



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO
DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIANA RAQUEL ABREU VIEIRA

***EXPRESSÃO FENOTÍPICA DA ASMA NAS
CRIANÇAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOALERGOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOSÉ GARCIA SEGORBE LUIS**

MARÇO 2012

EXPRESSÃO FENOTÍPICA DA ASMA NAS CRIANÇAS

Mariana Raquel Abreu Vieira

Mestrado Integrado em Medicina- 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua Dom Francisco Santana, Edifício Ventur, Bloco 2, 7ºD, 9125-031 Caniço,

Funchal

Email: mariana_vieir86@hotmail.com

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que de certa forma contribuíram para a concretização deste trabalho, tanto a nível profissional como pessoal, o meu muito obrigada.

Em especial, gostaria de agradecer ao Professor Doutor António José Garcia Segorbe Luís, por todo o apoio, orientação e disponibilidade.

Abreviaturas

FEV1 – Volume Expiratório Máximo em um segundo

eNO – Óxido Nítrico exalado

FVC – Capacidade Vital Forçada

VmaxFRC – Débito máximo a nível da capacidade residual funcional

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

EPC – Proteína eosinofílica catiónica

HRB – Hiperreactividade brônquica

IgE – Imunoglobulina E

IL-4 – Interleucina 4

IL-5 – Interleucina 5

IL-8 – Interleucina 8

ICSs – Corticoesteróides inalados

Resumo

Introdução: A asma é uma doença crónica caracterizada por ataques recorrentes de dispneia e sibilância que varia de gravidade e frequência de pessoa para pessoa. Tem uma elevada prevalência a nível mundial, correspondendo ao maior factor de absentismo escolar em idade pediátrica.

Objectivo: O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre a expressão fenotípica da asma nas crianças. Serão abordados diversos fenótipos descritos na perspectiva actual bem como a prevalência da asma a nível mundial e os factores de risco inerentes à asma.

Desenvolvimento: A asma é uma patologia abrangente em todo o mundo, sendo por isso considerada como um problema que afecta milhões de pessoas de diversas faixas etárias.

Foram descritos diversos factores de risco tais como: antecedentes pessoais de atopia, o sexo do doente, a história familiar, a exposição ao fumo do tabaco, antecedentes pessoais de patologia infecciosa, entre outros.

No plano conceptual verificou-se a distinção de diferentes classes de fenótipos. Os fenótipos epidemiológicos têm por base diversos estudos de coorte que descreveram o aparecimento da sibilância bem como da sua evolução. Os fenótipos clínicos foram propostos com base no padrão da sintomatologia que os doentes apresentaram. Os fenótipos inflamatórios dão importância às características celulares presentes num doente asmático. Com os estudos mais recentes foram sugeridas novas classificações

para a fenotipagem inflamatória da asma: subtipos eosinófilos, neutrófilos e panci granulocitos (mistos). Muitos autores referiram-se à exacerbação asmática como um fenótipo diferente dos abordados anteriormente.

É importante referir o papel da asma grave e intermitente, sendo esta classificação essencial para a prática clínica e implementação de uma terapêutica mais adequada.

Conclusão: Os fenótipos dependem da interação da genética com os factores do meio ambiente, fazendo com que uma criança tenha um risco maior ou menor de vira desenvolver asma.

A idade de início e a clínica da sintomatologia bem como as características inflamarórias são factores importantes para a diferenciação dos diversos fenótipos sendo que esta está relacionada com alguns dos factores de risco. Contudo, ainda não existe um consenso geral na criação de uma lista reconhecida com os diversos fenótipos bem como da terapêutica mais adequada a cada um. Assim sendo, é essencial que sejam efectuados mais estudos de maneira a caracterizar e a definir um conjunto de características comuns que possam ser agrupadas em fenótipos, fazendo com que a abordagem do doente asmático seja mais assertiva e personalizada.

Palavras-chave: Asma. Crianças. Fenótipo. Sibilância.

Abstract

Introduction: Asthma is a chronic disease characterized by recurrent dyspnea and sibilant rhonchi attacks that varies, from person to person, in frequency and gravity. It has a high prevalence worldwide and it's considered as the major factor of school absenteeism in pediatric ages.

Objective: The purpose of this article is to make a work about the phenotypic expression of asthma in children. Many described phenotypes in a current perspective will be approached such as the prevalence of asthma worldwide and the risk factors linked to this pathology.

Development: Asthma is a pathology with a high impact in the life quality of the patient. It occurs worldwide and it's considered to be a problem that affects millions of people with different ages.

Many risk factors are described as: personal history of atopy, the sex of the patient, family history, exposure to cigarette smoke, personal history of infectious pathology, among others.

Conceptually, it has been noticed the distinction between different classes of phenotypes based in primary characteristics. The epidemiologic phenotypes are based in various cohort studies that followed children thru many years, describing the appearance of sibilance as its evolution. Clinical phenotypes were proposed based on symptomatology patterns that patients presented. Inflammatory phenotypes give importance to cellular characteristics present in an asthma patient. With recent studies, new classifications were suggested for the inflammatory phenotyping of asthma:

subtypes eosinophils, neutrophils and mixed .Many authors have said that asthma exacerbation is a phenotype different from others previously mentioned.

It is important to note the role of severe and intermittent asthma, as this classification is essential to the clinical practice and implementation of a targeted therapeutic approach.

Conclusion: Phenotypes depend on the interaction of genetics with environmental factors, influencing the possibility of appearance of asthma in a child.

The age and the beginning of clinical symptoms and the inflammatory characteristics are important factors in the differentiation of various phenotypes and this also is related to some risk factors. However, there is still no consensus on creating a recognized list with various phenotypes and therapeutic procedures for each. It is therefore essential that further studies are carried out in order to characterize and define a set of features which may be grouped into phenotypes, making the approach of the asthmatic patient is more assertive and personalized.

Keywords: Asthma, Children, Phenotype, Sibillance

Índice

Resumo.....	6
Abstract.....	8
Considerações Iniciais	11
1. Enquadramento Geral.....	16
1.1 A asma a nível nacional e internacional.....	17
1.2 Factores de Risco.....	23
1.2.1 Atopia.....	23
1.2.2 Sexo	24
1.2.3 História Familiar	26
1.2.4 Exposição ao fumo do tabaco.....	26
1.2.5 Infecções.....	27
1.2.6 Fungos.....	28
1.2.7 Outros Factores de Risco.....	29
2. Fenótipos.....	32
2.1 Fenótipos Epidemiológicos.....	33
2.2 Fenótipos Clínicos.....	41
2.3 Fenótipos inflamatórios	45
2.5 Asma Intermitente e Asma Grave.....	51
2.5.1 Exacerbação Asmática.....	58
Considerações finais.....	66
Referências Bibliográficas	69

Considerações iniciais

Segundo a Organização Mundial de Saúde a asma é uma doença crónica caracterizada por ataques recorrentes de dispneia e sibilância que varia de gravidade e frequência de pessoa para pessoa. Os sintomas podem ocorrer diversas vezes por dia ou por semana. As exacerbações asmáticas são caracterizadas por um estreitamento das vias aéreas que por sua vez reduz o fluxo de ar que chega e sai dos pulmões. Os sintomas recorrentes da asma causam frequentemente fadiga, insónia diurna, uma redução na actividade física bem como absentismo escolar e laboral. Quando comparada com outras doenças crónicas a Organização Mundial de Saúde afirma que tem uma taxa de mortalidade relativamente baixa, contudo é a doença crónica mais comum em idade pediátrica. A asma não é só um problema de saúde pública nos países desenvolvidos visto que ocorre também em todos os países em vias de desenvolvimento. Mais de 80% das mortes causadas pela asma ocorrem nestes países.

Em diversos estudos podemos constatar que existem algumas diferenças sobre os dados da prevalência desta doença e isto ocorre porque esta patologia pode expressar-se através de características clínicas diferentes as quais denominamos de fenótipos.

A definição de fenótipo evoluiu ao longo dos tempos, desde a sua primeira citação pelo botânico dinamarquês Wilhelm Johansen em 1910. Com a evolução do conceito chegou-se à conclusão que fenótipo pode referir-se a qualquer característica observável de um organismo, incluindo morfologia, desenvolvimento, propriedades bioquímicas e fisiológicas e que resulta de uma interação do potencial genético com os factores ambientais.

Actualmente reconhecemos a asma como uma doença muito mais complexa do que inicialmente se considerava de tal maneira que muitos autores não a descrevem como patologia mas sim um síndrome que inclui múltiplas entidades nosológicas cujas características comuns podem diferir entre si. Na década de 1950, Boensen salientou que apenas 3% dos lactentes hospitalizados por espasmos brônquicos durante os primeiros seis meses de vida apresentavam episódios recorrentes de sibilância entre os seis e os onze anos. Este facto vem comprovar que a ideia da existência de diferentes fenótipos de sibilância não é recente. (Boensen I. 1953)

A evolução da asma é variável segundo a idade de início da sintomatologia e do factor etiológico implicado. Embora a asma possa se manifestar nos primeiros meses de vida torna-se difícil, com a quantidade de possíveis diagnósticos diferenciais, fazer-se um diagnóstico definitivo. As diferenças anatómicas e funcionais, tais como o menor calibre e elasticidade das vias aéreas, fazem com que a sibilância seja um sintoma muito presente em idade pediátrica. Existem diversas causas que podem apresentar como sintomatologia tosse e/ou sibilância recidivantes.

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

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

As *guidelines* mais recentes categorizaram a asma dependendo da sua gravidade inicial, baseada em critérios clínicos e funcionais, previamente ao início do tratamento assim como o grau de gravidade após a instituição de terapêutica. Mais recentemente uniram-se estes dois conceitos estimando-se que a gravidade está relacionada com a quantidade terapêutica necessária para controlo da sintomatologia e da função pulmonar. Nos últimos anos propôs-se métodos alternativos de classificação da asma baseados em diferentes fenótipos. Algumas das características utilizadas para classificar os diferentes fenótipos incidem sobre a idade de início da sintomatologia, a gravidade e o grau de controlo da sintomatologia, predisposição a exacerbações frequentes, relação com o estímulo desencadeante e inflamatórios.

Assim como tal, é necessário fazer uma história clínica cuidada, com uma anamnese detalhada dando especial atenção a história pessoal e/ou familiar de asma ou atopia. É também requerida uma consideração sobre as alterações presentes no exame físico e achados característicos à avaliação laboratorial que podem ajudar na identificação de um diagnóstico mais acertado. O diagnóstico de asma é fundamentado pela presença de sintomas distintivos que são confirmados pela demonstração de uma limitação variável ao fluxo aéreo. Uma das características da asma é que a sintomatologia é reversível após a intervenção farmacológica ou por vezes espontânea. Nestes doentes nota-se uma melhora rápida dos valores de FEV₁ após a administração de fármaco beta 2 agonista de acção rápida ou a melhora gradual após a introdução de medicação controladora efectiva.

Um dos melhores testes para avaliar a função pulmonar destes doentes é a espirometria, que continua a ser o *gold-standart* para avaliação da funcionalidade do pulmão. Trata-se de um exame simples que deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória previamente conhecida.

A espirometria é um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. Mede os volumes, as capacidades e fluxos pulmonares, a partir de manobras respiratórias padronizadas comparando-os com padrões de referência para a altura, sexo e idade sendo especialmente útil na análise dos dados derivados da manobra expiratória forçada.

Embora o desenvolvimento das técnicas para a mensuração da função pulmonar tenha-se iniciado há mais de um século, somente nas últimas duas décadas estes testes tiveram o impulso necessário para serem utilizados em pediatria, tornando-se extremamente úteis em estudos epidemiológicos, na avaliação de crianças portadoras de patologias pulmonares e nos estudos funcionais de crianças asmáticas. Outros testes têm sido propostos para averiguar o padrão desta patologia.

Mais recentemente propôs-se a utilização de Óxido nítrico exalado, contagem de eosinófilos presentes na expectoração, lavagem bronco-alveolar, biópsia brônquica como testes para demarcar diversos padrões, entre eles o padrão inflamatório, mas até agora houve pouca informação sobre a sua utilidade em idade pediátrica.

Actualmente é interessante averiguar em que ponto estamos a nível desta patologia. Muitas descobertas foram feitas e muitos avanços puderam-se observar nas últimas décadas na medicina. Como é sabido cada doente é um doente podendo apresentar distinções únicas que o tornam próprio. A medicina deverá ser capaz de se adaptar a estas características diferentes dos doentes, tornando-se cada vez mais numa arte personalizada com o intuito de promover a saúde e tratar das doenças.

O principal objectivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre os estudos feitos nesta área e ver se existe algum consenso na caracterização fenotípica da asma em idade pediátrica facilitando a abordagem a estas crianças que estão presentes em grande número por todo o mundo. Efectuei uma pesquisa nas bases de dados

PubMed e *Web of Knowledge*. Ao longo da minha pesquisa, utilizei os termos “fenótipo”, “asma” e “pediátrica”, dando inicialmente um especial ênfase aos artigos científicos publicados nos últimos dez anos. Partindo desta base pesquisei os artigos científicos mais vezes citados nos últimos anos chegando até aos que considero mais importante os quais serviram como importantes referências bibliográficas para este mesmo trabalho.

ENQUADRAMENTO GERAL

A asma a nível nacional e internacional

A asma é uma patologia com um grande impacto na qualidade de vida do doente e dos seus familiares, e pressupõe elevados custos no seu tratamento . É abrangente a todo o mundo, sendo por isso considerada um problema a nível de saúde pública, afectando milhões de pessoas de diversas faixas etárias. Foram realizados nos últimos anos diversos estudos que permitiram ter um panorama a nível mundial da prevalência desta doença. Segundo o relatório feito em 2011 pela *Global Initiative for Asthma*, existem 300 milhões de pessoas afectadas por esta doença. (Gina Report 2011)

Nos EUA, a prevalência da asma encontra-se em aproximadamente 8% da população em geral. Na parte pediátrica, é também um problema relevante visto que afecta 4.8 milhões de crianças, tornando-se na principal causa de absentismo escolar neste país. (National Asthma Education Program. Expert Panel Report 2, 1998)

A asma afecta mais crianças do sexo masculino nos primeiros anos de vida. Contudo, durante a adolescência estes dados mudam tornando-se então mais dominante em adolescentes do sexo feminino.

Segundo alguns estudos, afecta maioritariamente crianças que vivem em situações socio-económicas inferiores, nomeadamente as de descendência africana e as latinas. Estas estão sujeitas a uma maior morbilidade e mortalidade quando comparadas com as crianças caucasianas. (Bryant-Stephens T., 2009). Esta maior ocorrência nestas crianças encontra-se associada com uma menor idade materna, residência no centro das cidades, rendimentos familiares, baixo peso ao nascimento e excesso de peso e obesidade, que são mais frequentes nestas raças. (Schwartz J, Gold D, Dockery DW, et

al., 1990) Contudo, em outros estudos sobre factores ambientais, história parental e factores demográficos foram controlados e mesmo assim as crianças de raça negra tinham maior incidência em cerca de 1.6 de asma quando comparadas com as crianças caucasianas (Gold DR, Wright R., 2005), bem como uma maior probabilidade de ir ao serviço de urgência e hospitalizações em contexto de agudização asmática.

Nos países da União Europeia este problema assume uma relevância igualmente importante, visto que afecta cerca de 2 a 15% da população, particularmente a população infantil. (Bousquet J, Ansotegui IJ, van Ree R, Burney PG, et al. 2004)

No Reino Unido esta condição afecta 1.4 milhões de crianças (Office for National Statistics, 1991-1992). A doença respiratória é responsável por 14 % de todas as admissões hospitalares em idade pediátrica e em que 15% destas deve-se a episódios severos de asma. Dentro das crianças hospitalizadas as crianças em idade escolar representam maior número em relação às outras idades. (Department of Health (England): Hospital Episodes Statistics)

O estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, ISAAC sugere que a prevalência da asma em geral tem vindo a diminuir enquanto que a asma grave manteve-se igual. Na fase I deste estudo, que ocorreu entre 1993 e 1994, os números da predominância da asma encontram-se entre os 4 e os 9.3% em França e no Reino Unido, respectivamente. Infere também sobre a prevalência da sintomatologia que aponta para uma asma grave, ente 1 a 1.5% em França e 0.5 a 3.5 no resto da Europa. (Asher MI, Montefort S, Lai CK, et al. 2006)

Em Portugal, também foram efectuados diversos estudos que avaliaram a prevalência desta doença no país. Assim, verificou-se que ao contrário de outros países ocidentais, as taxas de mortalidade por asma diminuíram ao longo dos últimos anos mas continuam a ser significativas, quando comparadas com outros países.

Em 1992 foi feito um estudo na cidade do Porto que revelou uma prevalência de asma de 4.3% em cerca de 2000 indivíduos entre os 20 e os 40 anos. (Marques JA. 2002) Em Coimbra, usando a mesma metodologia utilizada no estudo anteriores, foi encontrada uma prevalência de 6.0% (Nunes C, Ladeira S, Rosado Pinto J. 2003) .

Nos resultados do estudo do ISAAC em Portugal, notou-se um aumento significativo em crianças dos 13/14 anos de asma, com sibilância recorrente num período de oito anos, entre 1995 e 2002. A análise dos resultados permitiu verificar que os maiores aumentos da prevalence da doença deu-se nos maiores centros urbanos, nomeadamente Lisboa e Porto.

Resumo de trabalhos de avaliação da prevalência da Asma em Portugal

Ano	Autores	Prevalência (%)	População	Método	Notas
1987	C. Nunes et al	3,4	55.00 crianças 7-17 anos do concelho de Portimão	Questionário, observação	
1990	Chieira et al	5,2	557 homens de 20 anos	Questionário, observação	Recrutados à data da inspeção
1992	C. Nunes et al	5,5	55.254 doentes em consultas de Cuidados Saúde Primários no Algarve	Questionário	Todas as faixas etárias
1994	Cristina Prata et al	8,0	927 crianças 6-12 anos do Faial	Questionário	
1995	Paulo Vicente et al	3,2	17.200 estudantes de 18 capitais de distrito dos 12-19 anos	Questionário	Bragança 1,1 Braga 1,9 Porto 3,7 Aveiro 3,9 Coimbra 5,4 Lisboa 6,0 Évora 3,1 Faro 4,8
1996	Morais Almeida et al	15	1.061 crianças 6-10 anos da Madeira	Questionário	
1998	Paula Leiria Pinto et al	11,4	1.334 jovens 12-16 anos de Lisboa	Questionário	Escolas do 3º ciclo

Quadro 2 – Resumo de alguns trabalhos que avaliaram a prevalência da asma em Portugal. (adaptado de Plácido J.L., 2004)

Resultados do Estudo ISAAC em Portugal

Área abrangida	6/7 anos		13/14 anos	
	1995	2002	1995	2002
	Lisboa, Portimão e Madeira	Lisboa, Portimão e Madeira	Lisboa, Porto, Coimbra, Portimão e Madeira	Lisboa, Porto, Coimbra, Portimão e Madeira
Nº de escolas	207	205	84	137
Nº de inquiridos	5.036	5.375	11.427	12.312
Pieira (%)	28,2	28,1	18,2	21,8
Asma – diagnóstico médico (%)	11,0	9,4	11,8	14,7
Rinite (%)	23,8	29,1	30,2	37,1
Eczema-diagnóstico médico (%)	11,2	14,1	11,7	12,7

Quadro 3 – Resultados do estudo ISAAC em Portugal (adaptado de Plácido J.L, 2004)

Segundo o documento do Plano Nacional de Controlo de Asma, publicado no segundo semestre de 2008, refere que de 2002 a 2007, em Portugal Continental, foram efectuados cerca de 24.271 internamentos por asma, o que resulta num total de 137,537 dias de internamento, em que 49% destes doentes teria menos de 19 anos de idade e outros 13% estariam entre os 19 e os 40 anos. Ao longo dos anos referidos anteriormente faleceram, em internamento, 189 asmáticos sendo a Região de Lisboa e Vale do Tejo a que registou um maior número de óbitos, com uma percentagem de 40% do total (75 óbitos). (Direcção Geral de Saúde. 2008)

No inquérito nacional sobre a asma publicado em Dezembro de 2010, pela Direcção Geral de Saúde, realizaram-se entrevistas pelo telefone com critérios de selecção que determinaram uma amostra de cerca de 559 pessoas. O objectivo desta recolha de informação é determinar a prevalência e o controlo da asma em Portugal. Segundo os dados recolhidos desta amostragem, 57% tem a asma controlada. Verificou-

se também que a propoção de asmáticos controlados é significativamente diferente entre as categorias sócio-educacionais, sendo que a classe social baixa (D-dependente) é a que apresenta um maior número de pessoas com asma não controlada, constituindo uma percentagem de 69.5% em comparação aos doentes com asma controlada, quantificados em 30.5%. O número de asmáticos controlados segundo as classes sociais aumentam de acordo com a classe social a que pertencem, sendo que a classe A tem 81.8% dos doentes controlados em comparação aos 18.2% que não se encontram controlados. Estes dados são concordantes com os dados obtidos em estudos realizados nos EUA. Quanto ao grau de escolaridade, os doentes que se encontram mais controlados são os que frequentam o pré-escolar e os do ensino superior, com percentagens de 77% e 73% respectivamente. Os menos controlados encontram-se no o 1º ciclo de escolaridade, com 44% da população controlada.

Segundo as possíveis diferenças sobre o controlo da asma nas regiões de Portugal, não foram encontradas disparidades estatisticamente significativas entre as diferentes regiões.

Outro objectivo deste inquérito seria a avaliação da utilização dos serviços de saúde por asma. De acordo com este objectivo apuraram-se que, no ano de 2009, cerca de 23% da amostra recorreu a um serviço de urgência, 3% foi internado e 68% teve pelo menos uma consulta médica por asma. Por outro lado 34% não teve qualquer contacto com um médico devido a esta patologia. (Direcção Geral de Saúde 2010)

Percentagem de doentes internados por asma de 2002 a 2007

Grupo Etário	Percentagem de doentes internados por asma
< 19 anos	49%
19 – 40 anos	13 %
> 40 anos	38 %

Total de doentes internados 27.271 (faleceram 189 doentes)

Quadro 4 – Percentagem de doentes internados por asma segundo os grupos etários nos anos de 2002 a 2007.

Controlo da asma segundo as categorias sócio-educacionais

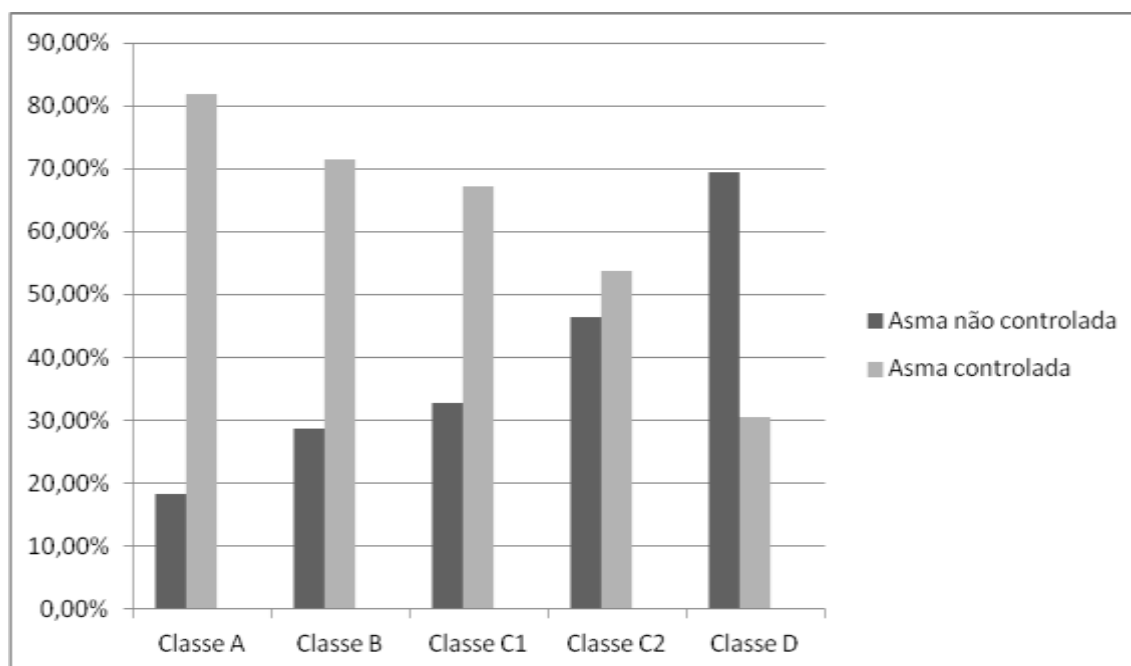


Gráfico 1 – Controlo da asma segundo as categorias socio-educacionais (adaptado de Direção Geral de Saúde 2010)

Factores de Risco

A asma é uma patologia com uma elevada complexidade, na qual podem actuar diversos factores, aumentando o seu risco de aparecimento e desenvolvimento. Nos últimos anos, e com o desenvolvimento e descobertas medicina, diversos factores têm sido estudados, permitindo identificá-los bem como ver o seu papel na génese da doença.

Atopia

A asma é frequentemente associada à atopia, particularmente a asma em idade pediátrica, sendo que cerca de 80 a 90% dos asmáticos são sensíveis a pelo menos um dos alergénos ambientais mais comuns, e as crianças que têm uma sensibilização mais precoce apresentam um risco maior de manifestar a doença. (Sears MR, Burrows B, Herbison GP, et al. 2003) As crianças que têm antecedentes familiares de atopia, com os pais atópicos, têm um risco maior de virem a desenvolver atopia, sendo que este risco anda à volta dos 70%, quando ambos os progenitores são atópicos. A atopia aparenta ser um factor de risco importante para os sibilâtes persistentes e não para os sibilâtes transitórios. A exposição aos ácaros domésticos é um dos principais e mais bem documentados factores de risco para o desenvolvimento de hiperreactividade brônquica e sintomas asmáticos na população mundial.

Num estudo longitudinal realizado na Nova Zelândia, *Sears et al*, seguiu crianças desde o nascimento até aos treze anos de idade e descobriu que a sensibilização ao ácaro presente no pó e ao ácaro presente nos pêlos dos gatos domésticos desempenhavam por si só um importante factor de risco para o desenvolvimento de

sintomatologia asmática bem como de HRB.(Sears MR, Herbison GP, Holdaway Md, et al. 1989)

Concordando com estes dados, *Carter et al*, relatou que havia uma associação significativa entre a sensibilização com o pó doméstico e o diagnóstico clínico de asma. (Carter PM, Peterson EI, Ownby DR, et al. 2003)

A medição dos níveis de oxido nitrico no ar exalado é um teste utilizado para averiguar a função pulmonar servindo como um marcador para a presença de inflamação das vias aéreas, e têm sido documentados valores relativamente altos em pacientes asmáticos.

Van Amsterdam et al., fez um estudo na Holanda com o objectivo de investigar a relação entre os níveis epiteliais de óxido nítrico (eNO) e a sensibilização alérgica. Este estudo recrutou cerca de 450 crianças com idades compreendidas entre os sete e os doze anos. Neste estudo o autor constatou que os valores de eNO eram cerca de 1.5 vezes mais elevados em crianças sensibilizadas com alergéneos domésticos comparadas com as crianças sensibilizadas com os outros alergéneos. Os resultados deste estudo também informaram que os níveis aumentados de eNO estavam relacionados com o número de reações positivas ao “prick test” (Van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, et al. 2003) Outros estudos vieram corroborar estas informações obtidas neste estudo.

Sexo

A história natural da asma é muito variável sendo que muitas das características observáveis nos adultos não o são nas crianças. A prevalência de atopia, de asma diagnosticada, é mais comum nos rapazes do que nas raparigas, podendo ser até duas vezes maior nos rapazes antes dos 14 anos. A taxa de hospitalizações de doentes asmáticos, que é um marcador de gravidade, é também maior nos rapazes.

Estes achados podem estar relacionados com as diferenças a nível de crescimento e desenvolvimento pulmonar durante o período pré-natal e pós-natal. Foram realizados estudos sobre os movimentos bucais nos fetos que acredita-se que estejam associados à respiração fetal que, por sua vez, poderá ser um determinante importante no desenvolvimento pulmonar.

Num estudo efectuado por *Hepper et al*, em que se observou os movimentos orais dos fetos entre as 16 e as 26 semanas, observou-se um maior número de movimentos no sexo feminino do que no sexo masculino. Existe também uma diferença na produção de surfactante sendo que o sexo feminino também apresenta uma vantagem neste campo. Este facto leva a crer que há um desenvolvimento pulmonar mais precoce no sexo feminino. (Hepper PG, Shannon EA, Dornan JC. 1997)

Durante a infância alguns autores sugerem que existem diferenças a nível da forma, do tamanho e do tónus muscular das vias aéreas entre os sexos, o que pode justificar a maior prevalência no sexo masculino. Durante os primeiros anos de infância a razão entre o diâmetro e o comprimento das vias aéreas é maior nas raparigas do que nos rapazes. Contudo, essa diferença começa a desaparecer a partir dos 10 anos, quando a razão diâmetro/comprimento da via aérea torna-se igual para os rapazes e raparigas, provavelmente devido ao crescimento mais acentuado nos rapazes quando atingem a puberdade aumentando, conseqüentemente, o tamanho da caixa torácica. Existem também evidências que o epitélio das vias aéreas é menos desenvolvido nos rapazes, o que poderá significar que existe um risco maior de agressão ao epitélio respiratório nos rapazes. (Hibbert M, Lanningan A, Raven J, et al. 1995)

Durante os anos que se seguem o panorama muda e as mulheres têm uma tendência maior para vir a desenvolver asma na idade adulta do que os homens, o que

pode estar relacionado com factores hormonais visto que as hormonas femininas (estrogénio e progesterona) são proinflatórias.

História Familiar

Diversos autores referiram a importância da componente familiar na asma. Harris et al, estimou que a contribuição genética na asma em idade pediátrica seria cerca de 75%. A história familiar de asma tem sido independentemente associada com o fenótipo de sibilância precoce. (Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, et al. 1997)

Num estudo para avaliar a resposta à terapêutica aos corticoesteróides inalados, as crianças com história parental de HRB aumentada tiveram uma melhoria sintomática menor quando comparadas com as crianças sem antecedentes familiares. (Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. 2002)

Celedon et al, investigou o impacto das creches na asma e chegou à conclusão que as crianças que frequentavam a creche ao longo do primeiro ano de vida tinham um baixo risco de virem a sofrer de asma até aos seis anos de idade. Este facto não se verificou nas crianças com história maternal de asma, nas quais a frequência de uma creche não teve nenhum efeito protector durante os primeiros seis anos de vida. Este estudo veio acentuar ainda mais a importância da vertente familiar na asma. (Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. 2003)

Exposição ao fumo do tabaco

Os efeitos à exposição ambiental do fumo do tabaco sobre a função respiratória das crianças têm sido revistos exaustivamente. A presença de um tabagismo materno durante a gravidez e nos primeiros anos de vida é um factor que prejudica o crescimento

e a função pulmonar dos filhos. No estudo de coorte de *Tucson*, o autor associou a uma mãe fumadora maior probabilidade da criança sofrer de sibilância transitória precoce e de sibilância persistente.

Na meta-análise feita com base em 51 estudos, *Strachan e Cook* estimaram que o tabagismo parental aumentava o risco de desenvolver asma em cerca de 37% aos seis de idade e de 13% após essa idade. Este estudo sugere que a exposição passiva constante por parte destas crianças ao fumo do tabaco aumenta as probabilidades de virem a desenvolver patologia asmática nos primeiros anos de vida. (Strachan DP, Cook DG. 1998)

No estudo *The Isle of White* associou o tabagismo maternal em crianças com quatro anos com a presença de HRB aos dez anos de idade. (Kurukulaaratchy RI, Matthews S, Whaterhouse L, et al. 2003)

Os resultados do *Children's Health Study* em Los Angeles associaram os efeitos da exposição in utero ao tabaco e a consequente função pulmonar das crianças. As crianças que não sofriam de asma apresentaram um FEV diminuído entre os valores 25% a 75% (FEV₂₅₋₇₅) bem como uma relação FEV/FVC diminuída. Contudo, os efeitos em crianças asmáticas foram mais prejudiciais quando comparadas com as primeiras. Este estudo comprova os efeitos prejudiciais da exposição ao tabaco in utero que apresenta consequências mesmo em crianças que são aparente saudáveis (Gilliland FD, Berhane K, Li YF, et al. 2003)

Infecções

Ainda nos dias de hoje o papel exercido pelas infecções respiratórias bacterianas e virais no desenvolvimento da asma é complexo. As infecções respiratórias virais do tracto respiratório superior e inferior são muito comuns nos primeiros anos de vida e a

maioria destas crianças não têm consequência, a longo termo, relacionadas com estas infecções.

O estudo de *Tucson* procurou a existência de alguma evidência da existência de alguma doença do tracto respiratório inferior antes dos três anos de idade em 472 crianças. Neste estudo, demonstrou-se que as infecções pelo vírus sincial respiratório aumentava a probabilidade das crianças serem sibilantes frequentes até aos seis anos, mas esta infecção viral não desempenhava nenhum factor de risco em crianças com treze anos. As infecções virais pelo VSR foram associadas a valores baixos significativos do FEV₁ quando comparadas com as crianças sem antecedentes infecciosos de patologia respiratória. Vários mecanismos têm vindo a ser sugeridos para explicar a associação entre os vírus e as anormalidades respiratórias presentes anos mais tarde após a infecção. As infecções virais podem danificar o pulmão imaturo nos primeiros anos de vida e levar a uma remodelação ou promover uma resposta imune que será responsável pela inflamação das vias aéreas.

Fungos

Existem mais de 80 géneros de fungos que foram associados a sintomatologia alérgica do tracto respiratório. Os fungos encontrados em ambiente doméstico são, na generalidade, uma mistura entre as espécies domésticas e as espécies provenientes do exterior. Estes incluem *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporidium* e *Candida*.

Os fungos crescem em ambientes com um teor de humidade elevado ou em ambientes em que pode haver uma condensação elevada, tais como casas de banho ou caves. Partículas inaladas com mais de 10 µm são depositadas na nasofaringe podendo causar sintomas nasais e oculares. Por outro lado partículas com menos de 10 µm, particularmente com menos de 5 µm, podem penetrar nas vias aéreas centrais e

periféricas causando sintomas que tendem a manifestar-se como asmáticos. Alguns estudos já demonstraram a relação existente entre os níveis de concentração de fungos domésticos e as doenças respiratórias.

Balenger et al, num estudo de coorte realizado com 849 crianças com sibilância asmática, relatou que a presença persistente de fungos em ambiente doméstico aumentou o risco de virem a desenvolver tosse e sibilância em crianças com antecedentes familiares asmáticos ou mesmo em crianças sem estes antecedentes. (Belanger K, Beckett W, Triche E, et al. 2003)

Stark et al realizou um estudo com 499 crianças com história parental de asma e alergia. Neste estudo examinou-se os níveis de fungos presentes em ambiente doméstico destas crianças bem como a sua contribuição para o risco de aparecimento de infecção do tracto respiratório baixo. As espécies encontradas e que aumentaram mais este risco de desenvolvimento de patologia infecciosa foram *Penicillium*, *Cladosporium*, *Zygomycetes* e *Alternaria*. (Stark PC, Burge HA, Ryan LM, et al. 2003)

Outros factores de risco

Existem diversos factores que podem ser associados a um maior risco de desenvolvimento de patologia asmática em idade pediátrica, contudo estes factores apresentam contorvêsia entre si, havendo estudos que apontam que sim enquanto outros têm um papel mais conservador. Um desses factores é o aleitamento natural. Os benefícios sobre o aleitamento materno são cada vez mais indiscutíveis. Alguns estudos defendem que existe um efeito benéfico sobre a incidência de eczema, alergia alimentar, sensibilização atópica e doença sibilante. Contudo existem poucos indícios de um efeito protector do aleitamento materno sobre a incidência da asma na infância.

Outros autores indicaram a prematuridade como um possível factor de risco. Com os avanços do estado da arte, sabe-se que existe uma maior prevalência de sintomas respiratórios e de redução da função pulmonar em crianças e adolescentes nascidos prematuramente ou com baixo peso ao nascimento. Porém não se observa nenhuma diferença a nível da sensibilidade atópica entre essas crianças quando comparadas com as nascidas a termo.

Diversos estudos efectuados nos últimos anos sugeriram que a exposição aos alérgenos dos animais domésticos nos primeiros anos de vida podiam ter um efeito protector sobre a sensibilização alérgica e o consequente desenvolvimento de asma ou de doença sibilante. Existem estudos que evidenciam este efeito protector.

Embora estejam documentados diversos factores de risco importantes é fundamental determinar o risco de uma criança vir a desenvolver ou não asma no futuro. Assim sendo, nos últimos anos tem sido desenvolvida uma ferramenta, API (Asthma Predictive Index) para identificar crianças com um risco elevado de vir a desenvolver patologia asmática. Esta API é baseada na identificação de factores de risco durante os três primeiros anos de vida como indicadores da presença de sibilância em idade escolar. Um API considerado positivo requer a presença de episódios recorrentes de sibilância nos anos transatos bem como um dos dois principais critérios (eczema diagnosticado ou história parental de asma) ou então dois dos três critérios menores (rinite alérgica diagnosticada, a presença de sibilância sem síndrome gripal de base ou eosinofilia periférica). Um API positivo aos três anos de idade está associado com uma probabilidade de vir a desenvolver asma entre os seis e os treze anos de cerca de 76% .

É cada vez mais claro que os acontecimentos presentes da infância precoce podem determinar a saúde respiratória nos anos que se seguem. Muitos dos estudos sobre a asma concentraram-se nas histórias sintomáticas. A maioria das patologias

asmáticas originam-se nos primeiros anos de vida com a associação das alterações da função pulmonar que resultam numa patologia persistente com asma.

FENÓTIPOS

Fenótipos epidemiológicos

Muitas crianças pequenas têm episódios de sibilância durante uma infecção viral, mas só algumas destas evoluem para quadros asmáticos. Assim sendo, um dos maiores desafios para o diagnóstico de asma em crianças em idade pré-escolar é a ausência de um teste de diagnóstico *gold-standart* que seja específico e sensível. Contudo com os estudos epidemiológicos que existem é agora mais fácil identificar diferentes fenótipos e os factores de risco associados com o objectivo de realizar um diagnóstico mais certo e atempado em crianças em idade pré-escolar.

Estudos prospectivos realizados até hoje, acompanharam bebés recém-nascidos durante a infância, adolescência, e em alguns casos até a idade adulta, com o intuito de identificar e caracterizar diferentes fenótipos e os seus factores de risco da asma. Em idade pediátrica, conhecem-se quatro principais estudos longitudinais com início neonatal: *Tucson, Melbourne, Perth e Bristol*. Estes estudos definem entre três a seis fenótipos, de acordo com a evolução e a persistência de sintomas.

O estudo de *Tucson*, é um estudo de coorte longitudinal que providenciou informação detalhada da história natural da asma nos primeiros seis anos de vida. Durante o estudo foram recrutados 1246 recém nascidos ao longo de quatro anos (1980-1984) e foram seguidos em âmbito de vigilância clínica em situação de doença aguda numa base comunitária não hospitalar .

Foi observado que aproximadamente 51% das crianças nunca teve nenhum episódio de sibilância, 20% são sibilantes transitórios, com pelo menos mais do que uma infecção do tracto respiratório inferior e com episódios de sibilância nos primeiros

três anos de vida mas sem ocorrência de episódios nos anos seguintes. Segue-se outro subgrupo que corresponde a 15% que correspondem aos sibilantes de início tardio. Estas crianças nunca tiveram nenhuma infecção do tracto respiratório inferior até aos três anos e iniciaram episódios de sibilância aos seis anos de idade. Este estudo verificou que 14% das crianças eram sibilantes persistentes com infecções e sibilos nos três primeiros anos e que permaneciam até aos seis anos.

Na generalidade, o estudo comprovou que um terço das crianças com idade inferior ou igual a três anos teve pelo menos um episódio infeccioso inferior e que 60% destas crianças não teve nenhum episódio de sibiliância acima dos seis anos.

Ao longo do estudo foram feitas várias associações. Nestas crianças os episódios de sibilância são precedidos de pródomos infecciosos de coriza, obstrução nasal e rinorreia. Factores susceptíveis de aumentar o contacto com o vírus respiratório associaram-se igualmente a este fenótipo. Os sibilantes transitórios precoces demonstraram uma função pulmonar diminuída prévia à primeira infeção inferior. As crianças com mães fumadoras com consequente exposição pré e pós natal ao fumo do tabaco e sem antecedentes familiares de asma foram descritas neste grupo.

Os sibilantes tardios foram associados com história materna de asma, sexo masculino e história de rinite alérgica. Este grupo de crianças mostrou uma certa tendência à atopia e manteve uma função pulmonar dentro dos valores normais ao longo da infância e da adolescência.

Os sibilantes persistentes foram os que demonstraram um risco maior de continuarem asmáticos na idade adulta. Nestes pacientes a função pulmonar estava ligeiramente diminuída à nascença, tornando-se progressivamente mais baixa aos seis anos de idade. Houve uma associação entre as crianças deste grupo e história familiar de asma e sensibilidade aos alérgenos. O desenho deste estudo com avaliação funcional

respiratória, estudos imunológicos e de alergia pré-morbidos, e dados exaustivos no que respeita a diagnóstico virológico e serológico das infecções, permitiram conclusões que se mantêm robustas até aos dias de hoje. (Lynn M. Taussig, Anne L. Wright, Catharine J, et al. 2003)

O estudo de *Melbourne* teve o seu início no ano de 1964 e é o estudo populacional longitudinal comunitário mais longo que se conhece, tendo acompanhado os doentes de 1964 até 1999. Foram recrutadas crianças com sete anos e os investigadores estudaram a funções pulmonares destes pacientes até a meio da idade adulta (42 anos). Este estudo foi proposto com o objectivo de conhecer a prevalência e a evolução da asma e da “bronquite sibilante”. Demonstrou que os padrões de asma e de doença sibilante se mantêm inalterados e que a presença de doença grave aos sete anos torna mais provável a persistência de sintomas na idade adulta. A presença de obstrução das vias aéreas na idade adulta, associou-se com a gravidade dos sintomas aos sete anos. (Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. 2002)

No estudo de *Bristol – Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) as informações foram recolhidas em sete períodos específicos, desde o nascimento até aos sete anos. Foram descritos seis fenótipos em que quatro deles tinham padrões muito semelhantes aos identificados no estudo de Tucson e dois novos foram propostos ao longo deste estudo. O primeiro foi o fenótipo de sibilância precoce prolongada, caracterizada por episódios de sibilância desde os seis aos 54 meses, com baixa prevalência aos 69 meses. Este fenótipo não foi associado com atopia e demonstrou uma diminuição da função pulmonar aos oito e nove anos. O outro fenótipo proposto foi a sibilância de início intermédio que usualmente tem início entre os 18 e 42 meses. Este fenótipo foi o que mostrou ter uma maior associação com atopia e com

diminuição da função pulmonar e uma maior hiperreactividade das vias aéreas. (Herderson J, Granell R, Heron J, et al. 2008)

O estudo de *Perth* é um estudo com dimensões muito inferiores às de *Tucson* ou *Bristol* e o seu objectivo foi avaliar a função respiratória (débito máximo ao nível da capacidade residual funcional – V_{\max} FRC) em crianças com um mês de idade, com as quais foi relacionada a persistência de sintomatologia (sibilância) aos quatro e aos onze anos de idade.

Este estudo mostrou que as crianças com episódios de sibilância aos 11 anos apresentavam uma função pulmonar diminuída quando tinham um mês de idade. Este facto ocorreu de forma independente à presença de atopia ou de hiperreactividade brônquica (HRB). Adicionalmente, foi estudada a HBR de forma sistemática durante o primeiro ano de vida, aos quatro e aos onze anos. Os resultados sugeriram que a HRB diagnosticada entre os seis e os doze meses é um marcador independente da evolução para a asma. Os factores associados com a persistência de HRB foram estabelecidos como factores de risco para a asma e incluíram doença respiratória precoce, asma parental e atopia na criança. (Turner S, Palmer L, Reye P, et al. 2004) (Palmer L, Reye P, Gibson N, et al. 2001)

Estudos mais recentes têm sido feitos, contudo ainda não tiveram a dimensão destes quatro estudos atrás enunciados. Sears et al. realizou um estudo da população de *Dunedin*, na Nova Zelândia, com uma amostra de 660 pessoas com idades compreendidas entre os nove e os 26 anos. Este sugeriu que pacientes com sibilância persistente no início da idade adulta tiveram constantemente uma diminuta função pulmonar que foi medida desde os nove até aos 26 anos. Este estudo demonstrou que a função pulmonar (baseou-se nos valores de manteve-se sempre comprometida durante a transição da infância para a idade adulta em pacientes com sibilância persistente. Os

investigadores também concluíram que o compromisso da função pulmonar ocorreu antes dos nove anos, idade em que começaram a fazer as primeiras medições. (Sears Mr, Greene JM, Willan AR, et al. 2003)

Um estudo longitudinal efectuado na Alemanha, *German Multicentre Allergy Study* (MAS), incidiu sobre a observação de crianças com risco atópico. Contudo, a sua distinção de sibilância em seis fenótipos foi confusa e só fez sobressair a heterogeneidade da sibilância em idade pré-escolar. (Matricardi PM, Illi S, Grüber C, et al. 2008)

No estudo prospectivo de Manchester *Asthma and Allergy Study Group*, foi feito um recrutamento pré-natal e determinações seriadas da função respiratória verificando-se que as crianças com sintomas persistentes aos cinco anos (sibilância persistente) tinham valores diminuídos da função respiratória aos três anos, o que sugere que a medição da função respiratória aos três anos pode ajudar a identificar o grupo de crianças em que os sintomas irão persistir e que podem beneficiar com um seguimento mais personalizado e de terapêutica adequada. (Lowe L, Simpson A, Woodcock A, et al. 2005)

Delacourt e colaboradores fizeram um estudo de coorte com 129 crianças entre os onze e os 24 meses, com mais de três episódios de sibilância e com seguimento até aos nove anos de idade. O seu objetivo seria verificar a relação entre a HRB e a deterioração progressiva da função pulmonar. O grau de HRB aos nove anos associou-se à clínica presente nas crianças desta idade, a alterações da função respiratória e a história de atopia familiar. Foi sugerida uma associação entre HRB persistente e perda da função respiratória. Este estudo sobrepõem-se ao de *Tucson* e ao de *Manchester Asthma and Allergy Study Group* na medida que conclui que a sibilância persistente constitui ou traduz um risco para a perda funcional respiratória evidente já aos cinco

anos de idade e que pode ser irreversível a partir daí. (Delacourt C, Benoist MR, Bourgeois ML, et al. 2007)

Dois estudos também tentaram agrupar as crianças asmáticas em diferentes fenótipos com base na observação da heterogeneidade da sintomatologia durante a infância. O *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*, ALSPAC, acompanhou 11740 crianças desde o seu nascimento até aos sete anos de idade, identificando seis fenótipos diferentes que diferiam entre si na prevalência de atopia e na função pulmonar. Os seis fenótipos identificados neste estudo foram: : as crianças que nunca tiveram nenhum episódio de sibilância ou que foram infrequentes, a sibilância precoce transitória, sibilância precoce prolongada , sibilância de início intermédio , sibilância de início tardio e sibilância persistente. (Pembrey M. 2004)

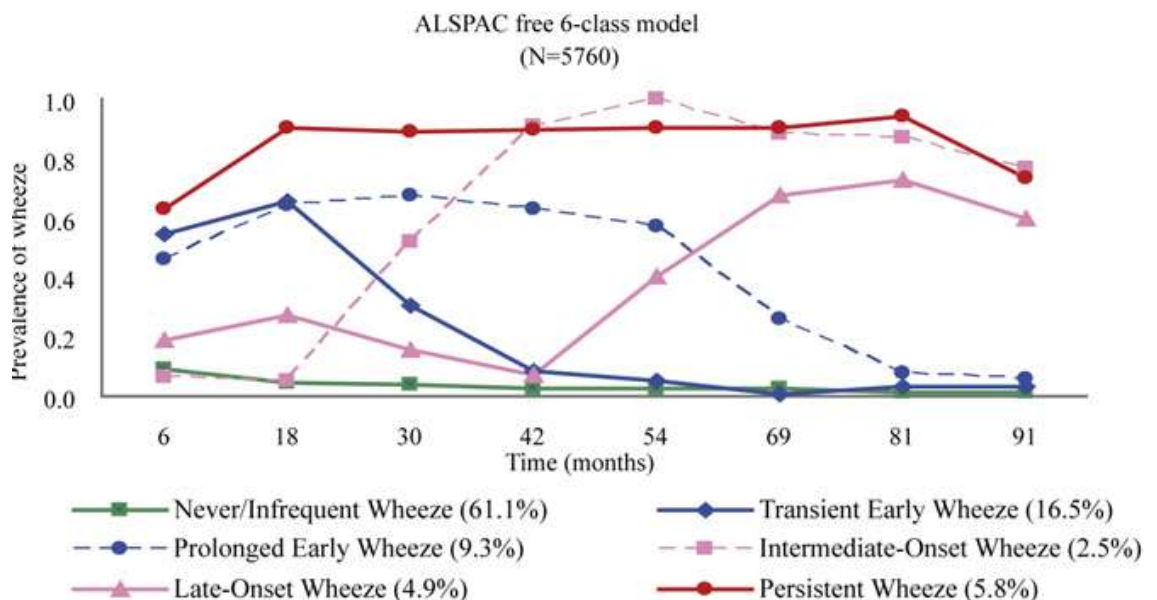


Fig 1 – Prevalência estimada desde o nascimento até aos oito anos de idade no estudo ALSPAC. (N=5760) (adaptado de Pembrey M. 2004)

.O outro estudo realizou-se na Holanda em 1996 com cerca de 4146 crianças. O *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*, PIAMA, identificou cinco fenótipos diferentes: as crianças que nunca tiveram nenhum episódio de sibilância ou que foram infrequentes, a sibilância precoce transitória, sibilância de início intermédio, sibilância de início tardio e sibilância persistente. (Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, et al. 2002)

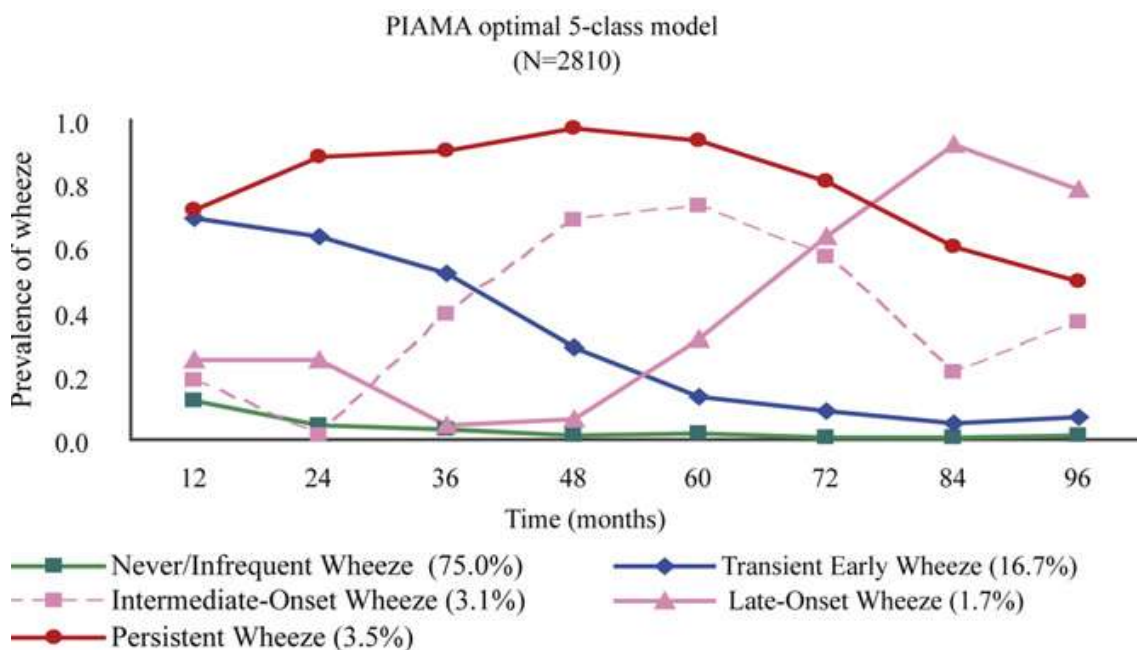


Fig 2 – Prevalência estimada desde o nascimento até aos oito anos de idade no estudo PIAMA (N=2810) (adaptado de (Brunekreef B et al, 2002)

Quando comparados estes dois estudos, podemos encontrar alguns pontos em comum. As crianças que nunca tiveram nenhum episódio de sibilância ou sibilantes pouco frequente e os sibilantes de início tardio tiveram uma trajectória semelhante, sendo que os fenótipos também apresentam a mesma nomenclatura em ambos os estudos. O fenótipo de sibilância precoce transitória identificado no PIAMA,

representou a junção de dois fenótipos distintos descritos no ALSPAC , a sibilância precoce transitória e a sibilância precoce prolongada. Os fenótipos identificados no PIAMA apresentaram associações da asma com a história de atopia, função pulmonar, hiperreactividade brônquica comparáveis aos anteriormente reportados pelo ALSPAC. A ausência do fenótipo da sibilância precoce prolongada no estudo de PIAMA, poderá estar relacionada com o tamanho da amostra.

A sistematização e caracterização dos fenótipos descritos conduziu a um melhor conhecimento acerca dos mecanismos da doença. No entanto, todos estes se baseiam essencialmente no tempo de persistência e idade de aparecimento da sibilância. Estes critérios temporais apresentam limitações importantes. A classificação fenotípica assim descrita só pode ser estabelecida retrospectivamente, o que limita a sua aplicabilidade clínica no doente individual. Os fenótipos não são exaustivos e muitos doentes individuais podem não se integrar nas categorias descritas ou mesmo alternar entre um fenótipo e outro. (Schultz A, Devadason SG, Savenjie OE, et al. 2010)

Fenótipos clínicos

Nos últimos anos, muitos autores têm proposto diversos métodos para avaliar os diferentes fenótipos da asma em idade pediátrica. Um destes métodos é sugerido pela *The European Respiratory Society*, que propôs a divisão de fenótipos pelo padrão da sintomatologia que os doentes apresentam, apostando numa abordagem mais clínica na classificação destes. Como tal, este método propõe que sejam identificados padrões de episódios de sibilância em consequência de uma infecção viral ou sibilância provocada por outros desencadantes. (Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. 2008)

As infecções têm um papel significativo na asma visto que desencadeiam agudizações frequentes. À medida que a tecnologia evolui, a detecção da presença de vírus tem vindo a aumentar sendo então responsáveis por 80 a 85% das agudizações da asma nas crianças. (MacDowell AL, Bacharier LB. 2005)

A sibilância episódica (viral) é definida como sendo uma sibilância discreta com remissão total da sintomatologia entre os episódios. (Bush A, Menzies-Gow A. 2009) Alguns autores assumem que sibilância episódica desencadeada por vírus e sibilância transitória são sinónimos. Contudo, embora estes casos episódicos de infecções virais sejam mais comuns na idade pré-escolar (Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, et al. 2003) , não são exclusivos desta faixa etária.

Este fenótipo está associado com evidência clínica de infecções virais do tracto respiratório principalmente por Rinovírus, Vírus Sincial Respiratório (RSV), Coronavírus, Metapneumovírus Humano, Parainfluenza e Adenovírus. Embora a prevalência do vírus responsável pela sibilância nos primeiros anos de vida seja maior com o RSV, as crianças infectadas com o rinovírus têm entre duas a três vezes mais

probabilidade de terem sibilância aos três anos de vida. (Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. 2005) O papel da infecção viral como desencadeante inicial da sibilância nas crianças está bem documentado em diversos artigos e pode explicar a ligação entre sibilância nos primeiros anos de vida e a asma subsequente, principalmente em crianças que desenvolvem alergias.

Embora as bactérias não contribuam significativamente para as exacerbações da asma, as evidências mais recentes indicam que as colonizações bacterianas crônicas podem contribuir para o desenvolvimento ou desmascaramento da asma bem como as suas exacerbações agudas. (Sutherland Er, Martin Rj. 2007)

Alguns artigos relatam novas teorias neste campo. Achados de bactérias, tais como *Spretococcus pneumoniae*, *Haemophilus*, *Moraxella* e *Staphylococcus spp*, aumentam a probabilidade da ocorrência de asma nos primeiros anos de vida. O estudo de coorte *Childhood Origins of Asthma Trial* observaram crianças desde o seu nascimento até aos cinco anos. Foram feitas culturas nestas crianças com um mês de idade e os autores concluíram que os que estavam infectados com colonizações de bactérias teriam uma maior probabilidade de serem sibilantes, hospitalizados e diagnosticados com asma aos 5 anos. (Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. 2007)

Embora as infecções desempenhem um papel fundamental nas exacerbações da asma nos primeiros anos de vida, outros factores, tais como a exposição ao tabaco, o exercício físico, e a exposição a alérgenos são deveras importantes no desencadeamento da asma na idade pré-escolar.

A asma induzida pelo exercício é definida pela *American Academy of Allergy* como uma condição na qual o exercício induz sintomas de asma em pacientes que não sofrem desta doença. (Weiler JM, Bonini S, Coifman R, et al. 2007) Sintomas da asma

induzida pelo exercício incluem dispneia, dor ou aperto torácico, sibilos e tosse. Estes sintomas devem ser acompanhados por uma descida reversível do FEV₁, entre 10 a 20%.

É de referir que os fenótipos da asma não são fixos e que cerca de 51% de crianças muda de fenótipo num período de um ano. (Schultz A, Devadason SG, Le Souëf PN, et al. 2010)

Da prepectiva clínica, foi proposta outra classificação para a sibilância: sibilância alérgica, sibilância não alérgica devido a um estreitamento das vias aéreas e sibilância não alérgica devido a resposta imune a uma infecção viral. (Spycher BD, Silvermann M, Barden et al. 2009)

A sensibilização alérgica é a base para a asma alérgica, um dos fenótipos mais comuns. É particularmente frequente nas crianças mas também é encontrada nos adultos. Esta sensibilização deve-se a interacções entre os genes e o ambiente, influenciando o desenvolvimento do sistema imune inato e adquirido.

A fase inicial é desencadeada quando um indivíduo com características atópicas é exposto a um alergeneo e é caracterizada com a libertação de mediadores como o leucotrieno, citoquinas, histamina e prostaglandinas que provocam broncoconstrição e edema. A fase tardia é caracterizada pelo influxo e activação dos linfócitos e de outras células inflamatórias que por sua vez produzem citoquinas pro-inflamatórias.

Embora seja claro que indivíduos com asma alérgica tenham uma resposta mal adaptada por parte dos linfócitos T *helper* do tipo 2, que desempenham o principal papel na fisiopatologia da sua doença, existem evidências cada vez maiores que outros ramos do sistema imune podem contribuir para a patogênese da asma. Vários estudos indicaram que o linfócito T *helper* do tipo 1 pode estar envolvido nas formas mais graves e severas desta doença. (Heaton T, Rowe J, Turner S, et al. 2005)

É evidente com os estudos mais recentes que a resposta imune da asma alérgica bem como de outras formas desta doença é cada vez mais heterogénea o que pode contribuir para a heterogenicidade da clínica dos fenótipos. Apesar destas dificuldades, devem continuar os esforços para uma melhor caracterização da asma com base na genética, fisiopatologia e características clínicas.

Fenótipos inflamatórios

As vias aéreas inferiores são, normalmente, caracterizadas pela sua esterilidade. No entanto, alguns defeitos do sistema imune local podem fazer com que surja uma infecção nesta parte da via aérea. As evidências clínicas e experimentais sugerem um importante papel das infecções respiratórias como desencadeantes das agudizações da asma, tanto em idade adulta como em idade pediátrica.

As infecções respiratórias de origem viral são dos factores precipitantes mais comuns nas exacerbações asmáticas. (Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rhode G, et al. 2010) Com os estudos mais recentes foram sugeridas novas classificações para a fenotipagem inflamatória da asma e agora falam-se dos subtipos eosinofílicos, neutrofílicos e panci granulocíticos.

As crianças são geralmente mais atópicas que os adultos com uma maior concentração sérica de IgE. É sabido que as crianças são mais capazes de hiperinsuflar, através de um aumento do volume residual, levando a um aumento da capacidade pulmonar total e tendem a ter menos resistência das vias aéreas ao fluxo de ar.

Nas últimas décadas foram estudados e definidos os mecanismos alérgicos envolvidos na patologia asmática. Por conseguinte, a asma tem sido universalmente considerada como uma doença com um componente atópico envolvendo uma exposição alérgica, sensibilização (IgE mediada) alérgica com resposta linfocitária Th2 CD4+ e uma inflamação eosinofílica subsequente, que resulta numa reactividade brônquica reforçada e uma obstrução reversível do fluxo aéreo.

Alguns estudos recentes utilizaram a expectoração forçada e/ou o lavado broncoalveolar, para medir e caracterizar a inflamação em indivíduos asmáticos. Estes estudos concluíram que uma proporção substancial de indivíduos tinham uma patologia subjacente que é claramente diferente da observada na asma alérgica “clássica”. Foram observados pacientes com asma persistente e grave na ausência de qualquer componente eosinofílica, bem como a existência de exacerbações asmáticas sem o aumento da inflamação eosinofílica. (Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. 1999)

A asma eosinofílica pode ser definida como uma inflamação das vias aéreas sintomática, caracterizada pela presença de eosinófilos nestas vias. Assim sendo, a asma não eosinofílica caracteriza-se pela ausência de eosinófilos na inflamação. Estas definições baseadas no padrão inflamatório subjacente podem ser estudadas de uma maneira mais objectiva utilizando as novas técnicas para analisar a expectoração forçada.

A inflamação eosinofílica é, geralmente, considerada como a principal característica da asma alérgica e presume-se que seja crucial na sua patogénese. Para além dos eosinófilos, a IL-5 e possivelmente a IL-4 têm um papel chave na asma com componente alérgica. A IL-5 estimula o crescimento, diferenciação e activação dos eosinófilos e a IL-4 estimula as células B a produzirem IgE, bem como a diferenciação das células Th0 em Th2. Assim sendo os níveis elevados de IL-5 e IL-4 podem ser usados como marcadores específicos. (Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, et al. 1999)

Os eosinófilos têm sido tradicionalmente considerados como os marcadores principais da asma. Porém, os novos estudos concluíram que estas células não estão presentes em cerca de 50% dos pacientes sintomáticos tratados com corticoesteróides, colocando em dúvida se estas desempenham, ou não, o papel principal na patogénese desta doença. (Haldar P, Pavord ID. 2007) Mais evidências contra a eosinofilia foram

propostas com base na falta de melhoramento clínico em doentes asmáticos. sujeitos a terapia anti-IL-5, apesar de uma queda acentuada nos níveis de eosinofilia.

A asma eosinofílica, o subtipo predominante, é sem dúvida o subtipo mais estudado. Os eosinófilos podem ser sistematicamente detectados no serum mas a sua detecção é clinicamente mais relevante quando detectada no lavado bronquioalveolar (BAL), expectoração forçada ou por biópsia. Podem ser detectados em pacientes atópicos ou não atópicos nos primeiros anos de vida.

Bush et al., descreveram que não há evidência de inflamação eosinofílica nas crianças sibilantes no primeiro ano de vida, contudo esta inflamação já é detectada em crianças com três anos. (Bush A. 2008) As concentrações estão relacionadas com as exacerbações e parecem responder, na sua generalidade, aos tratamentos com corticoesteróides. Os pacientes com asma eosinofílica tendem a responder bem aos corticoesteroides e aos broncodilatadores embora tenham uma frequência elevada de exacerbações (Borish L, Culp JA. 2008).

Durante uma exacerbação aguda, o padrão mais frequentemente encontrado em crianças é o padrão eosiofilico, e os pacientes com este subtipo têm um aumento de severidade quando comparados com os outros padrões. Estudos revelaram que as reacções inflamatórias eosinofílicas emergiram mais em crianças com asma aguda do que em adultos, com um maior comprometimento da função pulmonar em crianças (FEV_1 – 53% do valor previsto) do que em adultos (FEV_1 – 73% do previsto). (Wang F, He XY, Baines KJ, et al. 2011)

Quando os eosinófilos estão activados libertam uma proteína eosinofílica cationica (EPC), e foi verificado, em alguns estudos, uma enorme correlação inversa entre o FEV_1 e os níveis desta proteína presentes na expectoração (Norzila MZ, Fakes K, Henry RI, et al. 2009)

Estudos sugerem ainda que os eosinófilos podem ser importantes para determinar a severidade da obstrução da via aérea na asma aguda e como marca de futuras exacerbações. (Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. 2002)

A interleucina 5 é a maior citocina que estimula a proliferação e a diferenciação dos eosinófilos. Os ensaios mais recentes sobre o tratamento com anti IL-5 demonstraram-se eficazes em pacientes com exacerbações frequentes associados a este subtipo. A selecção do subtipo eosinófilo da asma foi documentada como melhorando o controlo de exacerbações dos pacientes enquanto estes recebem terapia anti-IL5. (Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. 2009) (Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. 2009)

Tornou-se claro que a asma não eosinofílica é muito comum tanto em crianças como em adultos. Tem sido especulado que a inflamação não eosinofílica pode ser uma característica típica para a asma grave. O estudo realizado por Gibson, et al, analisou 56 asmáticos que tinha apresentado sintomatologia nas duas semanas anteriores. Este estudo sugeriu que 61% da presença de sintomatologia todas as crianças asmáticas podia ser atribuído a mecanismos não alérgicos ou não eosinofílicos. (Gibson PG, Wlodarczyk JW, Hensley MJ, et al. 1998).

É surpreendente que na maioria dos estudos a asma não eosinofílica foi associada com valores aumentados neutrófilos e de níveis de IL-8. Isto sugere que foram os mecanismos impulsadores dos neutrófilos que se encontram subjacentes à asma não alérgica. Estes achados são consistentes com a activação dos mecanismos imunes inatos semelhantes aos que acontecem na asma ocupacional.

Várias exposições não alérgicas, tais como endotoxinas bacterianas, poluição do ar, ozono que estão comumente presentes no ambiente têm sido mostradas, tanto em estudos experimentais como epidemiológicos, como responsáveis pela indução da

inflamação neutrofílica das vias aéreas, obstrução das vias aéreas e desenvolvimento da sintomatologia asmática. A endotoxina presente na parede celular das células gram negativas teve o seu papel reconhecido como um importante factor na etiologia das doenças pulmonares ocupacionais incluindo a asma não eosinofílica. Foi igualmente demonstrado que a endotoxina presente no pó doméstico está associada com as agudizações da asma pré-existente tanto em crianças como em adultos.

Um estudo de coorte selecionou 499 crianças com predisposição familiar para a asma e relatou que a exposição precoce à endotoxina doméstica estava associada com um risco aumentado de sintomatologia sibilante repetida durante o primeiro ano de vida. (Park JH, Gold DR, Spiegelman DL, et al. 2001)

As características fisiopatológicas comuns da asma não eosinofílica envolve influxo de IL-8, e a subsequente activação de neutrófilos, o qual é um estímulo potente para o aumento da hiperreactividade das vias aéreas. Embora os estímulos que desencadeiam esta resposta sejam os mais diversos (endotoxinas, ozono, partículas, infecções virais) as características comum são mais consistentes com a activação do sistema imune inato do que com a activação mediada de IgE do sistema imune adquirido.

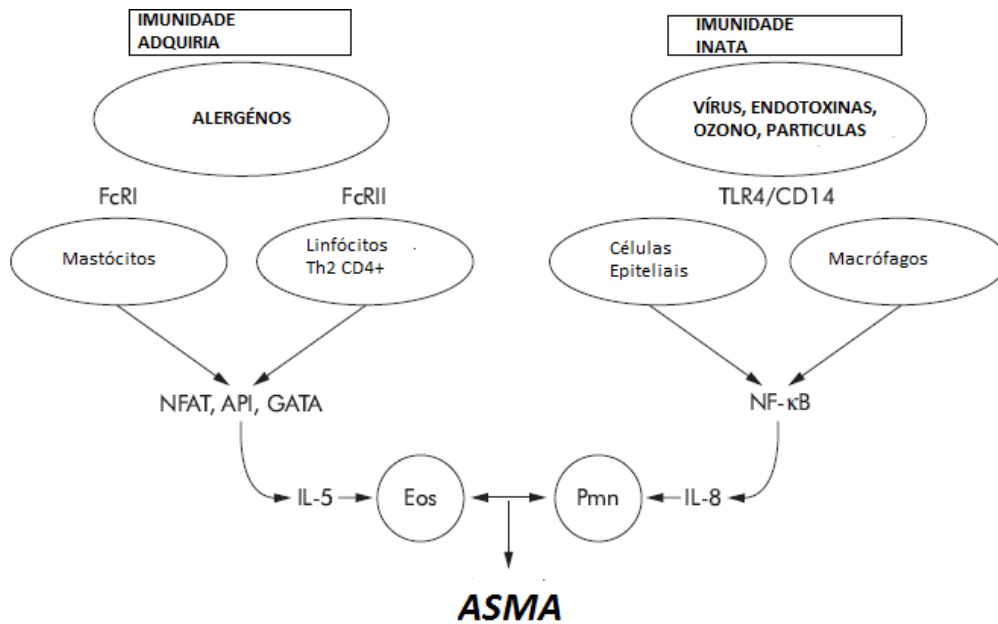


Fig 3 – Vias dos sistemas imunes inato e adquirido. IL-5 que leva a uma inflamação mediada por eosinófilos (Eos) – via adquirida. Resposta neutrofilica (Pmn) mediada por IL-8 (via inata). Estas duas vias levam a uma asma subsequente. As etapas intermédias passam pelos receptores para os desencadeantes (FcRI, FcRII, TLR4, CD14) e pelos factores de transcrição (NFAT, API, GATA; NF-κB)

Existe também a hipótese de haver uma combinação entre o sistema inato e os mecanismos inflamatórios específicos dos alérgenos. Isto pode resultar numa resposta mista de eosinófilos e neutrófilos que foram observados em diversos casos estudados de asma aguda. (Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL, et al. 1999)

Asma Intermitente e Asma Grave

As classificações fenotípicas realizadas durante os principais estudos longitudinais reflectem sobretudo a distribuição temporal da sintomatologia não abordando a severidade dos sintomas. Dentro dos grupos com início tardio da sibilância e sibilantes persistentes existe um enorme espectro de fenótipos, variando entre crianças com expressões e intermitentes a crianças com expressões graves e problemáticas.

A asma intermitente é caracterizada pela ausência de sintomatologia frequente, sendo que não é necessário o controlo terapêutico diário. O *Expert Panel Report 3* mudou a classificação de leve e intermitente para intermitente, enfatizando que mesmo os pacientes com uma expressão intermitente desta patologia podem ter exacerbações com alguma severidade. (National Asthma Education and Prevention Program. 2007)

A heterogeneidade da asma intermitente em crianças em idade pré-escolar é exemplificada pelo uso de diversas descrições para este síndrome, incluindo as descrições de sibilância episódica viral e sibilância intermitente severa.

A primeira é definida como a presença de sibilância em episódios discretos, normalmente associados com a evidência clínica de uma infecção viral do tracto respiratório (tipicamente *rhinovirus*, *vírus sincicial respiratório*, *coronavírus*, *parainfluenza e adenovírus*), sendo que as crianças encontram-se bem entre os episódios. Estes episódios tendem a ocorrer sazonalmente. Esta sibilância episódica viral tende a ocorrer em crianças com idade pré-escolar e geralmente resolve-se aos seis anos de idade. Contudo, em alguns casos pode continuar como sibilância episódica durante a idade escolar desaparecendo mais tarde ou tornando-se em asma persistente (Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. 1995).

As crianças com asma intermitente severa têm habitualmente uma morbidade significativa, nos termos da severidade sintomática, necessidade de corticosteróides orais, visitas aos serviços de urgências e hospitalizações embora não tenham a base de cronicidade sintomática presente na descrição actual de asma persistente. Neste fenótipo, é comum a presença de características atópicas. Alguns autores têm abordado a importância dos corticosteróides inalados na gestão da asma intermitente. Há muito que foi concluído que o fenótipo de sibilância episódica viral responde pouco ao tratamento profilático com corticosteroides inalados (ICSs), porém o uso desta terapêutica durante o período de doença respiratória poderá reduzir os sintomas relacionados com a exacerbação asmática. (McKean M, Ducharme F. 2000)

O estudo *The Acute Intervention Management Strategies (AIMS)* incluiu 238 crianças, desde um a quatro anos de idade, com sintomatologia correspondente a asma moderada e intermitente severa. Estas crianças receberam tratamento randomizado com budesonida oral, montelukast oral ou placebo que foram iniciados aquando das primeiras manifestações de infecções e manteve-se o tratamento ao longo de sete dias. No que diz respeito aos dias livres de sintomatologia, durante um ano não houve diferença significativa entre os grupos de crianças tratadas com budesonida e com montelukast e o grupo de crianças tratadas com placebo mas houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois primeiros grupos em relação ao terceiro grupo, a nível da redução dos sintomas específicos relacionados com exacerbações asmáticas. (Bacharier LB, Philips BR, Zeiger RS, et al. 2008)

Ducharme et al. examinaram 129 crianças desde um ano até aos seis anos de idade com sibilância viral recorrente. Foram formados dois grupos, um deles foi medicado com altas doses de fluticasona inalada e outro com placebo. As intervenções terapêuticas ocorreram aquando dos primeiros sinais de doença respiratória e

continuaram até à ausência de sintomatologia. Neste estudo, a terapêutica com fluticasona foi associada a uma redução dos sintomas na ordem dos 50%, mostrando uma maior diminuição sintomática quando comparada com outros ICSs ou agonistas beta de curta duração. Porém o entusiasmo com estes achados foi afectado pelo grande aumento de peso e diminuição do crescimento estatural verificado nestas crianças. (Ducharne FM, Lemire C, Noya FJ, et al. 2009)

O estudo de prevenção de asma precoce em crianças investigou a eficácia do uso precoce de ICSs em 285 pacientes com idades compreendidas entre os dois e os três anos com pieira recorrente, mas sem asma persistente. Os participantes foram randomizados em dois grupos distintos: um grupo recebeu fluticonasona e outro grupo placebo. Ambos os grupos foram tratados diariamente durante dois anos, e foram observados ao longo do terceiro ano no qual não tiveram suporte terapêutico diário. Durante os dois primeiros anos o grupo que recebeu fluticonasona teve uma redução significativa da frequência de aparecimento dos sintomas, exacerbações que requeriam corticoterapia oral e a necessidade de qualquer outra necessidade de terapêutica adicional quando comparados com o grupo que recebeu placebo. Porém, apesar desta melhoria durante o tratamento com fluticonasona, não foi demonstrada uma melhoria a longo prazo.

Neste estudo também verificou-se uma diminuição do crescimento das crianças que receberam fluticonasona em média de 1.1cm quando comparadas com as crianças do grupo de controlo. Assim, estes resultados sugerem que o tratamento com ICSs é efectivo quando administrado diariamente reduzindo os sintomas diários e prevenindo exacerbações em crianças com idade pré escolar. (Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. 2006)

O estudo realizado entre Abril de 1997 e Dezembro de 2006 quis demonstrar que embora as crianças sofram de asma intermédia podem sofrer uma exacerbação severa. Este estudo acompanhou 298 crianças com asma que foram admitidas na unidade de cuidados intensivos, com uma exacerbação severa. Destas crianças 164 (55%) sofriam de asma intermitente. Assim foi observado que as crianças classificadas como asma intermitente, supostamente não severa, podem ter exacerbações graves que podem pôr em risco as suas vidas. Este estudo sugere que a classificação da severidade da asma crónica não descreve com precisão ou prevê os fenótipos de asma durante as exacerbações. (Carrol CL, Schramm CM, Zucker AR. 2008)

O fenótipo de asma grave só atinge 5% a 10% dos pacientes asmáticos, porém é responsável por 30 a 40% dos recursos económicos gastos nestes pacientes. (Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. 2007) Os pacientes com este fenótipo podem ser dependentes dos corticoesteróides ou mesmo resistentes a esta terapêutica.

O NAEPP, *The National Asthma Education and Prevention Program*, e GINA, *Global Initiative for Asthma*, têm *guidelines* para avaliar a severidade da asma bem como o seu acompanhamento. Estas *guidelines* têm em consideração a frequência diária e noturna dos sintomas, o uso de broncodilatadores de curta duração, a frequência de exacerbações bem como o peso que desempenham nas actividades diárias dos pacientes, e a função pulmonar antes de iniciar o tratamento. As definições de asma grave propostas por estas entidades são suficientemente imprecisas ao ponto de não serem úteis para investigações nesta área. Como resultado, diversos investigadores desenvolveram diversos trabalhos para definirem de uma forma mais rigorosa o termo asma grave e que esta definição possa ser implementada em estudos futuros de uma forma consistente.

A *The American Thoracic Society* desenvolveu uma definição consensual de asma grave. Esta definição é diferente da definição presente nas *guidelines* anteriores, afastando-se um pouco do conceito de severidade da doença e focando numa caracterização mais descritiva da população de pacientes asmáticos com um controlo inadequado da sua doença.

Assim, o consenso sugeriu uma série de critérios divididos como major e minor. O conceito de asma grave obriga a que os pacientes tenham um ou mais critérios major bem como estejam presentes dois dos sete critérios minor. Os critérios major recaem na necessidade clínica da terapêutica com grandes doses de corticoesteróides, e os critérios minor incorporam outras características que são normalmente associadas à severidade da doença e são reconhecidas pelos clínicos. (Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. 2007)

No estudo ENFUMOSA, a definição de asma grave foi baseada no uso de grandes doses de corticoesteróides e no número de exacerbações durante o ano. Nesta definição não foi considerada a necessidade de terapêutica adicional, função pulmonar anormal ou medidas específicas de controlo sintomático diário. Consequentemente, a população considerada neste estudo, embora tenham alguns pontos em comum com as dos estudos anteriores, têm muitos aspectos importantes que diferem das definições consideradas anteriormente no consenso comum. (The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study, 2003)

Continua a ser um grande desafio determinar quais as crianças que vão ter asma e que irão sofrer de asma grave após os primeiros anos de infância. Os estudos epidemiológicos demonstraram que existem factores que podem contribuir para o desenvolvimento deste fenótipo tais como exposição precoce e sensibilização dos

alergênicos, exposição ao fumo do tabaco, residências junto a vias com elevados teores de poluição, entre outros.

O estudo observacional *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and treatment Regimens* seguiu 1261 pacientes com idades compreendidas entre os seis e os 17 anos com asma grave ou de difícil controlo desde o ano 2001 a 2004, numa tentativa de caracterizar estes pacientes e os padrões de tratamento necessários. A procura dos serviços de saúde foi muito procurada por estes paciente e destes 2/3 usavam três ou mais tipos de medicamentos de longa acção para o controlo da doença. (Chipps BE, Szeffler SJ, Simons ER, et al. 2007) Nos pacientes com asma grave persistente que não é controlada com o uso de baixas doses de corticoesteroides inalados, o EPR-3 recomenda um aumento gradual para uma dose média desta terapêutica com associação de B-agonistas de longa duração ou de montelukast.

O estudo publicado BADGER, *Best Add-on Therapy Giving Effective Responses*, avaliou 182 crianças com asma de difícil controlo com baixas doses de corticoesteroides (fluticonasona 100 ug duas vezes por dia). O estudo comparou os resultados das associações de diferentes fármacos a terapêutica inicial. No primeiro grupo foi associado salmeterol (50 ug duas vezes por dia), o segundo grupo associou-se montelukast (5 a 10 mg por dia) e no terceiro grupo foi aumentada a dose de fluticonasona (250 ug duas vezes por dia). A melhor resposta à terapêutica foi obtida pelo primeiro grupo ao qual juntou-se salmeterol. Com base nestes resultados, os autores sugeriram que as vantagens do tratamento com B-agonistas de longa duração devem ser comparadas com os potenciais riscos inerentes ao uso desta terapia. (Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, et al. 2010)

A terapêutica com o anticorpo monoclonal Ig-E (omalizumab) foi recentemente estudada como associação à terapêutica com corticoesteróides em pacientes com idade

entre os seis e os doze anos, os quais tinham uma asma inadequadamente controlada com doses médias de corticoesteroides inalados (>200 ug de fluticonasona diária). Num total de 627 pacientes com asma alérgica (sendo que todos os pacientes tiveram pelo menos um resultado positivo no prick teste a um alérgeno perene e níveis séricos de Ig-E entre os 30 e 1300 IU/mL) foram randomizados em dois grupos. Um grupo recebeu omalizumab e outro placebo durante 52 semanas, incluindo 24 semanas com corticoesteroides inalados e 28 semanas com a redução dos corticoesteroides. Assim, no grupo que recebeu omalizumab, reduziu em cerca de 31% as exacerbações durante as primeiras 24 semanas e cerca de 43% de redução durante as 52 semanas, demonstrando assim uma redução significativa quando comparado com o grupo que recebeu placebo. O omalizumab foi bem tolerado na generalidade sem efeitos adversos significantes. (Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. 2009)

Um estudo observacional com o objectivo de caracterizar a resposta a corticoesteroides bem como as características clínicas da asma difícil na infância referenciou cerca de 102 crianças com idade superior a cinco anos entre 1997 e 2005. Este estudo colocou a hipótese que a asma grave nas crianças apresentava características diferentes das reportadas nos adultos bem como a resposta completa à terapêutica com corticoesteroides não era comum na asma grave em idade pediátrica. Este estudo demonstrou que nas crianças com asma grave predomina o sexo masculino e que a atopia é frequente, ao contrário dos adultos. Muitas destas crianças são expostas ao fumo do tabaco que é sabido causar resistência à terapêutica com corticoesteroides. Foi comum encontrar diagnósticos associados especialmente em crianças não atópicas. Foi sugerido que a resposta à corticoterapia é difícil de vaticinar com a maioria das crianças a apresentar uma resposta parcial a esta terapêutica. (Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. 2009)

A asma grave compreende uma porção relativamente pequena da população asmática, mas é desproporcional quando se compara os custos dos serviços de saúde destes doentes, bem como a sua morbilidade e impacto na vida destes doentes e familiares. Este fenótipo é caracterizado por uma resistência relativa à corticoterapia inalada ou mesmo sistémica, função pulmonar anormal, que responde parcialmente aos broncodilatadores, sintomas persistentes e aumento do recursos dos sistemas de saúde. Os grandes estudos prospectivos providenciaram uma nova caracterização importante do fenótipo de asma grave e geraram novas hipóteses sobre os seus mecanismos levando a novas estratégias para manusear esta doença.

Níveis de controle da asma			
Avaliação do controle clínico actual (preferencialmente ao longo de 4 semanas)			
Características	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada
Sintomas diários	Nenhuns (duas ou menos crises /semana)	Mais de duas crises por semana	Três ou mais características da asma parcialmente controlada.*
Limitações da actividade	Nenhuma	Alguma	
Sintomas nocturnos	Nenhuns	Alguns	
Necessidade de tratamento de alívio	Nenhum (duas ou menos vezes/semana)	Mais do que duas vezes por semana	
Função Pulmonar (PEF ou FEV1)	Normal	<80% do valor previsto	

*Por definição, uma exacerbação em qualquer semana torna-a como uma semana de asma não controlada.

Quadro 5 – Níveis de controle da asma (adaptado de GINA Report 2011)

A Exacerbação Asmática

Embora as diferentes características da asma nas crianças permitam subdividi-las em diferentes fenótipos, há que realçar as exacerbações desta doença, ponto em comum nos diversos fenótipos, que podem por si só apresentar características diferentes. A maior parte das manifestações clínicas da asma na infância envolve episódios de tosse e sibilância que são chamados de exacerbações.

A sibilância resulta de um fluxo aéreo turbulento que passa nas vias aéreas mais reduzidas causando uma oscilação das paredes brônquicas. Cerca de 30% das crianças com asma persistente que são medicadas com corticoesteroides inalados como medicação de controlo, a qual diminui o nível de inflamação das vias aéreas e reduz o risco de exacerbação, têm pelo menos mais de um episódio agudo num ano. (The Childhood Asthma Management Program Research Group. 2000)

O estudo *Pediatric Asthma Controller Trial* veio corroborar esta afirmação, concluindo que cerca de 39% das crianças medicadas com fluticasona (100 mg duas vezes por dia) tiveram mais do que uma exacerbação ao longo do ano, necessitando de corticoesteroides orais durante um período de tratamento que durou 48 semanas. (Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. 2007)

Diversos autores referem consensualmente que as exacerbações asmáticas são a maior causa de absentismo escolar em crianças asmáticas, envolvendo cerca de três vezes mais custos de cuidados de saúde necessários durante as exacerbações quando comparada com os custos inerentes à patologia em si.

A maior parte destes episódios, em crianças com idade pré-escolar, envolve sinais de obstrução das vias aéreas, tosse e sibilância associados a uma infecção viral prévia, principalmente pelo rinovirus. (Jonhston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. 1996)

Factores como as respostas aberrantes presentes do sistema imune inato às infecções virais nos pacientes asmáticos podem determinar um maior ou menor risco destes virem a sofrer exacerbações. A inflamação alérgica e as infecções virais podem danificar o epitélio das vias aéreas respiratórias e actuarem sinérgicamente promovendo exacerbações. Para além destes factores, a replicação do vírus aumenta num epitélio danificado e é possível que o processo inflamatório alérgico de base ajude num

crescimento mais rápido destes vírus, conduzindo a infecções respiratórias mais severas e promovendo a agudização da doença asmática nos pacientes.

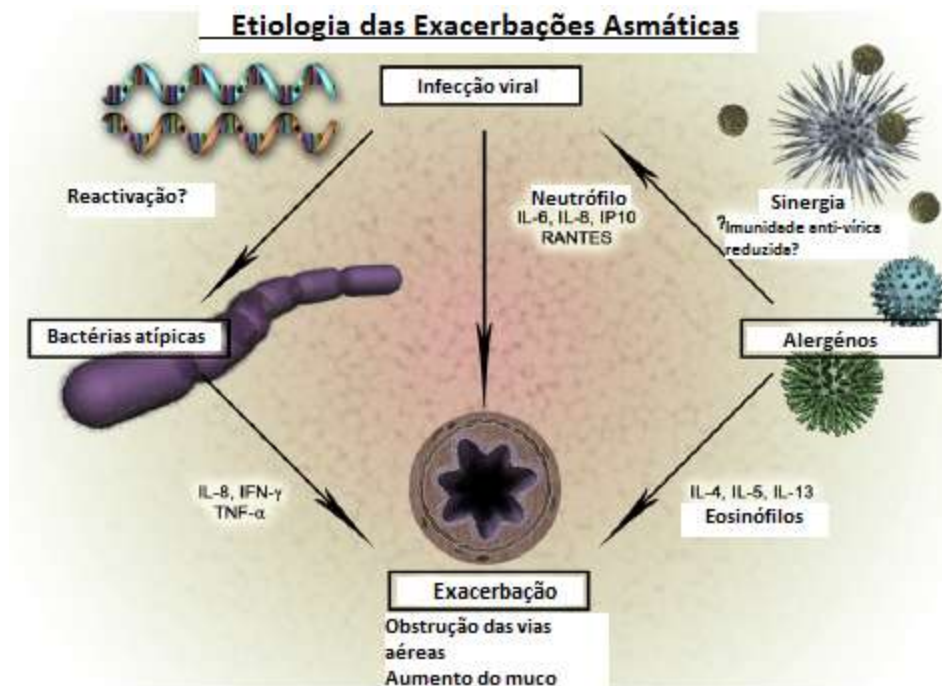


Fig 4 – Mecanismo proposto das exacerbações asmáticas. A infecção viral é a causa predominante das exacerbações. Existe um mecanismo sinérgico entre a sensibilização a alergéneos e a infecção viral. Uma ligação entre a infecção viral e a infecção por bactérias atípicas está a ser cada vez mais reconhecida. (adaptado Sykes A. 2008)

Ao estudar a expectoração forçada das crianças durante uma exacerbação asmática, demonstrou-se que este processo é mais heterogêneo do que se pensava anteriormente. As características da expectoração variam consideravelmente e podem incluir um número aumentado de neutrófilos com poucos eosinófilos, aumento de eosinófilos e neutrófilos ou nenhum aumento destes dois tipos de células. O facto de os neutrófilos serem as células predominantes durante uma grande proporção de exacerbações asmáticas sugere que estes pacientes podem ser menos sensíveis aos corticoesteróides inalados e este factor pode ter um papel importante na patogénese das exacerbações asmáticas. Contudo, não existem evidências suficientes para suportar um

tratamento baseado nas características celulares presentes na expectoração dos doentes asmáticos. (Norzila MZ, Flakes K, Henry RI, et al. 2000)

As análises efectuadas no estudo CAMP acendeu uma pequena luz sobre os factores preditivos das exacerbações asmáticas nas crianças. As crianças com sintomas persistentes têm um risco aumentado de recorrerem aos serviços de urgência, de hospitalizações ou necessidade de tratamento com corticoesteroides sistémicos no decorrer de uma exacerbação da sua doença. Os factores como menor idade, história de hospitalização ou visita ao serviço de urgência durante o ano anterior, a necessidade de corticoterapia oral nos três meses transatos, um FEV₁ diminuído, aumentam a probabilidade de uma criança vir a sofrer de uma exacerbação severa. Factores preditores adicionais incluem obstrução persistente do fluxo aéreo demonstrado na espirometria e história de intubação ou admissão na unidade de cuidados intensivos. Os factores preditores de uma exacerbação asmática diferem dos factores preditivos de asma grave. Crianças com um risco aumentado de agudizações da sua doença base podem não vir a sofrer sintomas asmáticos severos posteriormente ao episódio agudo. Os sintomas persistentes são frequentemente associados a exacerbações severas contudo no estudo CAMP, 14% dos sujeitos que participaram no estudo nunca tiveram sintomas persistentes nos quatro anos anteriores mas experienciaram mais do que uma exacerbação.

Este estudo suporta as informações dadas pelas recomendações presentes nas *guidelines* do NAEPP para os sintomas intermitentes de asma que já não é categorizada como suave e intermitente porque mesmo estes pacientes podem vir a sofrer agudizações graves. (Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. 2011)

Apesar dos mais recentes avanços no acompanhamento dos doentes asmáticos, as exacerbações agudas continuam a ocorrer impondo uma morbidade considerável

nestes doentes bem como consumindo uma percentagem notável dos recursos dos sistemas de saúde.

As infeções virais do tracto respiratório emergiram como os desencadeantes mais comuns responsáveis pelas exacerbações, tanto nos adultos como nas crianças, embora os mecanismos subjacentes ainda constituem um enigma. A frequência com que ocorrem as exacerbações dependem da definição atribuída ao termo “exacerbação”, da severidade e do grau de controlo da doença base.

No estudo OPTIMA realizados em pacientes considerados com asma moderada, as taxas de exacerbações encontradas nestes pacientes rondaram os 0.92 por paciente, por ano, naqueles que eram tratados com baixas doses de corticoesteroides inalados em comparação a 0.36 nos pacientes que recebiam doses elevadas de corticoterapia inalada associada com agonista B de longa duração (LABA). (O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. 2001)

Por sua vez, o estudo realizado com o objectivo de estudar a eficácia do formoterol e da corticoterapia, estabeleceu taxas de exacerbações de 0.91 por paciente por ano tratado com baixas doses de corticoesteroides e de 0.34 em pacientes tratados com doses elevadas de corticoesteroides inalados em associação com LABA. (Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. 1997)

Estes dois estudos obtiveram resultados semelhantes sugerindo que os pacientes asmáticos, quando bem controlados, sofrem em média uma exacerbação a cada três anos. Contudo, estes estudos não se assemelham ao que se passa na prática clínica. Os pacientes asmáticos que recorrem aos serviços de urgência durante uma crise asmática têm um risco significativamente aumentado de sofrerem futuras agudizações independentemente dos factores demográficos e clínicos.

No estudo efectuado pelo *National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program*, a percentagem de doentes asmáticos com três ou mais exacerbações por ano foi de 5%, no grupo considerado com asma leve, 13% no grupo de asma grave e de 54% no grupo de pacientes com asma grave sugerindo que as exacerbações dos doentes estão relacionadas com o grau de severidade da doença. (Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. 2007)

As pesquisas efectuadas em pacientes asmáticos durante a prática clínica indicam que a incidência de exacerbações é muito maior do que a incidência nos pacientes recrutados para os estudos.

Numa pesquisa com 1003 pacientes nos Estados Unidos da América, com asma não controlada verificou-se que 70% dos pacientes teria recorrido ao seu médico sem consulta marcada, 36% teria recorrido ao serviço de urgência e 14% teria sido hospitalizado no ano anterior. Mesmo em pacientes com a sua doença controlada, 43% teria ido ao seu médico sem consulta marcada, 10% teria ido ao serviço de urgência e 3% teria sido hospitalizado durante o ano transato à pesquisa. (Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, 2007)

Numa outra pesquisa realizada na Europa, com 2050 adultos e 753 crianças asmáticas, com base na informação cedida pelos doentes em relação aos 12 meses anteriores à entrevista, verificou-se que 36% das crianças e 28% dos adultos necessitaram de recorrer a uma consulta de urgência. Cerca de 11% das crianças e 11% dos adultos necessitaram de ir uma ou mais vezes ao serviço de urgência e 7% de todos os doentes entrevistados necessitaram de hospitalização. (Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. 2000) Estes estudos concluem que as exacerbações asmáticas são comuns e que resultam num aumento das consultas de urgência por parte dos pacientes.

Embora as mortes causadas pela asma sejam relativamente raras, estas estão frequentemente associadas a um controlo pobre da doença que como consequência leva a um número de mortes que poderiam ser facilmente evitáveis com um controlo mais adequado da patologia.

No ano de 2007 estimou-se que 3447 pessoas morreram em consequência da sua patologia asmática, sendo que destas, 185 eram crianças. (Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. 2011) Um número de factores tem vindo a ser associados com as exacerbações fatais ou quase fatais, incluindo baixo estatuto socio-económico, comorbilidade psiquiátrica, sexo feminino, idade avançada, obesidade, fumadores. Assim estes factores podem ajudar a identificar pacientes com um grande risco de mortalidade e fornecer cuidados preventivos adequados.

Gravidade das exacerbações asmáticas														
Parâmetro	Ligeira	Moderada	Severa	Paragem respiratória iminente										
Dispneia	Anda Consegue deitar-se	Fala; Crianças - diminuição alimentar, choro, preferência em estar sentado	Em repouso Crianças com recusa alimentar Curvado para a frente											
Fala em	Frases compridas	Frases curtas	Palavras											
Alerta	Pode estar agitado	Usualmente agitado	Usualmente agitado	Sonolento ou confuso										
Frequência Respiratória	Aumentada	Aumentada	Normalmente >30/min											
Retracção dos músculos acessórios e supraesternais	Normalmente não há retracção	Usualmente há retracção	Usualmente há retracção	Movimento toraco-abdominal paradoxal										
Sibilância	Moderada, normalmente só expiratória	Alta	Usualmente Alta	Ausência de sibilância										
Frequência cardíaca (bpm)	<100	100-200	>120	Bradycardia										
Pulsus Paradoxus	Ausente <10 mmHg	Pode estar presente 10-25 mmHg	Normalmente presente 20-40 mmHg	Ausência sugere fadiga dos músculos respiratórios acessórios										
PEF (depois de broncodilatador) % previsto	Mais de 80%	Aproximadamente 60-80%	<60% do previsto											
PaO2 (ar ambiente)	Normal Teste não necessário	>60 mm Hg	< 60 mm Hg											
SaO2 % (ar ambiente)	>95%	91-95%	<90%											
<p>Valores normais da frequência respiratória em crianças despertas</p> <table border="0"> <tr> <td>Idade</td> <td>Valores normais</td> </tr> <tr> <td>< 2 meses</td> <td>< 60/min</td> </tr> <tr> <td>2-12 meses</td> <td><50/min</td> </tr> <tr> <td>1-5 anos</td> <td><40/min</td> </tr> <tr> <td>6-8 anos</td> <td><30/min</td> </tr> </table>					Idade	Valores normais	< 2 meses	< 60/min	2-12 meses	<50/min	1-5 anos	<40/min	6-8 anos	<30/min
Idade	Valores normais													
< 2 meses	< 60/min													
2-12 meses	<50/min													
1-5 anos	<40/min													
6-8 anos	<30/min													
Hipercapnia (hiperventilação) desenvolve-se mais rapidamente em crianças do que em adultos e adolescentes.														

*Nota: A presença de diversos parâmetros, não necessariamente de todos, indica a classificação geral da exacerbação.

Quadro 6 – Gravidade das exacerbações asmáticas (GINA 2011)

Considerações finais

Esta revisão abordou não só as considerações iniciais essenciais para a compreensão do tema bem como as diferentes características fenotípicas estudadas ao longo das últimas décadas.

A asma é uma doença crónica caracterizada por ataques recorrentes de dispneia e sibilância que varia de gravidade e frequência de pessoa para pessoa. Os sintomas podem ocorrer diversas vezes por dia ou por semana.

Tanto em idade pediátrica com na idade adulta podem descrever-se diferentes apresentações desta patologia com características clínicas, funcionais, anatomopatológicas, de resposta à terapêutica e de prognóstico que podem ser diferentes entre si. A conjugação dos factores genéticos e ambientais são fundamentais para a constituição destes fenótipos. As formas de apresentação da asma podem modificar-se ao longo do tempo pelo que as características devem ser avaliadas em determinados momentos concretos. A asma não deverá ser uma doença subestimada, deverão ser eliminados os diagnósticos diferenciais e identificar a patologia asmática bem como as suas características próprias afim de categorizá-la num dos fenótipos apresentados. Assim sendo apresenta-se aos doentes e aos seus familiares um melhor acompanhamento e educação sobre a sua patologia bem como os factores de descompensação.

A asma mantém-se uma patologia com elevada relevância, não só pela sua grande prevalência e incidência a nível mundial, mas também pelos recursos que consome nos sistemas de saúde. Nas últimas décadas têm sido efectuados progressos substanciais para a implementação de *guidelines* baseadas em evidências. Por um lado a

disseminação de informação e desenvolvimento na área médica contribuiu para uma melhoria na abordagem desta patologia bem como identificar e tratar pacientes asmáticos por todo o mundo. Do reverso da moeda estes novos avanços nesta área podem ter levado a um diagnóstico excessivo de asma, sendo que pode ter contribuído para aumentar a proporção de diagnósticos inadequados de asma em alguns casos levando a um recurso excessivo a terapêutica farmacológica bem como aumentando a frequência de sintomas adversos sem qualquer benefício farmacológico.

Ficou claro que os acontecimentos presentes nos primeiros anos de vida podem influenciar a saúde respiratória durante a vida. Muitos dos estudos sobre o desenvolvimento da asma nas crianças concentraram-se nas história sintomática dos doentes. A grande parte da patologia asmática origina-se na primeira infância com uma função pulmonar desordenada que leva a uma doença subsquente persistente.

Alguns estudos apontam que o diagnóstico fenotípico em crianças é muito benéfico, contudo diagnosticar a asma em crianças em idade pré-escolar continua a ser um desafio para qualquer clínico mesmo dispondo de novas ferramentas.

Apesar dos grandes feitos no manuseamento das crianças asmáticas, o objectivo da prática médica de alterar o curso natural desta doente não foi atingido. Apesar de grandes melhorias nas terapêuticas de manutenção ainda existem muitos doentes que têm necessidade de recorrerem aos serviços de urgência com exacerbações e com todas as consequências que estas acarretam.

No futuro serão necessários novos estudos epidemiológicos que apresentem uma nova abordagem fenotípica mais concreta e segura. Para além destes estudos serão necessárias colaborações internacionais entre os investigadores com o objectivo de criar uma classificação fenotípica única e mais precisa que englobe a grande maioria das

crianças e adultos asmáticos. Esta classificação é extremamente necessária para direccionar terapêuticas mais eficazes a estes doentes.

Referências Bibliográficas

1. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States 2005-2009. *Natl Health Stat Rep* 2011; 32:1-14
2. Asher MI, Montefort S, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. ISAAC Phase Three Study Group worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys, *Lancet* 2006;368: 733-743
3. Bacharier LB, Philips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate to severe intermittent wheezing. *J allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1127-1135
4. Belanger K, Beckett W, Triche E, et al: Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 195-202
5. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357:1487-1495
6. Boensen I. Asmathic bronchitis in children: prognosis for 62 cases, observed 6-11 years. *Acta Paediatric* 1953; 42: 87-96
7. Borish L, Culp JA: Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:1-8

8. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DNR, Wilson N, Tsartsali L, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Nicholson AG, Bush A. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009;34:1052-1059
9. Bousquet J, Ansotegui IJ, van Ree R, Burney PG, Zuberbier T, van Cauwenberge P. European Union meets the challenge of the growing importance of allergy and asthma in Europe. *Allergy* 2004;59:1-4
10. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-1110
11. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerristen J, Postma D, et al. The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:55-60
12. Bryant-Stephens T. Asthma disparities in urban environments. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1199-1207
13. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergology International* 2008; 57:11-19
14. Bush A, ; Menzies-Gow A. Phenotypic Differences between Pediatric and Adult Asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009, 6:712-719
15. Carter PM, Peterson EI, Ownby DR, et al. Relationship of house-dust mite allergen exposure in children's bedrooms in infancy to bronchial hyperresponsiveness and asthma diagnosis by age 6 to 7. *Ann Allergy Immunol* 2003; 90: 41-44

16. Carrol CL, Schramm CM, Zucker AR. Severe Exacerbations in Children with Mild Asthma: Characterizing a Pediatric Phenotype. *Journal of Asthma* 2008; 45:513-517
17. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am Respir Crit Care Med* 2003; 1767:1239-1243
18. Chipps BE, Szeffler SJ, Simons ER, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1156-1163
19. Delacourt C, Benoist MR, Bourgeois ML, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ et al. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. *PLoS One* 2007;2:e1180
20. Department of Health (England): Hospital Episodes Statistics
21. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H. Premptive use of high-dose fluticasone for virus induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:490-510
22. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 917-924
23. Gold DR, Wright R. Population disparities in asthma *Annu Rev Public Health* 2005; 26:89-113
24. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-1721

-
25. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-1997
 26. Gupta RS, Carrion-Carire V, Weiss KB. The widening black/white gap in asthma hospitalizations and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:351-358
 27. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw Aj, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:973-984
 28. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1044-1052
 29. Harju TH, Leinonen M, Nokso-Koivisto J, et al. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum of pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax* 2006; 61:579-584
 30. Harris JR, Magnus P, Samuelson SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma: a retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 43-49
 31. Heaton T, Rowe J, Turner S, et al. An immunoepidemiological approach to asthma: identification in vitro T cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet* 2005; 365:142-149
 32. Hepper PG, Shannon EA, Dornan JC. Sex differences in fetal mouth movements. *Lancet* 1997; 350: 1820.
 33. Herderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008, 63:974-980

-
34. Hibbert M, Lanningan A, Raven J, et al. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol* 1995, 19: 129-134
35. Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda MD: National Institute of Health, publication; 2011.(GINA Report 2011)
36. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:654-660
37. Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. Improvement in bronchial hyperresponsiveness with inhaled corticosteroids in children with asthma: importance of family history of bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 340-345
38. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Mathews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:573-578
39. Kurukulaaratchy RI, Matthews S, Waterhouse L, Ashard SH. Factors influencing symptoms expression in children with bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 311-316
40. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF, Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (Ig-E mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-1216
41. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:571-577

-
42. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975-985
 43. Loureiro AC, Chieira C, Pereira C, et al. Estudos epidemiológicos da asma brônquica numa população adulta. *Rev Port Imunoalergol* 1996, 4:35-53
 44. Lowe L, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray C, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Med* 2005; 171:231-237
 45. MacDowell AL, Bacharier LB: Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005, 25:45-66
 46. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1:CD001107
 47. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 312-316
 48. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138
 49. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008; 32:585-592
 50. Marques JA. *Artigos de Medicina* 1992; 7:116-120
 51. Miranda C, Busaker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:101-108

-
52. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Bloods Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405-413
 53. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Eng J Med* 2009; 360: 985-993
 54. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2007. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; August 2007
 55. National Asthma Education Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma. Us Department of Health and Human Services, 1998, Publications n° 98-4051
 56. Norzila MZ, Flakes K, Henry RI, et al. Interleukine-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:769-774
 57. Nunes C, Ladeira S, Rosado Pinto J. Definição, epidemiologia e classificação da asma na criança. In Rosado Pinto J, Morais Almeida M (Eds). *A criança asmática no mundo da alergia*, Lisboa 2003: 33-55
 58. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *AM J Repir Crit Care Med* 2001; 164:1392-1397
 59. Office for National Statistics: Morbidity statistics for general practice [patient records]. 1991-1992
 60. Palmer L, Reye P, Gibson N, Burton P, Landau L, LeSoef P. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Care Med* 2001; 163:37-42

-
61. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rhode G, Agache I, Almqvis C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations- a GA2LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2010;
 62. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Eng J Med* 1997; 337:1405-1411
 63. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:189-194
 64. Pembrey M. The Avon Study Of Parents and Children (ALSPAC): a resource for genetic epidemiology. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:125-129
 65. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control an Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1454-1461
 66. Plácido J.L, A asma a nível nacional e mundial: prespectivas actuais e tendências de evolução. *Rev Port Clin Geral* 2004; 20:583-587
 67. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999. The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16:802-807
 68. Relatório do Plano de actividades do Plano Nacional de Controlo de Asma, Direcção Geral de Saúde 2008
 69. Schultz A, Devadason SG, Savenjie OE, Sly PD, Le Soeuf PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99:56-60

-
70. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, et al. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States: association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:555-562
71. 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
72. Sears Mr, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-1422
73. Sears MR, Herbison GP, Holdaway Md, et al. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989, 19: 419-424
74. Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:64-72
75. Spahn JD, Cover RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szeffler SJ, et al. Effect of motelukast on peripheral airway obstruction in children with asthma. *Am Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:541-549
76. Spycher BD, Silvermann M, Barden et al. A disease model for wheezing disorders in preschool children based on clinician's preceptions. *PLoS One* 2009; 24:e8533
77. Stark PC, Burge HA, Ryan LM, et al. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illness in the first six years of life. *Am j Resir Cirt Care Med* 2003; 168: 232-237

-
78. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking, Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-212
79. Sumário do Inquérito Nacional de controlo de Asma, Direcção Geral de Saúde 2010.
80. Sutherland Er, Martin Rj: Asthma an atypical bacterial infection. *Chest* 2007; 132:1962-1966
81. Sykes A., Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. 2008 *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*; 1016: 685-688.
82. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-1063
83. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *European Network of Understanding Mechanisms of Severe Asthma. Eur Respir J* 2003;22:470-477
84. Turner S, Palmer L, Reye P, Gibson N, Judge P, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 921-927
85. Van Alphen I, Janson HM, Dankert J. Virulence factors in the persistence of bacteria in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:2094-2099
86. Van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, et al. The relationship between exhaled nitric oxide and allergic sensitization in a random sample of school children. *Clin Exp Allergy* 2003, 33: 187-191
87. Von Mutitus E. Presentation of new GINA guidelines for peadiatrics. The global initiative of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 3:184-192
-

88. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana L, Simpson JL, Li F, Gibson PG. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *European Respiratory Journal* 2011 (in press)
89. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1349-1358
90. Wenzel SE: Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368:804-813
91. Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbation from asthma in children. *Chest* 2011; 140: 100-107