17.
- Howenstine MS, Eigen H. Medical care of the adolescent with asthma. *Adolesc Med* 2000; 11: 501-19.
- Solé D, Salto Jr. JJ, Camelo-Nunes IC, Nudelman V, Naspitz CK. Mortalidade por doenças do aparelho respiratório e por asma *versus* poluição atmosférica, na cidade de São Paulo - 1984 to 1994. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1998; 2: 9-20.
- Chatkin JM. Magnitude e tendência da mortalidade por asma no Rio Grande do Sul 1970/1992 [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1994.
- Wood RA. Asthma, allergies and sinusitis in adolescence. *Adolesc Med* 1997; 8:125-38.
- Radford PG, Hopp RJ, Biven RE, Degab JÁ, Bewtra AK, Townley RJ. Longitudinal changes in bronchial hyperresponsiveness in asthmatic and previously asthmatic children. *Chest* 1992; 101:624-9.
- Camelo-Nunes IC, Solé D, Naspitz CK. Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73: 151-60.
- Seigel WM, Golden NH, Gough JW, Lashley MS, Sacker IM. Depression, self esteem and life events in adolescents with chronic diseases. *J Adolesc Health Care* 1990; 11:501-4.
- Ostrov MR, Ostrov E. The self image of asthmatic adolescents. *J Asthma* 1986; 23:187-93.
- Silverglade L, Tosi DJ, Wise PS, D-Costa A. Irrational beliefs and emotionality in adolescents with and without bronchial asthma. *J Gen Psychol* 1994; 121:199-207.
- Gibson PG, Henry RL, Vimpani GV, Halliday J. Asthma knowledge, attitudes, and quality of life in adolescents. *Arch Dis Child* 1995; 73: 321-6.
- Isles AF, Robertson CF. Treatment of asthma in children and adolescents: the need for a different approach. *Med J Aust* 1993; 158:761-3.
- Björkstén B. Unmet needs in the treatment of asthmatic children and adolescents: 2. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(Supl 1): 73-6.
- Abransom MJ, Puy RM, Einer JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
- Solé D, Rizzo MCFV, Pimentel AF, Sabo F, Barreto BA, Wandalsen NF, et al. Estudo dos efeitos do sulfato de terbutalino inalado, sob a forma de pó seco (Turbuhaler®) e solução para nebulização em crianças com asma aguda. *J Pediatr (Rio J)* 1995; 71:82-7.
- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz R, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-6.
- Drazen JF, Israel E, Boushey HÁ, Chinchilli V, Fahy JU, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med* 1996; 335: 841-7.
- Bisgaard H. Long-acting beta 2-agonists in management of childhood asthma. A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-34.
- Rodrigo CJ, Rodrigo C. First line therapy for adult patients receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in emergency department. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1862-8.
- Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001; 107: 381-90.
- Grieco AJ, Burstein-Stein J. Oral montelukast versus inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Intern Med* 2000; 13: 392-3.
- Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-8.
- Becker A. Leukotriene receptor antagonists: efficacy and safety in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 183-6.
- Christian Virchow J, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1): 578-85.
- Baraniuk JN. Steroids in asthma: molecular mechanisms of glucocorticoid actions. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 141-82.
- Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332-3.
- Merkus PJFM, van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ, van Houwekingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Long term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1121-6.
- Warner JO. Unmet needs in the treatment of asthmatic children and adolescents: 1. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(Supl 1): 70-2.
- Passali D, Mosges R, Hassan HÁ, Belussi L. International conference on allergic rhinitis in childhood. *Allergy* 1999; 54: S4-S34.
- Silva MGN, Naspitz CK, Solé D. Qualidade de vida nas doenças alérgicas: por que é importante avaliar? *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2000; 23: 260-9.
- Yamada ES. Prevalência de asma, rinite e eczema atópico em escolares da região centro-sul da cidade de São Paulo [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1998.
- Vana ATM. Prevalência de asma, rinite e dermatite atópica em adolescentes da região sul da cidade de São Paulo [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1998.
- Borres MP, Brankenhielm G, Irander K. How many teenager think they have allergic rhinoconjunctivitis and what they do about it. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 29-34.
- Spector SL. Pathophysiology and pharmacotherapy of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S377-S404.
- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Diagnosis and management of rhinitis: parameter documents of the Joint Task Force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:463-518.
- Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1097-110.
- Lieberman P. Management of allergic rhinitis with a combination antihistamine/anti-inflammatory agent. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S400-S404.

Endereço para correspondência:

Dr. Dirceu Solé

Rua dos Otonis, 725 – Vila Clementino

CEP 04025-002 – São Paulo, SP

Fone/fax: 11 5579.1590 – E-mail: gaai@nox.net