



ARTIGO DE REVISÃO

A asma na criança: classificação e tratamento*Asthma in children: classification and treatment*Dirceu Solé¹, Inês C. Camelo Nunes², Maria Cândida V. Rizzo³, Charles K. Naspitz⁴**Resumo**

Objetivos: Rever conceitos, gravidade e planos de tratamento a longo prazo da asma na criança.

Método: Identificar os agentes desencadeantes e/ou agravantes dos quadros agudos de asma e classificá-la para permitir-se o estabelecimento de um plano de tratamento a longo prazo.

Resultado: Classificada como leve, moderada e grave, a asma terá planos distintos de manejo, ficando a abordagem com agentes antiinflamatórios reservada às formas moderada e grave.

Conclusões: No tratamento do paciente asmático, a identificação e o controle dos agentes etiológicos e dos possíveis agravantes é parte fundamental. A via inalatória é a mais adequada para a administração de fármacos a pacientes asmáticos. As principais drogas habitualmente utilizadas no tratamento da asma são revistas e o emprego precoce de glicocorticosteróides inalados tem sido recomendado pela maioria dos autores.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S48-S58: asma, alérgenos, criança, tratamento, terapia inalatória, imunoterapia.

Introdução

A asma é definida pelo II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma como uma doença crônica das vias aéreas caracterizada por a) obstrução ao fluxo aéreo reversível (embora não completamente em alguns pacientes) espontaneamente ou com tratamento; b) inflamação em que muitas células têm um papel importante, em particular mastócitos e eosinófilos; c) aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos (hiper-responsividade brônquica = HRB); d) episódios recidivantes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar¹.

Abstract

Objectives: To review concepts, classification based on severity, and long term treatment for children with asthma.

Methods: To identify precipitating factors of acute asthma attacks and classify the disease in order to establish long term treatment.

Results: Different plans of management according to its classification: mild, moderate and severe asthma. Antiinflammatory therapy is reserved to moderate and severe asthma.

Conclusions: The identification and control of the etiologic and precipitating factors are important tasks in the management of asthma. The inhalatory route is the most appropriate to treat patients suffering from asthma. The usual drugs indicated in asthma treatment are reviewed. Precocious treatment with inhaled glucocorticosteroids is recommended by several authors.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S48-S58: asthma, allergens, children, treatment, immunotherapy.

A análise de fragmentos de mucosa brônquica obtidos por endoscopia, mesmo de indivíduos com asma leve e de início recente, ou por autópsia de indivíduos asmáticos falecidos durante episódio agudo, revela alterações características que variam de intensidade segundo a gravidade da asma. Estas alterações incluem: a) infiltração da mucosa e submucosa com células inflamatórias (especialmente eosinófilos e linfócitos T), b) descamação irregular do epitélio, c) espessamento da musculatura lisa da via aérea, d) fibrose subepitelial, e) hiperplasia de glândulas mucosas e de células caliciformes e f) tampões mucosos disseminados na asma fatal^{2,3}.

O padrão inflamatório (bronquite eosinofílica crônica) é característico e composto por mastócitos ativados, macrófagos, eosinófilos e linfócitos T auxiliares (do tipo Th2). Esses linfócitos T atuam por meio de citocinas envolvidas na coordenação, amplificação e perpetuação da resposta inflamatória e pela atração de células inflamatórias adicionais. Estas células liberam múltiplos mediadores inflamatórios tais como histamina, leucotrienos,

1. Professor Associado e Livre-Docente em Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia.

2. Pós-graduanda, nível Doutorado.

3. Doutora em Medicina e Pesquisadora Associada.

4. Professor Titular – Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina.

prostaglandinas e bradicininas. Esses mediadores inflamatórios atuam sobre a via aérea e promovem broncoconstrição, secreção de muco, exsudação de plasma e hiperresponsividade da via aérea. Mecanismos neurais (neuropeptídeos) podem amplificar a inflamação asmática (inflamação neurogênica).

O processo inflamatório pode induzir o aparecimento de alterações estruturais caracterizadas por fibrose subepitelial (espessamento da membrana basal), hiperplasia da musculatura lisa da via aérea e neoformação vascular. Essas alterações podem estar subjacentes a uma obstrução irreversível (fixa) do fluxo aéreo.

Além da estimulação alérgica, mediada por anticorpos IgE, um grande número de outros agentes físicos e virais pode influenciar a atividade dos componentes da reação inflamatória. Indivíduos susceptíveis, quando expostos a agentes indutores ou desencadeantes, podem manifestar sintomas asmáticos (tosse, sibilos, opressão torácica e dispnéia). Os agentes indutores geram processo inflamatório, em parte responsável pela HRB. São eles alérgenos, sensibilizantes químicos, infecções virais, poluição ambiental. Os desencadeantes são alérgenos, exercício, inalação de ar frio, de material particulado, de fumaça de tabaco e de poluentes atmosféricos⁴.

Fatores de risco

A evolução da asma é variável segundo a idade de início dos sintomas e o fator etiológico implicado^{1,4}. Em geral, 30 a 80% das crianças asmáticas iniciam seus sintomas durante os primeiros três anos de vida^{5,6}. No nosso meio, durante o primeiro ano de vida, 50% a 65% das crianças asmáticas manifestaram os primeiros sintomas⁷.

Embora a asma possa se manifestar já nos primeiros meses de vida, nessa fase é difícil se estabelecer um diagnóstico definitivo. Várias outras causas podem se exteriorizar por tosse e/ou sibilância recidivantes (Quadro 1). Anamnese detalhada (história pessoal e/ou familiar de asma ou atopia), alterações ao exame físico e achados característicos à avaliação laboratorial podem auxiliar na identificação de um diagnóstico alternativo para asma, nesses pacientes.

Estudos evolutivos com lactentes documentaram relação entre o aparecimento de sibilância precoce e a redução da função pulmonar, mesmo na ausência de sintomas, sugerindo que o tamanho pulmonar diminuído pode ser o responsável por alguns dos quadros de sibilância dos lactentes, os quais se resolvem com o crescimento da criança^{4,7,8}. Assim, no início da vida, episódios de sibilância e tosse podem ocorrer ocasionalmente; contudo, em alguns lactentes esses sintomas tornam-se frequentes, e a asma se estabelece precocemente^{1,8}.

Em lactentes, a causa mais comum de sibilância parece ser as infecções virais respiratórias, entretanto, exacerbações repetidas podem estar associadas à exposição a alérgenos. No lactente suscetível, a atopia predispõe as vias

Quadro 1 - Causas de sibilância e/ou tosse recidivante em lactentes

Asma brônquica
Infecções das vias aéreas superiores
Aspiração de corpo estranho
Aspiração de repetição
Displasia broncopulmonar
Fibrose cística
Anomalias vasculares
Insuficiência cardíaca esquerda
Anomalias traqueobrônquicas
Massas mediastinais
Imunodeficiências
Tuberculose
Síndrome de Löeffler
Toxocaríase
Alérgenos e poluentes

Adaptado de Reisman, 1993⁹

aéreas à sensibilização por alérgenos ou irritantes ambientais. A exposição precoce a altas concentrações de ácaros domiciliares, fungos (*Alternaria sp*) e alérgenos de animais é particularmente importante, nessa sensibilização^{1,7,10}.

Muito pouco se sabe sobre a progressão da asma através da infância e adolescência. A maior preocupação reside no prognóstico a longo prazo. Tem-se sugerido, freqüentemente, que a asma da criança vai “desaparecer” quando ela crescer e se tornar adulta. As evidências epidemiológicas são menos otimistas^{4,11}.

Apesar das dificuldades metodológicas nos estudos longitudinais, estima-se que a asma desapareça, na puberdade, em 30% a 50% das crianças, porém com freqüente recrudescimento na idade adulta. Apesar da remissão clínica, a função pulmonar desses pacientes permanece alterada (a tosse ou a HRB persistem). Na verdade, mais de dois terços das crianças asmáticas continuam a sofrer da doença, na puberdade e na idade adulta⁴.

A asma é uma doença complexa e vários fatores podem atuar, aumentando o risco de seu aparecimento. A análise desses fatores, de modo retrospectivo, permite identificá-los e, provavelmente, estabelecer seu papel na gênese da doença.

I - Atopia: Cerca de 80% a 90% dos asmáticos são sensíveis a, pelo menos um, dos alérgenos ambientais mais comuns, e as crianças que se sensibilizam precocemente apresentam risco bem maior de manifestar a doença¹². A exposição aos ácaros domiciliares é um importante e bem documentado fator de risco para o desenvolvimento de HRB e sintomas asmáticos em todo o mundo e, ainda, exposições em níveis superiores a 2mcg/g de antígeno Der p I aumentam o risco de a criança desenvolver sensibilização e asma¹³. Além dos ácaros domiciliares, podem, também, exercer um importante papel nessa sen-

sibilização os alérgenos de animais, como cães e gatos, de baratas e de fungos^{14,15}.

2 - Prematuridade: Sabe-se que existe maior prevalência de sintomas respiratórios e redução na função pulmonar em crianças e adolescentes nascidos prematuramente ou com baixo peso ao nascimento. Contudo, não se observa nenhuma diferença na sensibilidade atópica entre essas crianças, quando comparadas às nascidas a termo¹⁶. Na verdade, a presença de sibilos e tosse em crianças nascidas prematuramente pode ser atribuída mais a alterações anatômicas persistentes das vias aéreas ou do parênquima pulmonar do que a uma maior prevalência de atopia.

A presença de sibilos persistentes, nos nascidos prematuramente ou com baixo peso, pode, portanto, representar um fenótipo de sibilância distinto que não deveria ser confundido com asma¹⁷.

3 - Sexo: A asma é mais prevalente em meninos do que em meninas^{7,18,19}. Segundo alguns, antes dos 14 anos, essa prevalência pode ser até duas vezes maior entre os meninos. Diferenças existentes entre a geometria, o tamanho das vias aéreas e o tônus muscular, conforme o sexo, podem justificar a maior prevalência de asma entre crianças do sexo masculino^{4,19,20}.

Essa diferença na prevalência desaparece a partir dos 10 anos, quando a razão diâmetro/comprimento da via aérea se torna a mesma para meninos e meninas, provavelmente, em virtude do aumento no tamanho torácico que ocorre nos meninos, durante a puberdade.

4 - Fumaça do tabaco: Os efeitos da fumaça do tabaco sobre a saúde respiratória das crianças têm sido revistos exaustivamente. Mães que fumam na gestação têm recém-nascidos de baixo peso e, conseqüentemente, com trato respiratório também comprometido. Mães e pais que fumam no mesmo ambiente em que se encontram seus filhos praticamente dobram a probabilidade de eles apresentarem infecção respiratória grave e sibilância, muitas delas necessitando internação ou atendimento médico²¹⁻²³. Sem dúvida, o tabagismo passivo é o fator de risco mais bem documentado para a manifestação de doenças respiratórias, mas são conflitantes as evidências da existência de associação entre asma e tabagismo passivo. Alguns estudos confirmam essa associação^{22,24}, outros não^{25,26}. Apesar disso, a maioria deles tem relacionado a exposição involuntária à fumaça de tabaco com aumento na prevalência, incidência e morbidade da asma na infância.

5 - Infecções respiratórias: É complexo o papel exercido pelas infecções respiratórias bacterianas e virais no desenvolvimento da asma. Entre elas as mais frequentes são as por vírus sincicial respiratório (VSR), adenovírus e por *influenzae*. A infecção pelo VSR, além de ser responsável por lesões estruturais importantes da mucosa respiratória e manutenção de sintomas respiratórios por tempo variável, em alguns pacientes, pode desencadear

ativação de mecanismos celulares de padrão Th2, facilitando a sensibilização posterior a aeroalérgenos²⁷.

6 - Aleitamento natural: Nos primeiros três anos de vida, o aleitamento natural exerce efeito benéfico sobre a incidência de eczema, alergia alimentar, sensibilização atópica e “doença sibilante”. O leite materno pode, ainda, prevenir o aparecimento de infecções respiratórias e gastrintestinais. Existem, entretanto, poucos indícios de um efeito protetor persistente do aleitamento natural sobre a incidência de asma na infância^{28,29}.

Classificação da gravidade da asma

Para se estabelecer um plano adequado de tratamento para o paciente asmático, é importante que se saiba a gravidade da sua doença, que é baseada na presença de sintomas, limitação das atividades físicas, visitas a serviços de emergência e alterações de provas de função pulmonar. Nessa avaliação, os pacientes devem ser considerados fora de exacerbações agudas. Segundo o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, a asma pode ser classificada como Leve, Moderada ou Grave¹.

São considerados portadores de *asma leve* os que apresentam sintomas (chiado, aperto no peito, falta de ar, tosse) no máximo duas vezes por semana ou apenas aos exercícios, geralmente de curta duração e que são rapidamente aliviados com broncodilatadores. Eles têm atividades, geralmente, normais, sem perda de mais do que um dia ocasional de trabalho ou escola. As crises duram menos do que um dia por mês e são facilmente controladas com broncodilatadores, não sendo necessário ir ao pronto socorro ou unidades 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, não considerando o uso eventual para prevenção de asma de exercício. Os valores do 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). A monitoração do PFE durante três ou mais semanas, usualmente, é desnecessária, e quando realizada, o PFE mínimo é sempre superior a 90% do MVP.

Os portadores de *asma moderada* apresentam 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 repetidos 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 de sintomas mais do que duas vezes por semana, mas não diariamente ou menos

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 na faixa de normalidade após o uso de broncodilatadores. Na monitorização do PFE, observam-se valores mínimos entre 75 e 90% do MVP.

São considerados portadores de *asma grave* os que apresentam sintomas contínuos, com crises com risco de vida ou necessitando 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 ocorre mais de duas vezes ao dia para alívio de sintomas, 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 da asma na intercrise

1 – Considerações gerais

São objetivos do tratamento da asma na intercrise controlar sintomas, prevenir exacerbações agudas, manter provas de função pulmonar a prática de exercícios, evitar os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados para o seu tratamento, prevenir o desenvolvimento de obstrução irreversível das vias aéreas e prevenir a mortalidade por asma^{1,4}.

Tais objetivos serão conseguidos mediante educação do paciente de modo a desenvolver um padrão para o manejo da asma, acesso e monitorização de gravidade da asma com medidas objetivas da função pulmonar, evitar ou controlar desencadeantes e estabelecer planos para o manuseio crônico da terapêutica instituída^{1,4}.

A asma pode ser desencadeada ou agravada por múltiplos fatores, conforme a faixa etária. Nas crianças eles são os seguintes: os alérgenos inaláveis (ácaros domésticos: *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e a *Blomia tropicalis*; fungos; alérgenos eliminados de animais: gato, cão e pássaros e de baratas), as infecções das vias aéreas superiores, as mudanças climáticas, a exposição a poluentes ambientais (fumaça de tabaco e outros irritantes), o exercício e fatores emocionais^{7,30-32}. A identificação desses fatores envolvidos na gênese e/ou agravamento da asma é o primeiro passo para o estabelecimento de um plano de tratamento efetivo. Para os pacientes alérgicos, a redução da carga alérgica intradomiciliar constitui-se na primeira linha antiinflamatória no tratamento da asma^{1,4,33}.

É no interior do dormitório que as crianças permanecem a maior parte do tempo; portanto, é nele que as medidas de controle ambiental devem ser tomadas de modo mais intenso. O revestimento de colchões e travesseiros com material impermeável aos ácaros e a lava-

gem semanal das roupas de cama, inclusive cobertores e acolchoados, a temperaturas superiores a 55°C agem controlando a proliferação dos mesmos. A remoção de objetos que funcionam como reservatório de alérgenos (brinquedos, bichos de pelúcia, livros) deve ser realizada. As cortinas e carpetes devem ser removidos e a instalação de pisos capazes de serem limpos com pano úmido deve ser estimulada³⁴. O uso de substâncias acaricidas ainda é controverso³⁵. Dentro das residências deve se evitar objetos que retenham umidade como vasos de planta, fonte importante de fungos.

A remoção de animais (cão, gato e outros mascotes) e dos reservatórios de seus alérgenos, do interior dos domicílios é fundamental para os pacientes que sejam sensíveis a eles³⁶. O controle dos alérgenos de baratas pode ser realizado com algumas medidas como os alimentos devem ser bem acondicionados e as lixeiras tampadas, os ralos devem ser tampados e deve-se usar iscas para matá-las, em pontos estratégicos da cozinha e áreas externas da casa³⁴⁻³⁶.

Imunoterapia específica

Os pacientes portadores de asma leve ou moderada, com mecanismo IgE comprovado, por anamnese e investigação laboratorial (teste cutâneo ou IgE específica por RAST), que não tenham se beneficiado apenas pelo controle ambiental, são candidatos à imunoterapia específica. Ela deve ser realizada com alérgenos padronizados e por especialista, considerando-se a possibilidade de reações anafiláticas. Apesar de bem estabelecida nas alergias respiratórias sazonais (polinose) e nas reações às picadas de insetos da classe *Hymemoptera* (abelha, vespa, marimbondo, formiga), tem na asma, ainda, alguns questionamentos.

Estudo de metanálise confirmou efeito benéfico da imunoterapia específica em pacientes com asma, revelado por redução de sintomas e da HRB específica e não específica³⁷. Outro estudo colaborativo, multicêntrico e controlado por placebo, em crianças com asma moderada e em tratamento farmacológico ideal, não documentou efeito aditivo da imunoterapia específica ao esquema de tratamento que os pacientes recebiam³⁸.

2 – Tratamento farmacológico

Alguns pontos são fundamentais ao se estabelecer um plano de tratamento para pacientes asmáticos. A via inalatória é a preferencial para a administração de fármacos, pois permite a ação destes diretamente no órgão acometido. Entretanto, quando se utiliza o aerossol dosimetrado, recomenda-se, sobretudo para crianças menores, o seu emprego em associação a espaçador, se possível valvulado³⁹. O volume do espaçador é dependente da idade da criança. Para as menores devem-se utilizar os com 350 ml e para as maiores, os de até 700 ml^{1,4}. Esse método de administração permite um melhor aproveitamento dos

fármacos prescritos. Com relação aos dispositivos de pó seco, apenas as crianças maiores conseguem utilizá-los de modo mais apropriado⁴⁰. As soluções para nebulização podem ser administradas por compressor comum, tendo-se a solução salina como veículo.

Outro ponto importante diz respeito ao fato de, em adultos, ter-se documentado a presença de inflamação das vias aéreas mesmo em pacientes com formas leves de asma e nos de instalação recente⁴¹. Esse fato tem sido justificativa para a prescrição precoce de tratamento com agentes antiinflamatórios.

Segundo o principal mecanismo de ação, os medicamentos empregados no tratamento da asma podem ser divididos em duas categorias: os de alívio e os controladores⁴². Os de alívio (β_2 agonistas de curta duração, brometo de ipratrópio, teofilina e derivados, e corticosteróides sistêmicos) são administrados para controle de sintomas agudos. Os controladores (β_2 agonistas de longa duração, cromoglicato dissódico, nedocromil sódico, cetotifeno, glicocorticosteróides inalatórios e os antileucotrienos) são administrados por período de tempo prolongado para controle da inflamação.

Agentes β_2 agonistas de curta duração

Os agentes β_2 agonistas de curta duração são as drogas de primeira linha no tratamento de alívio da asma aguda e na prevenção da asma induzida por exercício^{1,4,42}. Estimulam os receptores β_2 adrenérgicos, promovem relaxamento da musculatura lisa do brônquio, protegem as vias aéreas contra a inalação de estímulos constritores, reduzem o extravasamento de fluído pela microcirculação, aumentam o transporte mucociliar e inibem a liberação de mediadores pré-formados e recém-sintetizados. A sua eficácia e efeitos colaterais são dependentes da via de administração^{1,4,42}.

Disponíveis como aerossol dosimetrado, inalador de pó seco, solução para nebulização, xarope e comprimidos, têm na via inalatória a preferencial para a sua administração. Por meio dela atingem efeito broncodilatador máximo nos primeiros 10 minutos após sua inalação; duração máxima de 6 horas e menor incidência de tremores, palidez e taquicardia⁴³.

O uso contínuo desses fármacos foi associado à piora do controle da asma e ao aumento de sua mortalidade^{44,45}. As principais causas desses efeitos adversos ainda permanecem desconhecidas; todavia, são limitadas aos agentes administrados por via inalatória, sobretudo por aerossol dosificador. Não foram documentados efeitos adversos quando os mesmos foram associados a corticosteróide inalado^{46,47}. Evidências clínicas têm sugerido que o aumento da mortalidade por asma estaria relacionado ao uso contínuo de fenoterol por via inalatória^{44,48}. Estudo caso-controle pareado (Saskatchewan, 1978 a 1987) documentou um aumento do risco de morte ou quase morte por asma associado ao uso regular, por via inalatória, de agentes β_2 agonistas, sobretudo o fenoterol⁴⁴. Entretanto,

em avaliação posterior desse mesmo estudo, durante seguimento por sete anos, observou-se estar a prescrição inicial preferencial de fenoterol associada às formas mais graves de asma, sugerindo que os resultados observados poderiam ter sido falseados por indicação⁴⁹. O mesmo foi confirmado por outro estudo⁵⁰.

Estudos recentes não documentaram efeitos deletérios ou benéficos sobre o controle de pacientes com asma em uso regular de agentes β_2 agonistas por via inalatória⁵¹⁻⁵⁴. Assim, recomenda-se que elas sejam usadas quando necessárias; entretanto, se um paciente individual tem um melhor controle da asma com o uso contínuo, este não estaria contraindicado desde que associado a tratamento antiinflamatório⁵¹.

Agentes anticolinérgicos

O brometo de ipratrópio (BI) é o principal representante dos agentes anticolinérgicos utilizados no tratamento da asma brônquica. Derivado quaternário da atropina, tem ação tópica e ausência de efeitos cardiovasculares ou sobre o sistema nervoso (tremor, excitação). A secura e o gosto ruim na boca, ao contrário da atropina, têm sido raramente relacionados ao uso do BI. Midríase, aumento da pressão intraocular e déficit de acuidade visual não têm sido referidos. Nas doses recomendadas e por via inalatória, o BI tem ação restrita à árvore respiratória, sobretudo à musculatura lisa do brônquio. 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 mucosas⁵⁵.

Em crianças, a administração combinada de BI a agentes β_2 agonistas tem se mostrado superior, no controle da crise aguda de asma, quando comparada a das drogas isoladamente⁵⁶⁻⁵⁸. O mesmo não foi observado com adultos. O BI se encontra disponível apenas para administração por via inalatória (aerossol dosificador e solução para nebulização).

Teofilina e derivados

A teofilina, um inibidor fraco e não-seletivo da fosfodiesterase, além de sua atuação como broncodilatador leve, possui atividades antiinflamatórias. Há muito utilizados no tratamento da asma, a teofilina e seus derivados têm recentemente ganho um novo impulso por conta de ação antiinflamatória⁵⁹. A teofilina é apontada como droga terciária no manejo da asma aguda^{1,4,42,60}. Estudos de metanálise demonstram ausência de efeito broncodilatador adicional ao obtido com os agentes β_2 agonistas administrados de forma isolada em pacientes com crise aguda de asma. Para pacientes com asma crônica, a teofilina tem sido recomendada para os com manifestação de asma noturna. A sua eficácia broncodilatadora bem como a sua toxicidade estão diretamente relacionadas à sua concentração sérica. Maiores efeitos anti-asmáticos ocorrem entre os níveis de 10 a 20 mcg/ml de teofilinemia. Esse

fato torna necessária a monitorização dos seus níveis séricos, fator limitante para sua ampla utilização^{1,4,42,60}.

A teofilina é de metabolização hepática e, portanto, sofre interferência de várias drogas e/ou situações clínicas com o seu metabolismo e, conseqüentemente, com os níveis séricos. O metabolismo é lento no recém-nascido e no idoso, em hepatopatias, no edema pulmonar, infecções virais, uso concomitante de cimetidina, ciprofloxacina, troleandomicina, propranolol e está aumentado no uso de nicotina, dieta rica em proteínas, frituras, fenobarbital, fenitoína e rifampicina⁶⁰.

Os efeitos colaterais mais freqüentes são os que envolvem o aparelho gastrointestinal: anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, hematêmese e melena. Entretanto, os cardiovasculares (palpitações, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular ou ventricular, fibrilação atrial ou ventricular, hipotensão e parada cardíaca) e os sobre o sistema nervoso (tonturas, agitação, desmaios, tremores, convulsão, coma, irritabilidade, letargia, dificuldade de aprendizado e depressão) são os mais graves⁶⁰. Em estudo avaliando a ação da teofilina sobre o aprendizado, comportamento e afetividade de crianças asmáticas em tratamento com teofilina de liberação lenta, não detectamos alterações significativas⁶¹.

Agentes β_2 agonistas de longa duração

Os agentes β_2 agonistas de longa duração, salmeterol e formoterol, têm demonstrado, em estudos clínicos, duração de ação broncodilatadora por até 12 horas. Ambos são bem tolerados, muito potentes e têm, no início de ação broncodilatadora mais rápido para o formoterol, a principal diferença na sua farmacologia clínica. A interação físico-química desses fármacos com a dupla camada de lipídeos que compõem a membrana celular é a responsável pelo início de ação, mais do que a sua ligação a um exo-receptor⁶². O início de ação broncodilatadora mais rápido, já nos primeiros 15 minutos após a inalação de dose única de formoterol, decorre deste ser mais hidrofílico que o salmeterol.

Utilizando-se modelo de asma induzida por exercício, pode-se documentar efeito protetor desses fármacos por até 12 horas. Avaliando a duração do efeito broncodilatador após inalação de dose única de salmeterol (aerossol dosimetrado e inalador de pó seco-rotadisk®) em crianças durante crise aguda de asma, observamos broncodilação máxima aos 60 minutos e manutenção por até nove horas, na metade delas⁶³.

Os agentes β_2 agonistas de longa duração são indicados no tratamento de manutenção para pacientes com formas moderada/grave de asma e que necessitam de tratamento diário com corticosteróides inalados^{1,4,42,60}. Neles, esse esquema, de modo regular, tem possibilitado a redução dos sintomas diários de asma bem como da freqüência de asma noturna, a diminuição no consumo de medicação de alívio (β_2 agonistas de curta duração), melhora da função pulmonar e diminuição das flutuações do pico de fluxo

expiratório, redução da HRB específica, o não desenvolvimento de taquifilaxia e a redução dos corticosteróides^{64,65}. Em estudo evolutivo, com duração de quatro meses, avaliou-se a ação do salmeterol e do salbutamol sobre a HRB inespecífica à metacolina. Observou-se persistência da ação protetora desses fármacos sobre a broncoprovocação induzida por metacolina, de modo mais intenso durante o período de tratamento com o salmeterol, e sem a sua perda ao final do estudo⁶⁶.

Em estudos evolutivos com um ano de acompanhamento, compararam-se os efeitos dos agentes β_2 agonistas de longa duração com doses baixas de dipropionato de beclometasona sobre a evolução da asma e da HRB inespecífica. Os pacientes tratados com o corticosteróide inalado apresentaram melhor evolução clínica (redução de sintomas, maior estabilidade do pico de fluxo expiratório, redução do consumo de medicação de alívio) e modificações significativas da HRB inespecífica à metacolina. Os tratados com salmeterol manifestaram controle dos parâmetros clínicos e espirométricos, e não houve agravamento da HRB, entretanto, tiveram taxa de crescimento em estatura significativamente superior aos que receberam corticosteróides^{64,65}.

No tratamento da asma na criança, a posição definitiva dos agentes β_2 agonistas de longa duração ainda não está totalmente estabelecida. As observações disponíveis não autorizam a sua administração, de modo isolado, como monoterapia⁶⁷.

Nedocromil sódico / Cromoglicato dissódico

O nedocromil sódico e o cromoglicato dissódico bloqueiam os canais de cloro e, desse modo, reduzem o influxo de cálcio às células com conseqüente bloqueio da liberação de mediadores⁶⁸. O nedocromil pode modular a liberação de taquicinas a partir de nervos sensoriais das vias aéreas, com inibição de tosse, de edema de microvasculatura das vias aéreas e de sensação de falta de ar e chiado no peito. O nedocromil sódico e o cetotifeno, *in vitro*, demonstram-se capazes de reverter a queda no número de receptores β_2 pulmonares, quando do uso crônico de agentes β_2 agonistas, mas o mecanismo ainda não está esclarecido^{69,70}. Têm demonstrado ser capazes de bloquear a asma induzida pelo exercício. O nedocromil sódico tem um efeito protetor na broncoconstrição induzida por aspirina e protege contra os efeitos de nebulizações ultra-sônicas com água, sendo mais efetivo que o cromoglicato dissódico. Ambas as drogas são efetivas contra estímulos de ar frio. O cromoglicato está disponível sob a forma de aerossol dosimetrado, inalador de pó seco-Spinaler® e solução para nebulização, e o nedocromil sódico, sob a forma de aerossol dosimetrado.

Cetotifeno

Antagonista de receptores H1, o cetotifeno tem, além da ação antihistamínica, ação antialérgica. Tem sido muito utilizado como droga preventiva. Estudo realizado

entre lactentes com risco elevado de desenvolverem doença atópica, por serem filhos de pais atópicos, demonstrou efeito protetor entre os que receberam tratamento ativo quando comparados aos do grupo placebo⁷¹. Outro estudo realizado entre crianças alérgicas, portadoras de dermatite atópica, verificou a ação preventiva do cetotifeno quanto ao aparecimento de asma entre esses pacientes. A frequência de desenvolvimento de asma entre os tratados com cetotifeno foi três vezes menor quando comparados aos tratados com placebo. A maior eficácia foi entre os pacientes com níveis elevados de IgE sérica⁷².

Antileucotrienos

Os antileucotrienos constituem grupo de fármacos recentemente disponível para uso em nosso meio. Formados a partir dos fosfolípidos da membrana celular, os leucotrienos (LT) são mediadores importantes na fisiologia da asma brônquica. O LTB₄ é um potente agente quimiotático para neutrófilos. Os LTC₄, LTD₄ e LTE₄ agem contraindo a musculatura lisa das vias aéreas, aumentam a permeabilidade vascular, promovem vasodilatação, hipersecreção de muco, edema de mucosa e redução do transporte mucociliar⁷³.

Dentre os antileucotrienos, dois grupos com mecanismos distintos de ação são conhecidos: os antagonistas dos receptores dos LT (zafirlucaste, pranlucaste e montelucaste) e os inibidores de síntese (da 5-Lipo-oxigenase [5-LO]; Zileuton e ABT-761). Os primeiros competem com os LTs pela ligação aos receptores de LTD₄ (T₁), e os inibidores da 5-LO impedem a síntese dos LT (não disponível no nosso meio)⁷³. Estudos em adultos têm demonstrado, com relação aos antagonistas dos receptores para o LTD₄, capacidade de atenuar o desencadeamento de broncoespasmo induzido por alérgeno, exercício ou aspirina. Observa-se também atuação discreta sobre a reatividade das vias aéreas e redução do número de basófilos e linfócitos, assim como dos níveis de citocinas presentes em lavado broncoalveolar, após desencadeamento com alérgeno. Questiona-se um efeito aditivo dos antagonistas dos LTs aos glicocorticosteróides⁷⁴.

No nosso meio estão disponíveis o zafirlucaste (a partir dos 12 anos, comprimidos de 20 mg, duas tomadas ao dia) e o montelucaste (a partir dos seis anos, comprimidos mastigáveis 5 mg [6 a 12 anos], comprimidos 10 mg [> 12 anos], dose única diária). Estudos recentes com montelucaste em crianças têm demonstrado efeito similar ao de baixas doses de glicocorticosteróide inalado, acompanhado por melhora na qualidade de vida, redução no consumo de medicação de alívio, maior estabilização do pico de fluxo expiratório, redução da eosinofilia em sangue periférico e em escarro induzido por inalação de salina hipertônica (possível ação antiinflamatória?)^{75,76}. Segundo o II Consenso Brasileiro no manejo da Asma, os leucotrienos têm sido recomendado para crianças portadoras de asma leve/moderada¹.

Glicocorticosteróides inalados

Os glicocorticosteróides (GC) inalados têm sido considerados como drogas antiinflamatórias de primeira escolha no tratamento profilático da asma crônica. Combinam alta potência antiinflamatória local e menor incidência de efeitos colaterais, estes muito frequentes com os GC administrados por via oral. Têm elevadas afinidade de ligação com o tecido respiratório e potência antiinflamatória local; após serem absorvidos pela mucosa, são extensamente metabolizados pelo fígado em produtos destituídos de efeitos adversos^{77,78}.

O sucesso dos GC no tratamento da asma é provavelmente resultado das várias ações e interações celulares, que têm efeitos supressivos sobre o processo inflamatório. Os GC interferem com a síntese de enzimas proteolíticas, de pró-mediadores derivados do ácido araquidônico, de fatores quimiotáticos, na diferenciação de monócito a macrófago, na ativação de linfócitos B e T e na produção de citocinas^{77,78}. Os GC inibem os genes produtores de citocinas envolvidas na ativação, maturação e recrutamento das células participantes do fenômeno inflamatório: interleucina (IL)-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF (fator de necrose tumoral) α , GM-CSF (fator de crescimento de colônias de granulócitos e monócitos), RANTES e a Eotaxina^{77,78}. Desse modo, reduzem a migração de células inflamatórias ao pulmão bem como a síntese e liberação de mediadores. Os GC promovem também a redistribuição dos linfócitos e dos monócitos circulantes bem como do *pool* marginado de neutrófilos. Além disso, modulam a expressão da sintetase induzida do NO, ativada por citocinas^{77,78}. Esta enzima atua sobre as células da mucosa respiratória promovendo a produção de NO, que em quantidades fisiológicas induz o relaxamento do brônquio. Entretanto, em concentrações elevadas ocasiona broncoconstrição. O bloqueio da enzima é revelado pela diminuição da liberação de NO no ar expirado após o início do tratamento com GC inalado^{77,78}.

Com relação à resposta a antígenos, os GC a modificam diminuindo a endocitose, reduzindo a regulação das moléculas de classe II do Complexo Principal de Histicompatibilidade na apresentação do antígeno além de diminuir a produção de IL-1. Os GC também aumentam a síntese de receptores β e restabelecem a *down regulation* observada em pacientes que utilizam continuamente os agentes β agonistas^{77,78}.

De maneira geral, os GC são bem tolerados e seguros quando utilizados em doses recomendadas. Entretanto, o risco potencial de efeitos adversos é pequeno e contrabalançado por sua eficácia^{77,78}. Do ponto de vista clínico, os GC inalados são efetivos independentemente da gravidade da asma. Controlam sintomas, reduzem exacerbações e hospitalizações, promovem melhora da função pulmonar e diminuem a HRB. Evidências clínicas atuais reforçam a idéia de que o tratamento precoce com os GC inalados previne as alterações estruturais irreversíveis decorrentes do remodelamento das vias aéreas^{77,78}.

Estudo recente de meta-análise avaliou o efeito profilático dos GC inalados na asma da criança⁷⁹. Foram analisados estudos randomizados, duplo-cegos contra placebo e que tivessem dados de avaliação clínica (escore de sintomas, uso de medicação concomitante) ou dados laboratoriais, tais como a medida do pico de fluxo expiratório. Dos 93 selecionados, apenas 23 reuniram os critérios de inclusão. A melhora relativa dos sintomas foi de 50%, a redução no consumo de agentes β_2 agonistas foi de 37%, a redução no consumo de GC orais foi de 68% quando comparados os tratados com GC inalados contra o placebo. Entretanto, a melhora em valores absolutos do pico de fluxo expiratório foi de 38 L/minuto. Concluem os autores a favor dos GC como drogas efetivas no tratamento profilático da asma na criança⁷⁹.

A disfonia, a candidíase mucosa, a tosse e a irritação da garganta são os principais efeitos adversos locais do tratamento com GC inalado, facilmente controlados com medidas de assepsia e reversíveis com a interrupção da droga. Entre os efeitos sistêmicos indesejáveis, em geral dose dependentes relatam-se: supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, efeitos sobre o metabolismo ósseo e interferências sobre o crescimento⁷⁷⁻⁷⁹.

Nos últimos anos, vários GC inalados tornaram-se disponíveis em nosso meio para o tratamento da asma. Além do dipropionato de beclometasona foram incorporados ao nosso arsenal terapêutico a flunisolida, o propionato de fluticasona, a budesonida e o acetato de triancinolona^{1,77,78}.

Outros tratamentos

Em pacientes portadores de asma grave corticodependente, alguns fármacos têm sido utilizados com o intuito de potencializar a ação dos GC, permitir a redução das doses empregadas e conseqüentemente reduzir os efeitos colaterais. São pouco utilizados em Pediatria e devem permanecer reservados apenas ao especialista. Entre elas destacam-se: anti-maláricos, sais de ouro, metotrexate, troleandomicina, gamaglobulina para uso intravenoso, ciclofosfamida e a ciclosporina⁸⁰.

Assim, como esquema de tratamento proposto pelo II Consenso Brasileiro na Manejo da Asma¹ temos o seguinte:

- para as crianças portadoras de *asma leve*, o tratamento deve ser limitado às exacerbações agudas administrando-se por via inalatória um agente β_2 agonista de curta duração associado ao BI. Na impossibilidade de se utilizar a via inalatória, os agentes β_2 agonistas ou teofilina podem ser administrados por via oral. Para as crianças maiores e que apresentem asma induzida por exercício, o uso prévio de cromoglicato dissódico ou nedocromil sódico pode ser indicado;

- o tratamento com agentes antiinflamatórios está recomendado para os com *asma moderada*. Indiscutivelmente, os GC são os principais agentes antiinflamatórios,

e a sua ação pode ser observada de modo rápido ao contrário do que ocorre com os outros fármacos. Entretanto, a possibilidade de efeitos colaterais decorrentes desse esquema de tratamento, obriga o acompanhamento desses pacientes de modo mais próximo e freqüente. Para alívio de sintomas agudos, esses pacientes podem receber um agente β_2 agonista de curta duração inalado associado ao BI (crianças menores), quando necessário (máximo 4 vezes/dia);

- iniciar esquema de tratamento com GC inalado, se por aerossol dosimetrado, este deverá ser acoplado a um espaçador valvulado, e o paciente deve ser reavaliado em quatro a seis semanas. Havendo controle, a dose do GC deverá ser reduzida gradativamente e, se possível, substituída por cromoglicato dissódico ou nedocromil sódico inalados. Caso não haja controle, recomenda-se adicionar ao esquema anterior um agente β_2 agonista de longa duração ou teofilina de liberação lenta, sendo o paciente reavaliado em três meses. Obtendo-se melhora, a teofilina e/ou β_2 agonista de longa duração devem ser retirados, reduzida a dose de GC inalado e, a seguir, substituído pelo cromoglicato dissódico ou nedocromil sódico. Se não houver controle, recomenda-se dobrar a dose do GC inalado, que deverá ser assim mantida até atingir-se a sua estabilização. 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 portador de *asma grave*. Nesse caso recomenda-se a utilização de GC orais por curto período de tempo e, caso não seja possível, deverá ser utilizado o esquema de dias alternados ou mantida a menor dose capaz de estabelecer controle. Os GC de vida média intermediária (prednisona, prednisolona e deflazacorte) são os que permitem emprego em esquema de dias alternados. A partir do controle, o GC oral deverá ser suspenso, e a remoção dos outros agentes terapêuticos deverá seguir os mesmos passos do tratamento da asma moderada. Para crianças maiores, recomenda-se empregar a fluticasona, na metade da dose à que a criança vinha sendo submetida, antes da administração do GC oral;

- para as crianças com menos de cinco anos de idade, a dose inicial recomendada de GC inalado a ser administrada é de 200 a 500 mcg de dipropionato de beclometasona/dia ou equivalente. Para as maiores, a dose oscila entre 500 e 1 000 mcg de dipropionato de beclometasona/dia ou equivalente. Em ambas situações, recomenda-se o uso de espaçador seguido por higiene oral para reduzir a dose de GC a ser deglutida. Outro ponto em que há diferenças com relação à idade diz respeito ao uso dos β_2 agonista de longa duração inalados, viáveis após os cinco anos de idade. Para lactentes, a disponibilidade de GC sob a forma de solução para nebulização permite utilizá-los já no primeiro ano de vida.

- em lactentes e na presença de dermatite atópica e/ou rinite alérgica e/ou conjuntivite alérgica associadas à

asma, o cetotifeno deve ser considerado. O mesmo ocorrendo quando não houver possibilidade de administração do cromoglicato ou de nedocromil sódico. Para crianças com idade superior a seis anos, o antagonista dos receptores de leucotrienos, montelucaste e a partir dos 12 anos, ambos, montelucaste e zafirlucaste podem ser considerados em substituição a baixas doses de corticosteróides inalados.

Sabendo-se que a asma não é uma doença de causa única, o conhecimento dos fatores desencadeantes e/ou agravantes a ela relacionados permitirá que medidas eficazes de controle possam ser instituídas, e, em associação ao tratamento farmacológico adequado, se ofereçam melhores controle da doença e qualidade de vida a esses pacientes.

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 (no prelo).
- Holgate ST. The immunopharmacology of mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S7-16.
- Barnes PJ. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S73-83.
- National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute. Practical Guide for the Diagnosis and Management of Asthma, NIH publication nº 97-4053, 1997.
- Schuhl JF, Alves da Silva I, Toletti M, Telaine A, Prudente I, Holgado D. The prevalence of asthma in schoolchildren in Montevideo, Uruguay. *Allergol Immunopathol* 1989; 17: 15-9.
- Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Childh* 1991; 66: 1050-53.
- 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.
- Martinez FD, Wright L, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ - Asthma and wheezing in the first 6 years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-38.
- Reisman JJ, Canny GJ, Levinson H. Wheezing in infants and young children In: Tinkelman DG, Naspitz CK, ed. *Childhood asthma. Pathophysiology and treatment*. 2ª ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 255-82.
- Peat, JK, Tovey ER, Toelle BG. House-dust mite allergens: a major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 152: 144-46.
- Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Asthma from childhood at age 21: the patient and his (or her) disease. *Br Med J* 1982; 284: 380-82.
- Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Holdaway MD, Flannery EM. Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 949-56.
- Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House-dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 897-906.
- Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, Pollart SM, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am Ver Respir Dis* 1993; 147: 573-578.
- Sporik R, Ingram MJ, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TAE. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388-1392.
- von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123: 223-229.
- von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996; 51: S3-S6.
- Frischer T, Kuehr J, Meinert R, Karmaus W, Urbanek R. Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 771-75.
- Landau LI. Risks of developing asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 314-318.
- Roorda RJ. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. *Thorax* 1996; 51: S7-S12.
- Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-11.
- Chen Y. Environmental tobacco smoke, low birth weight, and hospitalization for respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 54-58.
- Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordvall L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eu J Epidemiol* 1993; 9: 517-26.
- Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-26.
- Ulrik CS, Backer V, Hesse B, Dirksen. Risk factors for development of asthma in children and adolescents: findings from a longitudinal population study. *Respir Med* 1996; 90: 623-630.
- Lewis S, Butland B, Strachan D. Study of aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. *Thorax* 1996; 51: 670-676.
- Peat JK. Prevention of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1545-55.
- Poysa L, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Atopy in childhood and diet in infancy. A nine-year follow-up study. I. Clinical manifestations. *Allergy Proc* 1991; 12: 107-111.
- Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JCM et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Childh* 1993; 68:724-728.
- Rizzo MC, Solé D, Rizzo A, Holanda MA, Rios JBM, Wandalsen NF et al. Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras, estudo multicêntrico. *J pediatr (Rio J.)* 1995,71: 31-35.
- Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1356-63.
- Custovic A, Taggart SC, Franais HC et al. Exposure to house dust allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 64-72.

33. Druham SR. Allergen avoidance measures. *Respir Med* 1996; 90: 441-5.
34. Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WA. Indoor allergens and asthma: report of the third international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: S1-S24.
35. Woodfolk JA, Hayden ML, Couture N, Platts-Mills TAE. Chemical treatments of carpets to reduce allergen: comparison of effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 325-33.
36. Chapman MD, Woodcock A. Domestic allergens in public places II: dog (Can f I) and cockroach (Bla g II) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1246-52.
37. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
38. Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Shuberth KC, Bacon JR et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-31.
39. Souza LSF. Aerosolterapia na asma da criança. *J pediatri (Rio J)* 1998; 74:189- 204.
40. Solé D, Rizzo MCFV, Pimentel AF, Sano 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 pediatri (Rio J.)* 1995;71 82-87.
41. Laitinen LA, Laitinen A, Altraja A, Virtanen I, Kampe M, Simonsson BG et al. Bronchial biopsy findings in intermittent or "early" asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:S3-6.
42. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. NIH publication 97-4053, 1997.
43. Scalabrini DMF, Solé D, Naspitz CK. Efficacy and side effects of Beta 2- agonists by inhaled route in acute asthma in children: comparison of salbutamol, terbutaline and fenoterol. *J Asthma* 1996, 33: 407-415.
44. 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.
45. Sears MR, Taylor DR, Print CG. Regular inhaled β -agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-6.
46. Piacentini GL, Peroni DG, Vicentini L, Benedetti M, Spezia E, Martinati LC. Beta 2 agonists, exposure to allergens and bronchial hyperreactivity in children with allergic asthma. *Pediatr Med Chir* 1995; 17: 515-7.
47. Ogawa C, Sano Y. Long-term effects of inhaled beta-2-agonists on bronchial hyperresponsiveness in asthmatics. *Nippon-Rinsho* 1996; 54: 3081-6.
48. Pearce N, Crane J, Beasley R, Burgess C, Jackson R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax* 1992; 47:574.
49. Blais L, Ernst P, Suissa S. Confounding by indication and channeling over time: the risks of beta 2-agonists. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1161-9.
50. Garrett JE, Lanes SF, Kolbe J, Rea HH. Risk of severe life threatening asthma and β agonist type: an example of confounding by severity. *Thorax* 1996; 51: 1093-99.
51. Drazen JF, Israel E, Boushey HA, 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.
52. Apter AJ, Reisine ST, Willard A, Clive J, Wells M, Meterky M et al. The effect of inhaled albuterol in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:295-301.
53. Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between β -agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993; 270: 1842-45.
54. Evans DW, Salome CM, King GG, Rimmer SJ, Seale JP, Woolcock AJ. Effect of regular inhaled salbutamol on airway responsiveness and airway inflammation in rhinitic non-asthmatic subjects. *Thorax* 1997; 57: 136-42.
55. Fryer AD, Costello RW, Jacoby DB. Cholinergic mechanisms and anticholinergic therapy in respiratory diseases In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EE, Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW. *Allergy principles and practice*. 5^a ed. St Louis: Mosby; 1998. p.668-77.
56. Naspitz CK, Solé D. Treatment of acute wheezing and dyspnea attacks in children under 2 years old. Inhalation of fenoterol plus ipratropium bromide versus fenoterol. *J Asthma* 1992; 29: 253-56.
57. Ullah MI, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36:523-9.
58. Schuh S, Johnson DW, Callahan S. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 639-45.
59. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in asthma: time for reappraisal? *Eur Resp J* 1994; 7: 579-91.
60. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJ. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:1-17.
61. Gil CA, Silveira MLM, Soares FJP, Solé D, Naspitz CK. Estudo dos efeitos do tratamento com teofilina sobre os aspectos cognitivos e emocionais de crianças com asma brônquica. *Rev Paul Pediatr* 1993; 11: 157-59.
62. Anderson GP, Linden A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Resp J* 1994; 7: 569-78.
63. Solé D, Rizzo MCFV, Porto IM, Gomez ICD, Sano F, Figueiredo ML et al. Duração do efeito broncodilatador do salmeterol inalado (pó seco e aerosol dosificador) em crianças com asma aguda. *J pediatri (Rio J.)* 1996; 72:14-19.
64. Simons FER, Dolovich J, Moot DW, Mazza JA, Lytle B, Becker AB et al. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-65.
65. Verbene AAPH, Frost C, Roorda RJ, Laag H, Kerrebijn KF et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-95.
66. Verbene AAPH, Hop WCJ, Creyghton FBM, Van Rooij RWG, Van den Berg M, De Jongste JC et al. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:938-46.
67. Verbene AAPH. Managing symptoms and exacerbations in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15:46-50.

68. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 771-8.
69. Kioumis I, Ukena D, Barnes PJ. The effect of nedocromil sodium on down-regulation of pulmonary beta-receptors. *Clin Sci* 1989; 76:599-603.
70. Bretz U, Martin U, Mazzoni L, Ney UM. β -adrenergic tachyphylaxis in the rat and its reversal and prevention by ketotifen. *Eur J Pharmacol* 1983; 86:321-6.
71. Bustos GJ, Bustos D, Bustos GL, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 568-73.
72. Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talarico S, Baba M, Solé D *et al.* Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 68: 233-236.
73. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1-13.
74. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, Botto A, Busse WW, Kundu S *et al.* Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, a bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52: 45-8.
75. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A *et al.* Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235-40.
76. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF *et al.* Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-years-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998; 279: 1181-6.
77. Baraniuk JN. Steroids in asthma: molecular mechanisms of glucocorticoid actions. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 141-82.
78. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1-34.
79. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 452-7.
80. Solé D, Costa-Carvalho BT, Soares FJP, Rullo VV, Naspitz CK. Methotrexate in the treatment of corticosteroid dependent asthmatic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 126-30.

Endereço para correspondência:

Dr. Dirceu Solé

Rua dos Otonis, 725

Vila Clementino, São Paulo, SP

Telefax: (011) 570.1590