

Asma na infância

Asthma in childhood

Renato T. Stein*

RESUMO

Neste artigo, nós revisamos os diferentes aspectos da história natural da asma e o que se conhece até o momento sobre os diferentes tipos de fenótipos de sibilos na criança. Asma é uma doença que se manifesta clinicamente por tosse e /ou sibilos. Muitas crianças apresentam sintomas nos primeiros 3 ou 4 anos de vida, e tornam-se assintomáticas após este período; 70 % das que sibilam antes dos 3 anos de idade, não são atópicas e param de sibilar nesta idade. Por outro lado, crianças atópicas podem continuar a sibilar por longos períodos. Crianças não atópicas podem também sibilar devido a um mecanismo relacionado ao controle de tônus das vias aéreas, que provavelmente é relacionado a infecções respiratórias virais.

ABSTRACT

In this article we review aspects of the natural history of asthma during childhood and the current knowledge on different wheeze phenotypes. Asthma is a disease clinically expressed by recurrent cough and/or wheeze. Most children will present with symptoms in the first three or four years of life and will get better after that. There are different wheeze phenotypes during childhood which are responsible for a variety of outcomes. Children who wheeze during the first three years of life and not after are most likely not atopic and account for over 70% of all children with these symptoms at that age. Atopic children will most likely continue to wheeze for longer periods. Non-atopic children can also wheeze due to a mechanism related to control of airway tone, that is somehow related to viral respiratory infections.

Palavras-chaves: asma na infância.

Key-words: asthma, children.

Introdução

A asma na infância apresenta um quadro clínico de características variadas, as quais geralmente estão associadas a sintomas de obstrução de vias aéreas inferiores. A maioria das crianças com asma apresenta episódios recorrentes de sibilância, tosse e/ou

dispnéia, os quais são geralmente desencadeados por infecções virais ou ainda por exposição a fatores ambientais, tais como, alérgenos, ar frio, fumaça de cigarros etc. O achado clínico de sibilância é apenas a expressão da restrição mecânica ao fluxo aéreo em

*Professor Adjunto, Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da PUCRS, Porto Alegre; Chefe do Serviço de Pneumologia Pediátrica, HSL-PUCRS..

Artigo recebido para publicação no dia 11/10/2000 e aceito no dia 28/12/2000, após revisão.

vias aéreas que, quando obstruídas, emitem um som agudo característico. São vários os fatores que levam às alterações associadas a obstrução intermitente das vias aéreas durante a infância. O conceito de que a asma é uma doença inflamatória foi desenvolvido a partir de estudos em adultos, e não há dados suficientes que confirmem estes achados na faixa etária pediátrica.

Os sintomas clínicos de sibilância nos primeiros anos de vida são muito comuns. Segundo um dos mais importantes estudos longitudinais de doenças respiratórias da infância, em Tucson, nos EUA, pelo menos 34% das crianças abaixo de três anos de idade já apresentaram um episódio de sibilância e 49% terão sintomas até os seis anos⁽¹⁾. Embora um grande número de crianças apresentem sibilância com infecções respiratórias virais no início da vida, a grande maioria (em torno de 70%) estará assintomática a partir dos 5-6 anos de idade⁽¹⁾. Este e outros estudos têm sugerido a presença de diferentes fenótipos de sibilância na infância. Mesmo que ocasionalmente exista superposição desses fenótipos, há evidências epidemiológicas de que a asma se inicia na infância para a maioria das pessoas.

A incidência da asma é maior durante os primeiros três a quatro anos de vida⁽²⁾, com mais de 80% dos casos começando antes dos quatro anos de idade. Durante estes primeiros anos de vida, tanto o sistema imunológico como o respiratório sofrem um importante processo de crescimento e maturação. Este processo vai determinar o tipo de resposta a estímulos ambientais que desenvolverão estes dois sistemas com o passar dos anos. Assim, pode-se considerar a asma como uma doença do desenvolvimento, ou seja, uma condição na qual a resposta imunológica e o grau de responsividade das vias aéreas são determinados precocemente e provavelmente persistem por toda a vida.

A seguir, discutiremos alguns achados recentes que ajudam a decifrar alguns dos mecanismos associados aos diferentes tipos de asma da infância.

Infecções respiratórias virais e asma

A maioria das infecções respiratórias são causadas por vírus; os mais prevalentes são o vírus sincicial respiratório (VSR) e, com menor frequência, o vírus parainfluenza, seguidos de longe pelo adenovírus e influenza⁽³⁾. Em crianças mais velhas, o rinovírus está mais comumente associado a infecções respiratórias, causando sibilância⁽⁴⁾. Certos fatores são comuns a todos os vírus que causam sibilância na infância. Meninos tendem a apresentar sibilância com maior frequência do que meninas⁽⁵⁾, sendo também encontrada mais

frequentemente em crianças de menor nível socioeconômico e nas que têm mães com menor nível de escolaridade⁽⁶⁾. Crianças que passam várias horas do dia em creches também têm maior chance de apresentar sibilância com infecções respiratórias virais⁽⁷⁾.

Portanto, durante os primeiros três anos de vida, quando o sistema imunológico está aperfeiçoando suas respostas a infecções, principalmente a vírus, é comum que as crianças apresentem sintomas de sibilância associados a IVAls.

Função pulmonar e sibilância por IVAls

Existe um grupo de crianças que apresentam sibilância com IVAls aos três anos de idade e que em torno dos seis anos, em geral, não estão mais sibilando. Estas costumam não apresentar os fatores de risco associados ao tipo de asma crônica que persiste durante a infância e a adolescência, com menor prevalência de marcadores alérgicos e sem história familiar de asma⁽¹⁾. No entanto, este grupo de pacientes, que foi chamado de "sibilantes transitórios precoces", apresenta função pulmonar menor do que pacientes que não tiveram IVAls, quando esta é medida nas primeiras semanas de vida, antes que qualquer agressão viral tenha ocorrido. Estes sibilantes não atópicos têm como agentes desencadeantes de sibilância maior as infecções respiratórias de vias aéreas inferiores. Um outro fator de risco para sibilância nessas crianças não atópicas é terem sido expostas ao fumo de cigarro ainda no período intra-uterino. Estas crianças, que em geral nascem com peso abaixo do esperado, também apresentam vias aéreas de calibre diminuído. Um estudo recente⁽⁸⁾ mostrou que crianças filhas de mães fumantes apresentam maior risco de sibilar nos primeiros três anos de vida, provavelmente pelo impacto no calibre das vias aéreas. Com estes achados, pode-se inferir que em crianças que nascem com função pulmonar diminuída (mesmo que discretamente menor do que o esperado), as IVAls por vírus causam obstrução respiratória de origem mecânica, por edema ou impactação mucóide nas vias aéreas. Portanto, a maioria dessas crianças que sibilam com infecções virais passam a ser assintomáticas após esta idade, com o aumento do calibre das vias aéreas, que deixa de ser crítico. Como esta característica de calibre discretamente diminuído das vias aéreas (porém o suficiente para aumentar o risco de sibilância nas crianças) que é provavelmente congênita ou adquirida muito precocemente na vida; estas crianças se mantêm num percentil mais baixo para função pulmonar mesmo vários anos após.

A relação entre vírus respiratório sincicial (VRS), sibilância e atopia

Durante os primeiros anos de vida, a maioria das IVAs com sibilância são associadas a infecções pelo VRS^(3,9,10). Mesmo que vários estudos tenham reportado à existência de uma associação entre IVAs que ocorrem abaixo dos três anos de idade com episódios subsequentes de sibilância⁽¹¹⁻¹⁴⁾, a maioria ou é de natureza retrospectiva ou baseada em populações de crianças hospitalizadas, as quais apresentam doença mais grave. O risco de sibilância após infecção por VRS parece diminuir com o passar da idade⁽¹⁵⁾. Alguns trabalhos têm também sugerido que as infecções por VRS estariam também associadas a um aumento no risco de sensibilização alérgica nas crianças, tornando-as, portanto, mais atópicas e com maior chance de apresentar asma^(16,17). O estudo longitudinal de doenças respiratórias de Tucson pesquisou recentemente estas relações⁽¹⁸⁾ e verificou que as infecções por VRS ocorridas antes dos três anos de vida estavam associadas a episódios de sibilância durante a primeira década de vida das crianças, mas esta associação diminuía significativamente com o passar dos anos, até que, aos 13 anos, ela não era mais significativa. Também não se encontrou nenhuma associação entre estas infecções iniciais e um maior risco para desenvolver atopia. Como discutimos anteriormente, os vírus estão frequentemente associados à sibilância nos primeiros anos de vida, e estas crianças (que são a maioria dos sibilantes nesta idade) apresentam excelente prognóstico clínico.

Embora tenhamos comentado que os "sibilantes transitórios precoces" apresentam calibre das vias aéreas diminuído, detectado logo ao nascimento, uma explicação alternativa foi sugerida em pesquisas recentes. Ao invés de este ser um mecanismo "fixo", em um subgrupo de crianças sibilantes, sendo a maioria não atópicas, as infecções por vírus ou outras agressões ambientais provocariam sibilância através de um mecanismo afetado de controle de tonicidade da musculatura lisa brônquica. Isto seria demonstrado pelo fato de que, aos 13 anos de idade, crianças que tiveram IVAs por VRS nos primeiros anos de vida ainda apresentavam um certo grau de broncoespasmo, reversível por medicação broncodilatadora⁽¹⁹⁾. Uma das interpretações deste achado seria a de que a infecção por VRS possa lesar terminações brônquicas responsáveis pela manutenção da estabilidade do tônus, fazendo com que estes sibilantes ocasionais apresentem um estado basal de discreto broncoespasmo ou de sensibilidade exagerada a estímulos ambientais⁽¹⁹⁾. Outra explicação seria que

existem subgrupos de asmáticos com alterações em seus genes para receptores beta-2-agonistas⁽²⁰⁾. Estes achados podem indicar que haveria ao menos um outro fenótipo de asma/sibilância na infância. Este grupo de asmáticos que apresenta uma labilidade exagerada das vias aéreas, também demonstrada por outro trabalho recente⁽²¹⁾, se manifestaria clinicamente em crianças sibilantes não atópicas, com episódios de sibilância ocasionais, geralmente desencadeados por infecções virais ou agressões ambientais às vias aéreas. Assim como os sibilantes transitórios, este grupo apresenta ótimo prognóstico, cursando geralmente quadros clínicos mais amenos. Diferentemente dos sibilantes dos primeiros anos de vida, a maioria destas crianças persiste com sintomas até a idade pré-escolar.

Sibilância associada à inflamação alérgica das vias aéreas

Como vimos anteriormente, sibilância nos primeiros três anos de vida está intimamente associada a infecções respiratórias virais de vias aéreas inferiores, principalmente pelo VRS, através de mecanismos dependentes do calibre diminuído das vias aéreas. Este é o maior grupo de sibilantes nesta faixa etária, apresentando excelente prognóstico. O estudo longitudinal de Melbourne⁽²²⁾, que acompanhou escolares até a idade adulta, observou que aproximadamente 30% das crianças que sibilavam nos primeiros anos de vida persistiam com sintomas (persistentes ou infrequentes) até a vida adulta. Das crianças que apresentavam asma episódica frequente durante a infância, somente 30% pararam de ter sintomas quando adultas⁽²³⁻²⁵⁾ e menos de 10% daquelas com asma crônica grave não apresentaram mais sibilos⁽²³⁾ quando adultas. Isto indica que um subgrupo de crianças com sibilância durante os primeiros anos de vida persiste sintomático e vai ser identificado mais facilmente como portador de asma de origem alérgica, associada à produção exagerada de IgE⁽²⁶⁾. É muito difícil prever o desfecho da asma pelos sintomas nos primeiros anos de vida. O trabalho de Martinez FD et al.⁽¹⁾ sugere que história familiar de asma e sintomas de dermatite atópica são marcadores importantes no início da vida para a persistência de sintomas. Os dados de vários estudos longitudinais sobre sibilância na infância indicam que atopia (e particularmente eczema) seja o fator de risco individual mais importante na persistência de sibilância.

A presença de hiper-reatividade brônquica, detectada por provas de estimulação com agentes químicos, está correlacionada à presença de atopia

(testes cutâneos positivos) e hiper-reatividade brônquica⁽²⁷⁾, achados que são considerados por alguns autores como fundamentais no diagnóstico da asma de origem alérgica. Estas duas alterações encontradas na asma, ou seja, níveis elevados de IgE e hiper-reatividade brônquica geralmente caminham juntas, indicando que mediadores inflamatórios da cadeia de produção de IgE possam aumentar a responsividade brônquica a estímulos externos. Estas anormalidades apresentam-se em diferentes pacientes com distintos graus de importância, contribuindo assim para a marcada heterogeneidade da doença.

Fenótipos de asma ou sibilância na infância

Como vimos anteriormente, a grande maioria das crianças que apresenta sintomas de sibilância associados a infecções respiratórias de origem viral durante os 3-4 primeiros anos de vida não persiste com sintomas após esta idade. A explicação deste fenômeno está baseada na associação de dois fatores predisponentes importantes: vias aéreas de calibre pequeno (seja de caráter fixo ou dinâmico, como comentado acima) e a grande frequência de infecções respiratórias virais associada à imaturidade do sistema imunológico nos primeiros anos de vida. À medida que as vias aéreas aumentam de calibre com o correr da idade e a resposta imune às infecções virais passa a ser mais competente, este grupo de crianças começa a ter menos sintomas de sibilância. Este grupo tem sido chamado por alguns autores⁽¹⁾ de "sibilantes transitórios precoces".

Um segundo fenótipo de sibilantes seria composto por crianças não atópicas, que persistem sibilando além dos três anos de idade. Este subgrupo de sibilantes, muito frequente em nossos consultórios pediátricos, geralmente apresenta sintomas ocasionais, com quadros clínicos leves. Uma das possíveis explicações para este fenótipo é o de instabilidade/labilidade exagerada das vias aéreas a estímulos do meio ambiente (infecções virais, fumaça de cigarro, poeira domiciliar, mudanças bruscas de clima etc). Isto se manifestaria clinicamente por exagero na variabilidade do calibre das vias aéreas (variabilidade elevada do pico de fluxo expiratório)⁽²¹⁾, talvez ligada a mecanismos de descontrole do tônus da musculatura lisa brônquica⁽¹⁹⁾.

O subgrupo com maior risco de persistir com sintomas de sibilância durante um período maior de tempo e fazer quadros mais graves é o que apresenta características atópicas. Estas são, em geral, crianças que desde cedo na vida apresentam outros sinais clínicos de atopia, como dermatites atópica, seborréica

e história familiar (principalmente materna) de asma ou atopia. Este é o grupo de crianças em que, provavelmente, a intervenção medicamentosa precoce está melhor indicada. Na prática diária da clínica pediátrica, é difícil identificar, com alto nível de certeza, as crianças com sibilância de repetição que mais se beneficiariam de um tratamento profilático precoce, porém os fatores de risco associados, acima mencionados, ajudam em muito nesta decisão.

Fenótipos de asma e sua implicação no diagnóstico e tratamento

Resumindo o que foi descrito, a grande maioria das crianças que apresentam sibilância nos primeiros três anos de vida não persiste com sintomas após esta idade. Um subgrupo destas crianças com sintomas respiratórios nos primeiros anos de vida, com características clínicas de atopia e persistência ou intensidade de sintomas, irá se beneficiar de tratamento profilático antiinflamatório, pois apresenta a inflamação característica comum à asma vista em pacientes adultos. A seguir estudaremos as características clássicas da asma na infância, bem como seus possíveis diagnósticos diferenciais.

Considerações sobre o diagnóstico de asma na infância

Asma pode significar coisas diferentes para diferentes pessoas. Para o clínico, asma é uma doença obstrutiva reversível; para o fisiologista, asma significa hiper-reatividade das vias aéreas inferiores, enquanto que para o patologista a asma é reconhecida pela presença de inflamação das vias aéreas inferiores⁽²⁸⁾.

Segundo o Consenso Brasileiro de Asma⁽²⁹⁾, a asma é uma doença das vias aéreas que ocorre em indivíduos suscetíveis, e tem as seguintes características:

1. obstrução das vias aéreas reversível espontaneamente ou com tratamento;
2. inflamação das vias aéreas;
3. aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos.

A definição de asma do "National Heart, Lung, and Blood Institute" é um pouco mais específica no que diz respeito aos achados inflamatórios⁽³⁰⁾: "Asma é agora definida como uma desordem inflamatória crônica das vias aéreas na qual várias células e elementos celulares desempenham uma função, em particular mastócitos e eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos e células epiteliais. Em indivíduos suscetíveis, esta inflamação causa episódios recorrentes de

sibilância, dispnéia, aperto no peito, tosse, particularmente à noite e cedo pela manhã. Estes episódios são usualmente associados a uma obstrução generalizada porém variável das vias aéreas, que freqüentemente é reversível, espontaneamente ou sob efeito de medicações."

A asma é uma doença complexa, não podendo ser diagnosticada adequadamente em função apenas de um elemento, seja ele fisiológico ou fisiopatológico. Na criança, o diagnóstico apresenta dificuldades ainda maiores, porque a identificação do caráter de variabilidade e reversibilidade da limitação do fluxo de ar dentro da via aérea pela espirometria enfrenta problemas técnicos que são inversamente proporcionais à idade do pequeno paciente. Além do mais, como vimos anteriormente, a maioria das crianças que apresenta sibilância nos primeiros anos de vida não pode ser enquadrada nestes conceitos patológicos clássicos, pois apresenta características fisiopatogênicas distintas. Apesar de não haver uma definição que contemple todos os fenótipos de asma, em relação ao diagnóstico podemos aceitar o que diz o *Follow up Statement from the International Consensus Group*⁽³⁰⁾:

"Asma é uma condição na qual TOSSE e/ou SIBILOS ocorrem de forma episódica em uma situação em que a asma é provável (relação temporal dos sintomas, ocorre associada aos esforços físicos, responde ao uso de broncodilatadores), uma vez tendo sido afastadas outras doenças (fibrose cística, corpo estranho, compressão extrínseca etc)."

Objetivos do tratamento

O tratamento da asma tem como objetivos a redução dos sintomas respiratórios ao nível mínimo sem limitações de atividade física, com mínimos efeitos colaterais decorrentes do tratamento farmacológico e normalização da função pulmonar⁽³⁰⁻³²⁾. O manejo da asma brônquica a longo prazo depende da atuação médica em quatro áreas distintas: avaliação e monitoração clínica da asma, controle de fatores desencadeantes, tratamento farmacológico e educação. Para obter o controle dos sintomas da doença e considerando a abrangência destes itens, espera-se que o médico assistente:

1. Estabeleça claramente o diagnóstico de asma brônquica e desenvolva uma parceria com a família e o paciente. O diagnóstico de asma é feito pela presença de sintomas de obstrução respiratória recorrente de característica reversível e pela exclusão de outros diagnósticos alternativos. A parceria se estabelece pela atenção às preocupações do paciente quanto à doença e pelo esclarecimento dos objetivos do tratamento a curto e longo prazo. O paciente deve receber um plano de tratamen-

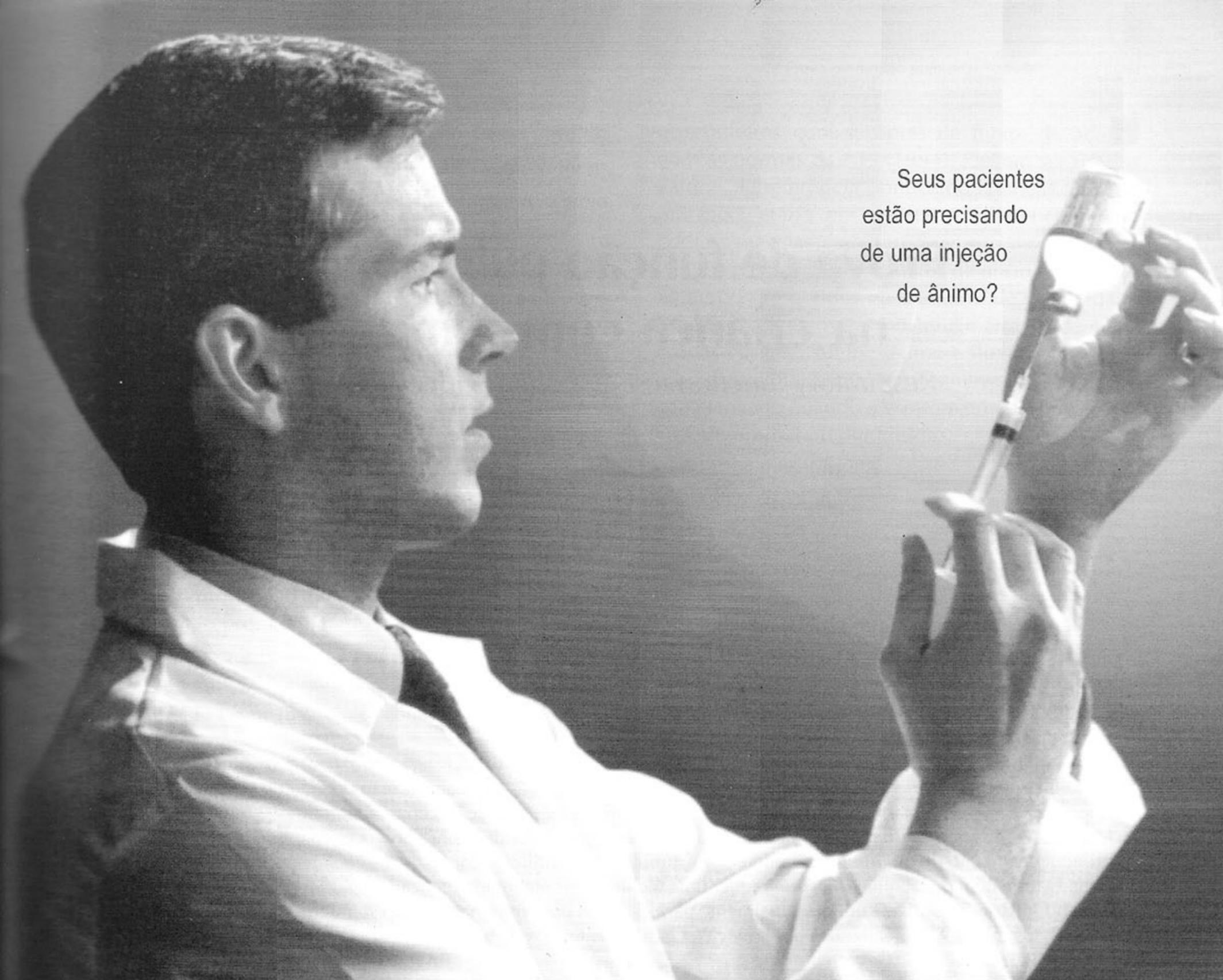
to por escrito com informações sobre a asma e seu manejo.

2. Reduza a inflamação, sintomas e exacerbações. Prescreva antiinflamatórios a todos os pacientes com sintomas persistentes. Reduza a exposição a agentes precipitantes de exacerbações (fumo, poeira doméstica, alérgenos).
3. Revise periodicamente o paciente e faça ajustes no tratamento. Ensine o paciente a monitorar os seus sintomas e marque revisões a cada um a três meses. Avalie se os objetivos do tratamento estão sendo atingidos e faça as modificações necessárias. Em cada consulta, revise o plano de tratamento e a técnica de uso do inalador ("spray").

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Martinez FDA, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
- 2-Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
- 3-Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study, II: lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-1246.
- 4-Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92(4): 535-540.
- 5-Tepper RS, Morgan WJ, Cota W, Wright AL, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 513-521.
- 6-Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1135-1151.
- 7-Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first three years of life. *Pediatrics* 1993; 91: 885-892.
- 8-Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life. *Am J Epidemiol* 1999; 149:1030-1037.

- 9-Pattemore PK, Johnstone SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms: I, epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325-336.
- 10-Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infections for infants from low-income families in relation to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98: 702-715.
- 11-Taussig LM, Holberg CJ, Wright AL. Prospective study of wheezing during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A375.
- 12-Murray M, Webb MSC, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy following bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 62: 482-487.
- 13-Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus. *BMJ* 1982; 284: 165-169.
- 14-Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 153-158.
- 15-Welliver RC. The role of RSV IgE in recurrent wheezing and asthma. In: Cloutier MM (ed.). *RSV and asthma: is there a link?* American Thoracic Society 1998: 21-27.
- 16-Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorkstén V. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
- 17-McConnochie KM, Roghmann KJ. Predicting clinically significant lower respiratory tract illness in childhood following mild bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1985; 139: 625-631.
- 18-Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
- 19-Colasurdo GN, Hemming VG, Prince GA, Loader JE, Graves JP, Larsen GL. Human respiratory syncytial virus affects nonadrenergic noncholinergic inhibition in cotton rat airways. *Am J Physiol* 1995; 268: L1006-L1011.
- 20-Green SA, Liggett SB. Beta-2 receptor agonists. In: Liggett S, Meyers D (eds.). *The genetics of asthma*. Marcel Decker, Inc., 1996: 67-90.
- 21-Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.
- 22-Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky S. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *Br Med J* 1994; 309: 95-96.
- 23-Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980; 280: 1397-1400.
- 24-Blair H. Natural history of childhood asthma: 20 years follow-up. *Arch Dis Child* 1977; 52: 613-619.
- 25-Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC, et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1490-1495.
- 26-Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-276.
- 27-Burrows B, Sears MR, Flannery ED, Herbison GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am J Respir Crit Care* 1995; 152: 1302-1306.
- 28-Lemanske Jr RF. Pathophysiology of asthma. In: Levison H (ed.). *A Canadian Consensus, Treatment of Pediatric Asthma*. Proceedings of a symposium held in Toronto, Canada. The Medicine Publishing Foundation Symposium Series 1990 Sep; 29: 19-29.
- 29-II Consenso Brasileiro de Asma – 1999 – Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
- 30-Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997.
- 31-British Thoracic Society, et al. *The British Guidelines on Asthma Management: 1995 - review and position statement*. *Thorax* 1997; 52: S1-S21.
- 32-National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report II. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. NIH Publication 1997; Apr: 97-4051. ■



Seus pacientes
estão precisando
de uma injeção
de ânimo?

Receite a Revista Saúde & Qualidade de Vida.



A Revista Saúde & Qualidade de Vida é escrita e supervisionada por quem mais entende de saúde: você, médico.

Recomende a leitura sem contra-indicações da Revista Saúde & Qualidade de Vida.

Assine agora e disponibilize para leitura no seu consultório: (21) 224-8962