

## Características clínicas de pacientes com asma de difícil controle

### *Clinical characteristics of patients with difficult Asthma*

Adriana T Rodrigues<sup>1</sup>, Fátima R Fernandes<sup>2</sup>, Wilson T Aun<sup>3</sup>,  
João F de Melo<sup>4</sup>, Andréa P E de Carvalho<sup>5</sup>, Bárbara G da Silva<sup>5</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Foram analisadas as características epidemiológicas de pacientes com asma de difícil controle em acompanhamento no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

**Método:** Revisão de prontuários e exames complementares, entrevista com pacientes e preenchimento de protocolo. Foram selecionados pacientes com asma moderada ou grave, que se mantinham sintomáticos apesar do uso de medicação. Foram analisados: idade atual e de início dos sintomas, sexo, raça, periodicidade das crises, idas ao pronto-socorro e internações pela asma, fatores agravantes, qualidade do controle ambiental, co-morbidades associadas, níveis de IgE (total e específica) e medicação utilizada.

**Resultados:** Dos 47 pacientes analisados 38% necessitaram de mais de uma internação por ano e 73% referiam consultas anuais ao pronto-socorro ambos para controle das crises. O fator desencadeante principal foi a poeira doméstica em 88,4% dos casos e o controle ambiental foi considerado adequado em 18%. A co-morbidade de maior prevalência associada foi a rinosinusite com percentual de 55,5%. Os níveis de IgE estavam aumentados em 88% dos pacientes. Naqueles com sensibilização, houve predomínio de positividade para ácaros. 39% deles realizaram imunoterapia específica e, destes, 78% concluíram o tratamento com estabilização dos sintomas.

**Conclusão:** O estudo destes fatores, que identificam os doentes com asma de difícil controle, tem importância relevante, pois terá a responsabilidade de diminuir a morbidade e promover controle da doença, além de diminuir internações e gastos.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):56-61 asma, asma grave, imunoterapia, IgE total, corticosteróides*

#### Abstract

**Objective:** Analysis of the epidemiological characteristics of patients, who have difficult to treat asthma, treated by the Division of Immunology and Allergy of the *Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo*.

**Methods:** Review of the patients' files, laboratory tests and interview with the patients. Moderate to severe asthma patients, already under treatment, were selected. The following variables were accounted for: present age and symptoms' onset age, sex, race, frequency of crisis, attendance to emergency service and hospitalization because of the asthma, aggravating factors, quality of environment control, associated comorbidities, total and specific serum IgE levels, and the use of medication.

**Results:** From 47 patients analyzed, 38% have needed more than one hospitalization in one year, and 73% have related medical visits to the Emergency Room for crisis control. The major trigger was house dust, with 84%. The environmental control was appropriated in 18%. The major prevalent comorbidity was rhinosinusitis 55,5%. The IgE level was increased in 88%. In the patients with positive sensitivity to skin test and specific IgE, the principal cause was mites. Immunotherapy has been administered to 39% of them and from this, 78% complete the treatment with complete symptoms control.

**Conclusion:** The study of factors that identify patients suffering from difficult to treat asthma have a significant importance because, once a patient has been diagnosed with this condition, it is possible to reduce the morbidity and to provide a better control of disease, besides of diminishing hospitalization and costs.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):56-61 asthma, severe asthma, immunotherapy, Total IgE, corticosteroids*

#### Introdução

Asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontânea-

mente ou com tratamento. Resulta da interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas<sup>1,2</sup>.

1. Médica residente do 2º ano do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira e Especialista em Clínica Médica
2. Mestre em Alergia e Imunologia pela Escola Paulista de Medicina e Médica Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI
3. Médico chefe da sessão de Imunologia do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira
4. Diretor do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira e Doutor pela Escola Paulista de Medicina
5. Médica Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI

Artigo submetido em 20.03.2007, aceito em 03.07.2007.

Há registro de aumento do número de internações por asma e indícios de que a sua prevalência esteja crescendo em todo o mundo, inclusive no Brasil<sup>3,4</sup>. Um estudo multicêntrico (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – ISAAC), realizado em 56 países, mostrou uma variabilidade da prevalência de asma ativa de 1,6% a 36,8% da população, estando o Brasil em 8º lugar, com uma prevalência média de 20%<sup>5</sup>. Em geral, a mortalidade por asma é baixa, mas apresenta índices crescentes em diversos países. Nos países em desenvolvimento, a mortalidade por asma vem aumentando nos últimos dez anos, correspondendo a 5-10% do total das mortes por causa respiratória, com elevada proporção de óbitos domiciliares<sup>6,7</sup>.

O diagnóstico da asma deve ser baseado nas condições clínicas, na avaliação da alergia e na função pulmonar<sup>8,9</sup>. Esta análise permite classificá-la quanto à sua gravidade.

De acordo com os consensos internacionais sobre a asma, ela deve ser avaliada quanto à frequência dos sintomas, tolerância aos exercícios, sintomas noturnos, necessidade de  $\beta$ 2-agonista de alívio e avaliação da função pulmonar<sup>10</sup>.

Na avaliação funcional, observa-se a redução do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e da sua relação com a capacidade vital forçada (CVF; VEF1/CVF), além da obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora após o uso de broncodilatador<sup>11</sup>.

Assim, a asma pode ser classificada quanto à intensidade dos sintomas em intermitente ou persistente (leve, moderada ou grave). Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25% a 30% persistentes moderados e 5% a 10% persistentes graves<sup>12</sup>. Os asmáticos graves são a minoria, porém constituem uma maior parcela na utilização de recursos da saúde. Entretanto, outros aspectos relevantes não são considerados na avaliação inicial da asma, e têm fundamental importância no prognóstico dos pacientes. Deste modo, devemos levar em consideração a resposta dos pacientes à terapêutica correta, bem como outros fatores que interferem na estabilidade da doença, como as co-morbidades, os fatores agravantes e precipitantes e a sensibilização alérgica.

Segundo Brenner e Konh é preciso identificar os seguintes aspectos que indicam maior risco para os pacientes: a) três ou mais visitas à emergência ou duas ou mais hospitalizações por asma nos últimos doze meses; b) uso frequente de corticosteróide sistêmico; c) necessidade de uso de dois ou mais tubos de aerossol dosimetrado de broncodilatador por mês; d) problemas psicossociais (ex: depressão); e) co-morbidades – doença cardiovascular ou psiquiátrica; f) asma lábil, com marcadas variações de função pulmonar (> 30% do PFE ou do VEF1 previstos); g) má percepção do grau de obstrução<sup>13</sup>.

A asma de difícil controle, também conhecida como asma instável, refratária aos corticosteróides, de risco fatal ou vital, é aquela insuficientemente (ou mal) controlada, apesar de uma estratégia terapêutica adequada e ajustada para a gravidade clínica. Nela se apresentam exacerbações, obstrução persistente/variável das vias aéreas e necessidade frequente de  $\beta$ 2-agonista de curta ação, não obstante corticoterapia inalada em doses elevadas.

Existem poucos estudos epidemiológicos sobre asma de difícil controle, embora, como se sabe, os mesmos tenham importância fundamental para definir critérios para diagnóstico e tratamento, além de estabelecer a correlação dela com as co-morbidades que possam tanto mimetizá-la como agravá-la. Diante deste quadro, o presente estudo faz uma análise epidemiológica, retrospectiva das características dos pacientes com asma de difícil controle (ADC) em acompanhamento no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual – Francisco Morato de Oliveira.

## Casuística e método

Revisão de prontuários e exames complementares pertinentes acompanhada por entrevista com os pacientes e preenchimento de protocolo específico, foram realizados no período de fevereiro a junho de 2006. Selecionamos na pesquisa os pacientes que faziam uso de corticosteróide inalatório em doses elevadas (budesonida > 1.200  $\mu$ g/dia ou fluticasona > 1.000  $\mu$ g/dia) ou corticoterapia oral frequente e que apresentavam padrão espirométrico de asma persistente, moderada ou grave, e se mantinham sintomáticos apesar de terapêutica prescrita otimizada.

Os pacientes escolhidos foram analisados quanto aos seguintes aspectos: idade atual, idade de início dos sintomas, sexo, raça, periodicidade das crises, sintomas intercríticos, idas ao pronto-socorro e internações decorrentes da asma, fatores agravantes, qualidade do controle ambiental, co-morbidades associadas, níveis de IgE total e específica e/ou teste cutâneo e medicação utilizada incluindo a imunoterapia.

## Resultados

Foram analisados 47 pacientes com as características acima citadas. As idades variaram entre 9 e 81 anos (média de 46,9 anos e mediana de 50 anos), sendo 70% do sexo feminino e 30% do sexo masculino, 70% de brancos e 30% de negros. A idade de início dos sintomas variou entre 6 meses e 60 anos, com média de 21,1 anos e mediana de 17 anos.

Em relação ao quadro clínico inicial, a asma foi classificada como persistente em 86% dos pacientes (39/45), 58% (25/43) apresentavam sintomas contínuos no início da doença, 38% (17/45) necessitaram de mais de uma internação por ano para controle das crises e 73% (32/44) referiram consulta em pronto-socorro anualmente com o mesmo objetivo.

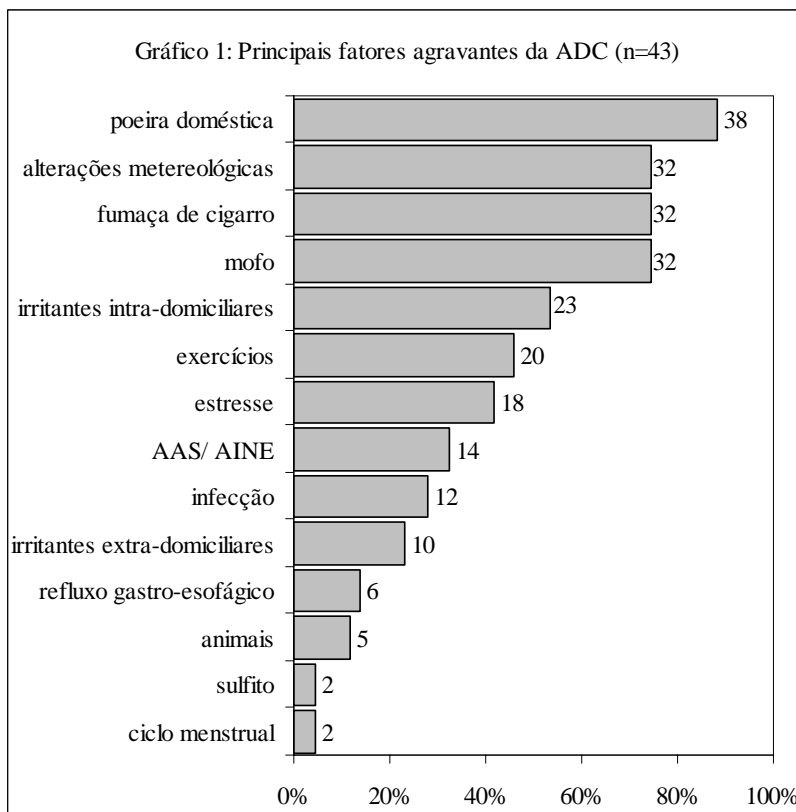
Os principais fatores desencadeantes relatados pelos pacientes foram: poeira doméstica 88,4% (38/43), mofo 74,4% (32/43), fumaça de cigarro 74,4% (32/43), alterações meteorológicas 74,4% (32/43), irritantes intradomiciliares 53,5% (23/43), exercício 46% (20/43), estresse 41,9% (18/43), uso de AAS ou antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) 32,5% (14/43), infecção 27,9% (12/43), irritantes extradomiciliares 23,2% (10/43), refluxo gastroesofágico 13,9% (6/43), animais 11,6% (5/43), sulfito 4,6% (2/43) e ciclo menstrual 4,6% (2/43) (gráfico 1).

Em 33 pacientes realizou-se a análise do controle ambiental, considerado adequado em apenas 18% (6/33) deste total.

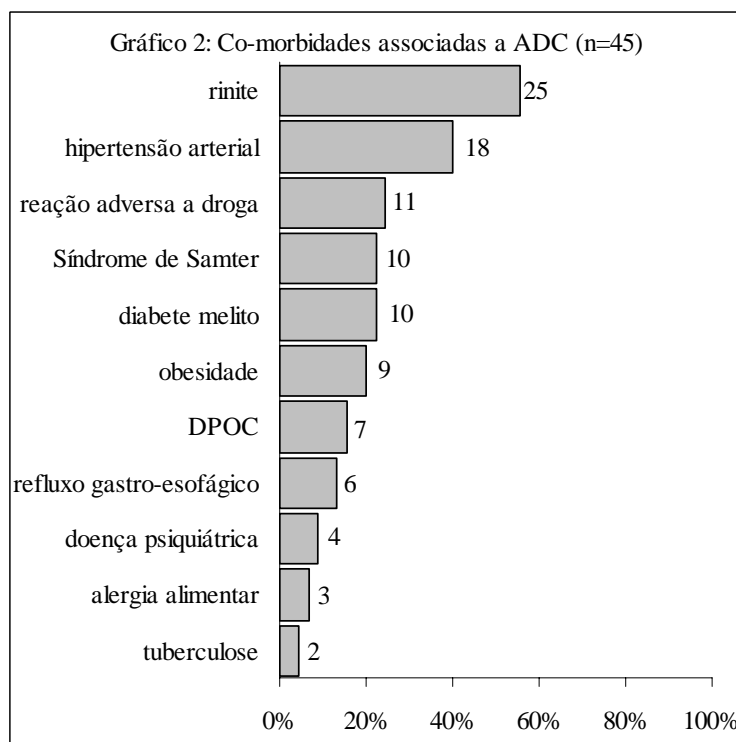
Foram observadas como co-morbidades de maior prevalência, associadas à asma de difícil controle: rinossinusite 55,5% (25/45), hipertensão arterial 40% (18/45), reação adversa à droga 24,4% (11/45), Síndrome de Samter 22,2% (10/45), diabetes melito 22,2% (10/45), obesidade 20% (9/45), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) 15,5% (7/45), refluxo gastro-esofágico, 13,3% (6/45), doença psiquiátrica 8,9% (4/45), alergia alimentar 6,7% (3/45), tuberculose prévia 4,4% (2/45) e imunodeficiência com pneumonite intersticial 2,2% (1/45) (gráfico 2).

Os níveis de IgE estavam aumentados (>100 UI) em 88% (38/43) dos pacientes. A positividade dos resultados dos testes cutâneos ou RAST foi de 76,2% (33/43).

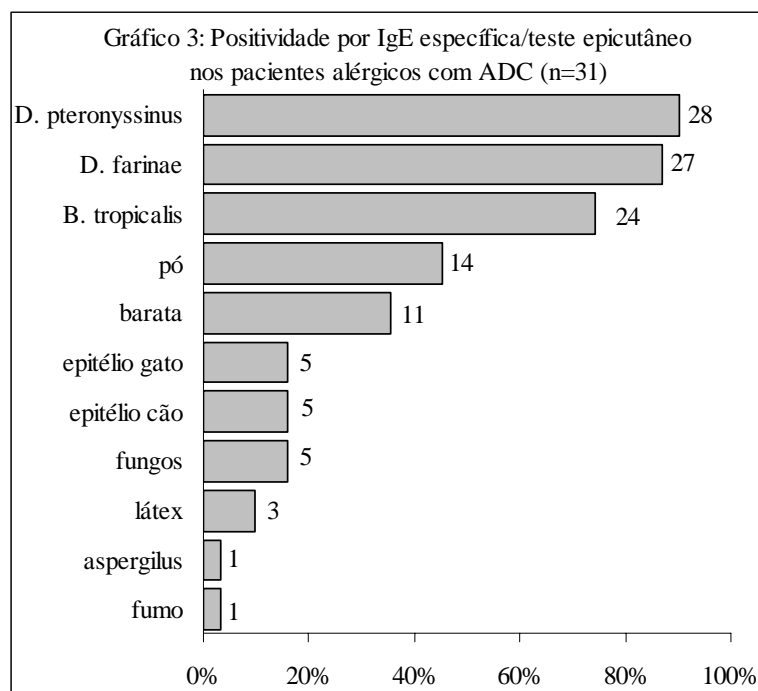
Nos pacientes com sensibilização a alérgenos, houve predomínio de positividade para ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus* em 90% (28/31), *Dermatophagoides farinae* em 87% (27/31), *Blomia tropicalis* em 77% (24/31), seguidos pela poeira doméstica em 45,2% (14/31), barata em 35,5% (11/31), epitélios de cão, gato e fungos todos em 16,1% (5/31), látex em 9,7% (3/31), *Aspergillus sp* e fungos com 3,2% (1/31) cada um (gráfico 3).



No título substituir ADC por Asma de difícil controle acompanhadas no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira



Idem para esse gráfico como no Gráfico 1



Pacientes alérgicos com Asma de difícil controle atendidos no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira

Foi realizada imunoterapia específica em 39% (18/46) dos pacientes e, destes, 78% (14/18) concluíram o tratamento preconizado de três anos, resultando na estabilização dos sintomas.

Foram analisados 32 pacientes quanto à utilização adequada da medicação prescrita e observamos que em 96,9% (31/32) o uso estava correto.

## Discussão

A asma é cada vez mais um problema de saúde pública, com elevado consumo de serviços de saúde e com custos inerentes a uma doença crônica de alta incidência<sup>14</sup>.

Considera-se uma doença controlada quando esta tem mínimas manifestações ou requer poucas medicações para atingir a estabilização dos sintomas. No caso da asma, tal controle pode ser avaliado pelo grau de obstrução das vias aéreas, sintomas ou quantidade de  $\beta_2$ -agonista consumida para alívio dos sintomas<sup>15</sup>. Podemos, também, avaliar o controle através da necessidade de uso de corticosteróide oral e níveis de pico de fluxo matinal.

Uma doença grave pode ser convenientemente controlada desde que se estabeleça um tratamento adequado. Entretanto, a gravidade é um estado dinâmico, ou seja, variável ao longo do tempo, logo a mesma não pode ser avaliada por medidas pontuais da função pulmonar ou controle momentâneo dos sintomas<sup>16</sup>. Assim, o acompanhamento adequado e constante é fundamental para preservar a saúde dos pacientes. Um paciente diagnosticado como grave, se convenientemente tratado, não corre grandes riscos. Por outro lado, a inobservância do tratamento em casos considerados leves pode representar uma séria ameaça ao paciente. Análise retrospectiva de mortes relacionadas à asma em menores de 20 anos mostrou que 33% tinham asma classificada como leve<sup>17</sup>.

Elementos subjetivos e objetivos são importantes para classificar a asma. A avaliação incorreta da gravidade pode resultar em um tratamento insuficiente e em um consequente aumento da morbidade da doença.

Para classificar a asma como de difícil controle deve-se considerar fatores como os cuidados de saúde, a abordagem clínica quanto à presença de co-morbidades, a má aderência ao tratamento e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde<sup>16</sup>.

A American Thoracic Society define como critérios para identificar pacientes com asma de difícil controle a necessidade de uso crônico de corticóide oral. Já a *European Thoracic Society* acrescenta, além deste parâmetro, a valorização dos sintomas crônicos e não controlados<sup>18,19</sup>.

O estudo *ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma* considera asma de difícil controle quando ocorrem exacerbações e obstrução persistente/variável das vias aéreas, necessidade contínua de  $\beta_2$ -agonista de curta ação, apesar da corticoterapia inalatória em doses elevadas (> 2000  $\mu\text{g}/\text{dia}$  de beclometasona ou equivalente em adultos ou > 800 $\mu\text{g}/\text{dia}$  de beclometasona ou equivalente em crianças)<sup>20</sup>.

Nos pacientes com asma acompanhados em nosso ambulatório, foi observado que alguns, independentemente da classificação inicial, evoluem com dificuldade para a obtenção de controle da doença, o que despertou o interesse para uma análise mais cuidadosa das características clínicas e laboratoriais que pudessem interferir nessa evolução.

Neste grupo de pacientes houve maior número de adultos, do sexo feminino e da raça branca. Estas características podem ser interpretadas como um reflexo da distribuição da população atendida neste hospital, ou podem ainda, refletir uma evolução desfavorável da asma na idade adulta principalmente em mulheres. Os fatores desencadeantes relatados com maior prevalência foram os alérgenos ambientais e infecções respiratórias. Em 88% dos nossos pacientes os níveis de IgE estavam aumentados.

O estudo TENOR, multicêntrico, prospectivo e observacional de pacientes com asma difícil/grave no período de três anos, avaliou os pacientes que utilizavam serviços de saúde com frequência e medicação em altas doses ( $\geq$  três fármacos para controle da asma, corticosteróide inalado em altas doses e/ou uso de  $\geq 5$  mg/dia de prednisona ou

equivalente) para controle dos sintomas. A maioria dos adultos era do sexo feminino e os menores de 13 anos eram em sua maioria do sexo masculino, 75% eram brancos, 55% tinham IgE alterada. O relato mais comum para dificuldade de tratamento da asma era o uso de múltiplas medicações e exacerbações freqüentes da doença<sup>21</sup>.

Um pequeno número de doentes com asma, apesar de acompanhamento especializado e tratamento contínuo adequado, continua a ter sintomas persistentes com alteração da função pulmonar e exacerbação freqüentes<sup>22</sup>. Mesmo com a ausência de estudos específicos, tem sido estimado que cerca de 10% dos doentes com asma têm sintomas e limitações importantes, exacerbações freqüentes ou redução persistente da função respiratória<sup>16</sup>. Estes doentes, embora intensamente tratados, são responsáveis pela maioria das internações e absenteísmo no trabalho e escola<sup>16, 23</sup>.

A identificação dos fatores predisponentes e etiológicos da asma, bem como de co-morbidades associadas, é de fundamental importância, pois estes podem contribuir para sua gravidade, podendo ser as causas ou conseqüências do difícil controle da asma. Além disso, em alguns casos, serão motivo de diagnóstico errado de asma e em outros estarão presentes simultaneamente com ela, dificultando seu tratamento. Como exemplo pode-se citar: a doença do refluxo gastro-esofageano, a exposição a alérgenos, os fatores psicossociais, os fármacos ( $\beta$ -bloqueadores, AINEs, inibidores da enzima conversora de angiotensina - IECAs), as infecções, as alterações hormonais, a má adesão terapêutica, a obesidade e a rinosinusite.

Em nossa casuística de pacientes com asma de difícil controle, foi observada elevada incidência de rinosinusite (55,5%) interferindo no controle da asma. Este dado é enfatizado pelo conceito das vias aéreas unidas, segundo o qual o pobre controle dos sintomas de vias aéreas superiores traz conseqüências mórbidas para as vias aéreas inferiores<sup>24</sup>.

Outras co-morbidades associadas à asma de difícil controle foram: a hipertensão arterial (40%), a reação adversa à droga, incluindo antiinflamatórios (24,4%), a síndrome de Samter (22,2%), o diabete melito (22,2%), a obesidade (20%), o DPOC (15,5%), o refluxo gastroesofágico (13,3%) e a doença psiquiátrica (8,9%) que também são relatadas na literatura.

É necessário ainda, pesquisar outros diagnósticos ou moléstias que possam agravar a asma como, por exemplo, bronquiectasias, aspergilose broncopulmonar alérgica, infecções crônicas de vias aéreas, disfunção de cordas vocais, refluxo gastroesofágico, DPOC e outras doenças sistêmicas, inclusive vasculites<sup>25</sup>.

Estudo conduzido por ten Brinke observou que os doentes com asma de difícil controle tinham exacerbações freqüentes, invariavelmente associados a outros fatores além da asma tais como disfunção psicológica, infecções respiratórias recorrentes, refluxo gastroesofágico e rinosinusite, concluindo que o tratamento conjunto de tais doenças contribui para melhor controle da asma<sup>26</sup>. O consenso do Reino Unido para asma de difícil controle, considerou como indispensáveis a avaliação de exposição ocupacional e psicológica nestes doentes<sup>27</sup>.

É relevante a investigação dos parâmetros de controle clínico, além da sensibilização alérgica tais como, controle ambiental e a aderência ao tratamento. Em nosso estudo, quanto à sensibilização alérgica observou-se predomínio de positividade para ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus* 90%, *Dermatophagoides farinae* 87%, *Blomia tropicalis* 77%, seguidos pela poeira doméstica 45,2%, barata 35,5%, epitélios de cão, gato e fungos todos com 16,1%, látex 9,7%, aspergillus e fungos 3,2% cada um.

No Brasil o nível de exposição domiciliar a alérgenos como Der p I e Der f I, é extremamente elevado, além disso,

os alérgenos de barata são comuns, com sensibilização menos freqüente, porém associada a maior gravidade dos sintomas<sup>28, 29</sup>.

O controle ambiental foi adequado em apenas 18% dos pacientes, o que pode ser uma justificativa provável para a não otimização do controle, apesar de termos encontrado boa aderência ao tratamento e técnica adequada de administração dos medicamentos em 96,9% dos pacientes analisados segundo este aspecto. Estes dados podem refletir a atuação de um ambulatório especializado, no qual além do fornecimento das medicações, realizam-se reavaliações freqüentes dos pacientes e treinamento dos mesmos quanto ao uso de medicações. Por outro lado, o controle ambiental adequado por vezes exige medidas e custos não acessíveis aos pacientes.

A freqüência e gravidade das crises agudas de asma, apesar de um nível de terapêutica otimizada, definem a asma de difícil controle. Portanto, deve-se monitorar o número de exacerbações noturnas, intolerância aos exercícios, interferência com outras atividades diárias, além da presença de sensibilização alérgica e rinosinusite alérgica. Se não há resposta, deve-se avaliar a não adesão ao tratamento, presença de corticofobia e técnica inadequada do uso da medicação<sup>30</sup>.

Conclui-se que o estudo de fatores que identificam os doentes com asma de difícil controle tem importância relevante, pois uma vez caracterizada esta condição, será possível diminuir a morbidade e promover melhor controle da doença, além de diminuir as internações e os gastos.

A asma crônica de difícil controle nos impõe um desafio, por resistir a terapêuticas otimizadas, e deve ocupar um lugar de destaque na literatura médica, pois percorre caminhos ainda não bem estabelecidos em relação ao prognóstico destes pacientes.

## Referências

1. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. N Engl J Med 2001;344:350-62.
2. Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy. Pharmacol Ther 2001;91:93-104.
3. Fiori R, Fristcher CC. Variação na prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares de Porto Alegre/RS. J Pneumol 2001; 27:237-42.
4. Gergen PJ, Mullally DI, Evans Richard. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. Pediatrics 1988;88:1-7.
5. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISSAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISSAC). Eur Respir J 1998;12:315-35.
6. Chatkin JM, Menna Barreto S, Fonseca N. Trends in asthma mortality in young people in Southern Brazil. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82:287-92.
7. Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality. JAMA 1990;264:1683-7.
8. NAEP Expert Panel Report II. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NHLBI Info Center, Bethesda, Maryland, 1997.
9. The Canadian Asthma Consensus Group (eds). Canadian asthma consensus report. CMAJ 1999;161:S1-62.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006.
11. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma J Pneumol 28(Supl 1) – junho de 2002.
12. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde, Estatísticas de Mortalidade, 2000.
13. Brenner B, Konh MS. The acute asthmatic patient in the ED: to admit or discharge. Am J Emerg Med 1998;16:69-75.
14. Nunes C, Ladeira S. Asma, da infância à idade adulta – Estudo prospectivo longitudinal de uma coorte de asmáticos durante 20 anos. Rev. Port. Imunoalergol 2001; out-dez:209-20.

15. Volmer WJ. Assessment of asthma control and severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:409-14.
16. Fonseca J., Botelho C. Definição de Asma Grave. *Rev. Port de Imunoalergologia* 2006; 14 (supl 2): 15-25.
17. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Ped Pulm* 1992; 13:95-100.
18. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations and Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2341-51.
19. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10:S2-8.
20. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J* 1999; 13:1198-208.
21. Dolan CM, Fraher KE, Bleeker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, *et al*, TENOR Study Group: Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of asthma: Outcomes and Treatment Regimes (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treatment asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:32-9.
22. Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 149-60.
23. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:487-94.
24. Bousquet J, van Cauwenberge P. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; vol 108 nº5.
25. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR. For the Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult to treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:478-83.
26. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, *et al*. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26:812-18.
27. Prys-Picard CO, Campbell SM, Ayres JG, Miles JF, Niven RM; Consensus on Difficult Asthma Consortium UK (CODAC-UK). Defining and investigating difficult asthma: developing quality indicators. *Respir Med* 2006;100:1254-61.
28. Rosário NA, Faria L, Riedi CA, Zulato AS. Sensibilização a baratas em crianças asmáticas: relação com a gravidade da doença. *Rev. Port. Imunopatol* 1999; 22:151-5.
29. Naspitz CK, Solé D. Sensibilization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project – PROAL. *Jornal de Pediatria* 2004; vol. 80, nº3; 203-210.
30. Rosario Filho, N. Factores de risco e desencadeantes na asma grave. *Rev. Port. Imunoalergologia* 2006; 14 (supl 2): 59-62.

Correspondência:  
Adriana Teixeira Rodrigues  
Rua Conceição Pereira, 167 - Penha  
03642-040 - São Paulo - SP  
Fone: 0XX-11-5088.8256  
e-mail: adritrodrigues@yahoo.com.br.