

A dinâmica do tratamento e do controle da asma

The dynamics of the treatment and control of asthma

Thiago P. Bártholo*
Paulo Roberto Chauvet
Elizabeth J. C. Bessa
Jorge Eduardo Pio

Eduardo Costa F. Silva
Gabriela A. C. Dias
Lívia I. de O. Souza
Verônica S. Câmara
Ana Paula V. Soares

Resumo

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas, que são particularmente sensíveis a estímulos específicos e inespecíficos, e que acabam por provocar uma resposta rápida e intensa de todo o sistema bronquiolar. As vias aéreas do paciente com asma tornam-se inflamadas, produzindo espesso muco e imediato estreitamento. Estas mudanças levam-no a apresentar tosse, sibilos, dor torácica e dispneia. A asma é um problema de saúde global e sua prevalência está aumentando, tanto em crianças como em adultos. A Organização Mundial de Saúde estima que haja, no mínimo, 155 milhões de asmáticos no mundo. A asma representa 0,4% de todas as mortes em pacientes hospitalizados, o que é uma taxa elevadíssima, pois há tratamentos efetivos para o seu controle. Os autores apresentam uma revisão do tratamento e gestão da asma. O objetivo deste trabalho é atualizar conceitos e racionalizar o uso de medicamentos em asma a partir da análise do controle ou não da doença.

Descritores: *Asma; Uso de medicamentos; Corticosteroides; Terapêutica; Revisão.*

Abstract

Asthma is an inflammatory disease of the airways, particularly sensitive to specific and nonspecific stimuli leading to an intense and quick response of all of bronchiolar system. The airways become inflamed, producing thick mucus and rapid narrowing of the airways. These changes lead to the patient to cough, wheezing, chest pain and dyspnea. Asthma is a global health problem and its prevalence is increasing both children and adults. The World Health Organization estimates that at least 155 million in the world are asthmatics. Asthma represents 0.4% of all deaths in hospitalized patients, which is a very high as there are effective treatments for your control. The authors present a review of the treatment and management of asthma. The aim of this study is to update and rationalize the use of medications in asthma from the analysis of the control of the disease.

Keywords: *Asthma; Drug utilization; Adrenal-cortex hormones; Therapeutics; Review.*

*Endereço para correspondência:
Serviço de Pneumologia e Tisiologia, HUPE, UERJ.
Boulevard 28 de Setembro 77, 2º andar
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20551-030.

Introdução

A asma é uma doença complexa que inclui diferentes fenótipos, associados a diferentes repostas ao tratamento.¹ A proposta de um manejo individualizado, que avalie, a cada consulta, o nível de controle da doença com a medicação proposta é o que rege o tratamento na asma.² Para atingirmos o controle da doença utilizamos drogas de alívio rápido e drogas de manutenção.³ Entretanto, antes de prescrevermos as medicações, devemos controlar os fatores de exposição que exacerbam a asma e explicarmos para o paciente o que é a asma, a importância do controle da doença e quando prescrevermos medicação inalatória devemos explicar detalhadamente como utilizar de forma adequada o dispositivo inalatório.²

Iniciando o tratamento da asma: controle dos fatores de exposição e mudança no estilo de vida

Para melhorar o controle da asma e reduzir a necessidade das medicações, os pacientes devem evitar os fatores de risco que causam seus sintomas, além de tomarem medidas importantes quanto a mudanças de estilo de vida e prevenção.⁴ A atividade física, apesar de em alguns indivíduos desencadear broncoconstricção, deve ser estimulada quando possível (quadro 1).

Quadro 1. Manejo não farmacológico da asma.

• Evitar tabagismo e tabagismo passivo;
• Manter peso ideal;
• Evitar exposição a agentes alergênicos;
• Estimular amamentação na infância (efeito protetor contra asma);
• Evitar poluição ambiental;
• Evitar poeira em casa;
• Evitar animais com pelo na residência;
• Praticar atividades físicas.

Aprendendo a usar as medicações e os dispositivos inalatórios

As principais medicações utilizadas para o tratamento da asma em adultos são administradas por via inalatória. A maior vantagem da terapia inalatória é que as drogas são liberadas diretamente na via aérea, produzindo altas concentrações locais com menor risco de efeitos colaterais.^{5,6} A deposição pulmonar depende do tipo de dispositivo inalatório utilizado. Em geral, os pacientes bem-orientados conseguem utilizar com eficiência a grande maioria dos dispositivos encontrados nas diferentes formulações. Devemos sempre orientar os pacientes a preparar o dispositivo para uso: expirar todo o ar e depois aspirar o pó do dispositivo. Após, contar dez segundos e permanecer com a boca fechada, até o final desta contagem. Verificar, então, se o pó foi completamente inalado. Não podemos esquecer de orientar para lavar e enxaguar bem a boca, além de gargarejar, para evitarmos o aparecimento de monilíase oral e disfonia.⁷

Uma breve revisão sobre as medicações utilizadas no dia a dia da asma

Drogas de manutenção

Os glicocorticoides inalados são as medicações anti-inflamatórias mais efetivas para o

tratamento da asma persistente, como consequência, muitos pacientes podem ser satisfatoriamente controlados usando essas drogas como monoterapia.⁸ Altas doses inaladas provêm pouco benefício no controle da asma e aumentam o risco de efeitos colaterais. Para alcançar o controle clínico, é preferível adicionar um beta-2 agonista inalado de ação longa a aumentar a dose do glicocorticoide inalado.⁹ No quadro 2 relembramos a equivalência entre os diferentes tipos de corticoides inalatórios, e no quadro 3 detalhes importantes sobre esta classe de drogas.

Os beta-2 agonistas inalados de ação longa (LABA) devem ser evitados como monoterapia, pois não atuam na inflamação da via aérea na

asma e trabalhos recentes têm revelado que esta classe de medicação, quando utilizada em monoterapia na asma, pode levar ao aumento de agudizações e mortes por asma.^{5,10,11} Os principais beta-2 agonistas inalados de ação longa são o formoterol e o salmeterol. Lembrar que o formoterol tem efeito tanto de curta quanto de longa duração diferente do salmeterol que apresenta efeito apenas de longa duração. Estes podem ser usados em associação com os glicocorticoides inalados em pacientes acima de 4 anos, quando estes últimos não são eficazes no controle da asma. A grande eficácia da combinação do tratamento tem levado ao desenvolvimento de drogas inaladas em combi-

Quadro 2. Equivalência nas doses diárias de glicocorticosteroides para adultos.

Droga	Baixa dose diária (µg)	Média dose diária (µg)	Alta dose diária (µg)†
Dipropionato de beclometasona	200 – 500	> 500 – 1000	> 1000 – 2000
Budesonida	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1600
Ciclesonida	80 – 160	> 160 – 320	> 320 – 1280
Flunisolida	500 – 1000	> 1000 – 2000	> 2000
Propionato de fluticasona	100 – 250	> 250 – 500	> 500 – 1000
Furoato de mometasona	200	≥ 400	≥ 800
Triancinolona	400 – 1000	> 1000 – 2000	> 2000

Fonte: GINA, 2008 (adaptado).

Quadro 3. Glicocorticoides inalatórios na asma.

• Medicação mais importante no controle da asma;
• Reduz sintomas, melhora a qualidade de vida e melhora parâmetros espirométricos;
• Reduz frequência e gravidade das exacerbações;
• Reduz hospitalização e mortalidade na asma;
• Tabagismo reduz sua resposta;
• Monilíase orofaríngea, disfonia e tosse são efeitos colaterais locais (para esses sintomas a orientação de higiene bucal com gargarejo é fundamental);
• Equimose, inibição do eixo hipotálamo-hipófiseadrenal e redução da densidade mineral óssea são efeitos colaterais sistêmicos.

nações fixas (quadro 4).^{12,13} A adição do LABA aos corticoides inalatórios resulta em um maior efeito anti-inflamatório quando comparado ao corticoide inalatório em doses altas. Os LABA facilitam a translocação do complexo glicocorticoide – proteína receptora para o núcleo da célula.^{14,15} Os beta-2 agonistas de longa ação também podem ser utilizados por via oral. A terbutalina e albuterol são usadas somente em raras ocasiões em associação com outros broncodilatadores. O quadro 5 apresenta detalhes importantes sobre esta classe de medicamentos.

As outras drogas de importância no controle da asma são os inibidores de leucotrienos, corticoides orais, xantinas e anticorpo anti-IgE (omalizumabe).^{3,16-19} Estes são descritos no quadro 6. Outras terapêuticas utilizadas com menor frequência ou aquelas que se encontram em estudo na asma são resumidas no quadro 7.^{3,20-24}

Medicações de resgate

As principais medicações de resgate e suas particularidades estão descritas no quadro 8.³

Imunoterapia específica com alérgenos

Asmáticos alérgicos controlados com a medicação anti-inflamatória, cujo função pulmonar está estável (VEF₁ maior que 70% do previsto) e que têm exacerbações desencadeadas pelo contato com alérgenos ambientais aos quais estão sensibilizados, beneficiam-se da imunoterapia específica com alérgenos, obtendo redução adicional de sintomas, de idas ao pronto-socorro e de uso de medicamentos de alívio e de controle. Aqueles que têm rinite alérgica associada obtêm benefício adicional ao reduzir a resposta alérgica de toda a via aérea (superior e inferior).²⁵

Quadro 4. Principais combinações de LABA e glicocorticoides inalados

Combinação	Apresentação com evidência de eficácia	Dispositivo inalatório
Formoterol + budesonida	6/200mcg e 12/400mcg	Aerolizer
Formoterol + budesonida	6/100 mcg, 6/200mcg e 6/400mcg	Turbohaler
Formoterol + budesonida	6/100mcg	<i>Spray</i> dosimetrado
Salmeterol + fluticasona	50/100mcg, 50/250mcg e 50/500 mcg	Diskus
Salmeterol + fluticasona	25/125mcg e 25/50mcg	<i>Spray</i> dosimetrado
Formoterol + beclometasona	6/100mcg	<i>Spray</i> pressurizado

Fonte: National Kidney Foundation (2002)

Quadro 5: Particularidades do LABA na asma

• Ação broncodilatadora e broncoprotetora potente e prolongada;
• Uso isolado contraindicado na asma: deve sempre ser usado junto a uma medicação anti-inflamatória;
• Formoterol tem início de ação rápida e também apresenta efeito a longo prazo e salmeterol apenas ação longa;
• Efeitos colaterais: quando usados por via inalatória, os efeitos adversos não são comuns e restringem-se a estímulo cardiovascular, tremores de extremidade e hipopotassemia transitória.

Quadro 6. Comentários sobre algumas drogas de importância no controle da asma

Antileucotrienos	<ul style="list-style-type: none"> • Têm pouco e variável efeito broncodilatador; • Reduzem a tosse, melhoram a função pulmonar, reduzem inflamação de via aérea e a exacerbação da doença; • Quando usados isoladamente, são menos eficazes que os glicocorticoides inalatórios em baixas doses; • Podem ser utilizados como poupadores de corticoide; • Seus principais efeitos colaterais são dor abdominal, rash cutâneo, cefaleia, angioedema e artralgia; • A única droga desta classe em uso no Brasil é o montelucaste (dose: 10 mg 1x/dia).
Xantinas	<ul style="list-style-type: none"> • Pouca atividade anti-inflamatória quando usadas de forma isolada; • Podem ser acrescentadas ao tratamento de pacientes não controlados com LABA + corticoide inalatório; • No Brasil, temos a bamifilina e a teofilina; • Vários efeitos colaterais são descritos, principalmente sintomas gastrointestinais, manifestações neurológicas e arritmias cardíacas.
Corticoides orais	<ul style="list-style-type: none"> • Têm grande potência anti-inflamatória, entretanto, seu uso por tempo prolongado é limitado pelos efeitos colaterais; • No controle de asma grave deve ser usada a menor dose possível, além de aderir ao esquema quando o paciente já estiver em uso de corticoide inalatório + LABA em altas doses associado a outra medicação sem controle da asma; • Após melhora da crise para controle da exacerbação devemos utilizar por 7-10 dias na dose máxima de 60 mg. Assim, não há necessidade de redução progressiva; • Efeitos colaterais: hiperglicemia, retenção hídrica, osteoporose, ganho de peso, hipertensão arterial e outros;
Anti-IgE omalizumabe	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo monoclonal recombinante humanizado específico; • O racional do seu uso é que a IgE apresenta um papel central na fisiopatologia da asma; • Inibe a ligação da IgE com seu receptor de alta afinidade; • Inibe broncoconstrição induzida por alergênicos nas fases precoce e tardia da inflamação; • Reduz exacerbação e poupa corticoide; • A medicação é administrada a cada 2-4 semanas por via subcutânea; • A dose baseia-se no peso do paciente e no nível de IgE; • Para pesos acima de 150 kg e IgE < 30 ou > 700 UI/l não se recomenda o uso; • Os efeitos colaterais principais são náusea, diarreia, rash, hematoma e reações locais na área de aplicação.

Quadro 7. Terapêuticas utilizadas com menor frequência ou aquelas que se encontram em estudo na asma

Cromonas	<ul style="list-style-type: none"> • O principal representante é o cromoglicato de sódio; • Pouco efeito anti-inflamatório e menos efetivo que o corticoide inalatório em baixas doses; • Droga alternativa para broncoespasmo induzido por exercício; • Efeitos colaterais: tosse e irritação na garganta.
Metotrexates	<ul style="list-style-type: none"> • Duas meta-análises com baixa dose mostraram pequeno benefício em pacientes graves dependentes de corticoide. Entretanto, com o aparecimento de muitos efeitos colaterais associados.
Ciclosporinas	<ul style="list-style-type: none"> • Efetivas em alguns pacientes; sem indicação precisa na asma.
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo recente não mostrou benefício em pacientes com asma grave comparado ao benefício dessa droga nas outras doenças inflamatórias crônicas. Necessita de estudos futuros para asma.
Lebrikizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo monoclonal contra interleucina-13; • Droga administrada via subcutânea; • Interleucina-13 tem papel importante na fisiopatologia da asma. Interleucina-13 parece contribuir para resistência ao tratamento com corticoide em alguns pacientes com asma; • Interleucina-13 induz a secreção de periostina que é uma proteína de matriz celular produzida pelas células epiteliais da via aérea. A periostina parece contribuir no processo de remodelamento brônquico; • Estudo recente demonstrou melhora da função pulmonar principalmente nos pacientes que apresentam periostina alta na avaliação pré-tratamento.
Mepolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo monoclonal contra interleucina-5; • Droga administrada via venosa; • Interleucina-5 é uma potente interleucina eosinofílica; • Três estudos clínicos não demonstraram eficácia em pacientes com asma, entretanto estudo recente revelou uma redução da dose de corticoide em pacientes asmáticos que mantêm escarro eosinofílico a despeito do uso de corticoide oral e inalatório.
Tiotrópio	<ul style="list-style-type: none"> • Droga inalatória aprovada para uso em pacientes com DPOC, entretanto ainda não aprovada para asma; • Anticolinérgico de longa ação sendo administrado 1x/dia; • Estudo recente demonstrou melhora dos sintomas e da função pulmonar em pacientes inadequadamente controlados com o uso de corticoide inalatório; • Estudos futuros devem ser conduzidos.
Termoplastia	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimento por broncoscopia que realiza ablação por radiofrequência que visa reverter de forma sustentada o estreitamento de via aérea, visando melhora dos sintomas e redução das exacerbações.

Entendendo o dinamismo do controle da asma

A antiga classificação da asma em intermitente e persistente é uma classificação interessante para definirmos o padrão do paciente antes desse fazer o diagnóstico de asma. Entretanto, ao longo dos anos, esta classificação não se mostrou adequada para balizar o tratamento da asma.²⁶ Algumas classificações nos últimos anos têm sido propostas para ajudar no manejo da asma. A mais aceita delas, proposta pela Global Initiative for Asthma (GINA), é a que vamos nos ater neste texto (quadros 9 e 10).²⁷ Esta descreve cinco etapas de controle. Em cada etapa são descritas algumas opções de tratamento. Ao receber o diagnóstico, o paciente com asma

persistente de leve a moderada, de acordo com a classificação antiga, deve ir direto ao passo 2. Já o indivíduo com asma mais grave deve iniciar seu tratamento a partir da etapa 3.²⁸ O indivíduo retorna à consulta é reavaliado e classificado como controlado, parcialmente controlado ou como portador de asma não controlada.²⁸

Caso o paciente apresente a asma sob controle, devemos manter as medicações, ou seja, mantendo o paciente estático na tabela de passos. Entretanto, se a asma se apresentar controlada por no mínimo três meses podemos aventar a estratégia de reduzir as medicações, isto é, reduzir um passo. A realização deste step down pode ser feita reduzindo a dose de corticoide inalatório, suprimindo uma dose de corticoide inalatório, retirando o beta-2 agonista

Quadro 8. As drogas de alívio para asma

β-2 agonistas inalados de ação curta	<ul style="list-style-type: none"> • Medicação de escolha para alívio imediato da broncoconstrição; • Salbutamol e fenoterol são os principais representantes. O Formoterol também tem ação a curto prazo; • A necessidade de várias administrações ao longo do dia representam uma deterioração do controle da asma; • Efeitos colaterais: tremor de extremidade, arritmias cardíacas e hipocalcemia.
Anticolinérgicos de ação curta	<ul style="list-style-type: none"> • O representante é o brometo de ipratrópio; • Menos efetivo que os agonistas beta no alívio imediato; • Droga alternativa para pacientes com tremor de extremidade e arritmias cardíacas; • Efeitos colaterais: boca seca, glaucoma e retenção urinária.

Quadro 9. Níveis de controle do paciente com asma

A. Avaliação do controle clínico (preferencialmente após 4 semanas)			
Parâmetro	Controlada (todos os seguintes)	Parcialmente controlada (algum presente)	Não controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo (dois ou menos por semana)	Mais que dois por semana	3 ou mais características da asma parcialmente controlada
Limitação de atividades	Nenhuma	Pelo menos 1	
Despertares noturnos	Nenhum	Pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de alívio/resgate	Nenhum ou mínimo (dois ou menos por semana)	Mais que dois por semana	
Função pulmonar PEF ou VEF ₁	Normal	< 80% do previsto ou melhor valor individual, se conhecido	
B. Avaliação de risco futuro (risco de exacerbações, instabilidade, rápido declínio da função pulmonar, efeitos colaterais)			
Características associadas com o aumento do risco de eventos adversos: controle clínico insatisfatório, exacerbações frequentes no ano anterior, já ter sido admitido em CTI por asma, baixa VEF ₁ , exposição ao cigarro, necessidade de altas doses de medicações.			

Fonte: GINA, 2008 (adaptado).

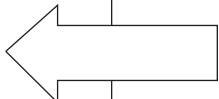
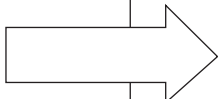
do esquema e etc. Cada mudança no quadro dependerá do passo que o paciente estava e do passo em que vamos encaixá-lo.²⁸

Quando classificamos o paciente no retorno à consulta como parcialmente controlado, devemos avançar um passo na tabela para tentar atingir o controle e reavaliar o paciente assim que possível.²⁸

Por outro lado, quando o paciente não está controlado devemos aumentar quantos passos forem necessários (*step up*) para que atinjamos o controle da doença.²⁸

Toda a dinâmica que envolve desde a classificação quanto ao controle (quadro 9) até o que fazer em cada situação, dependendo de onde está situado o paciente, é demonstrada na tabela de passos de controle (quadro 10).

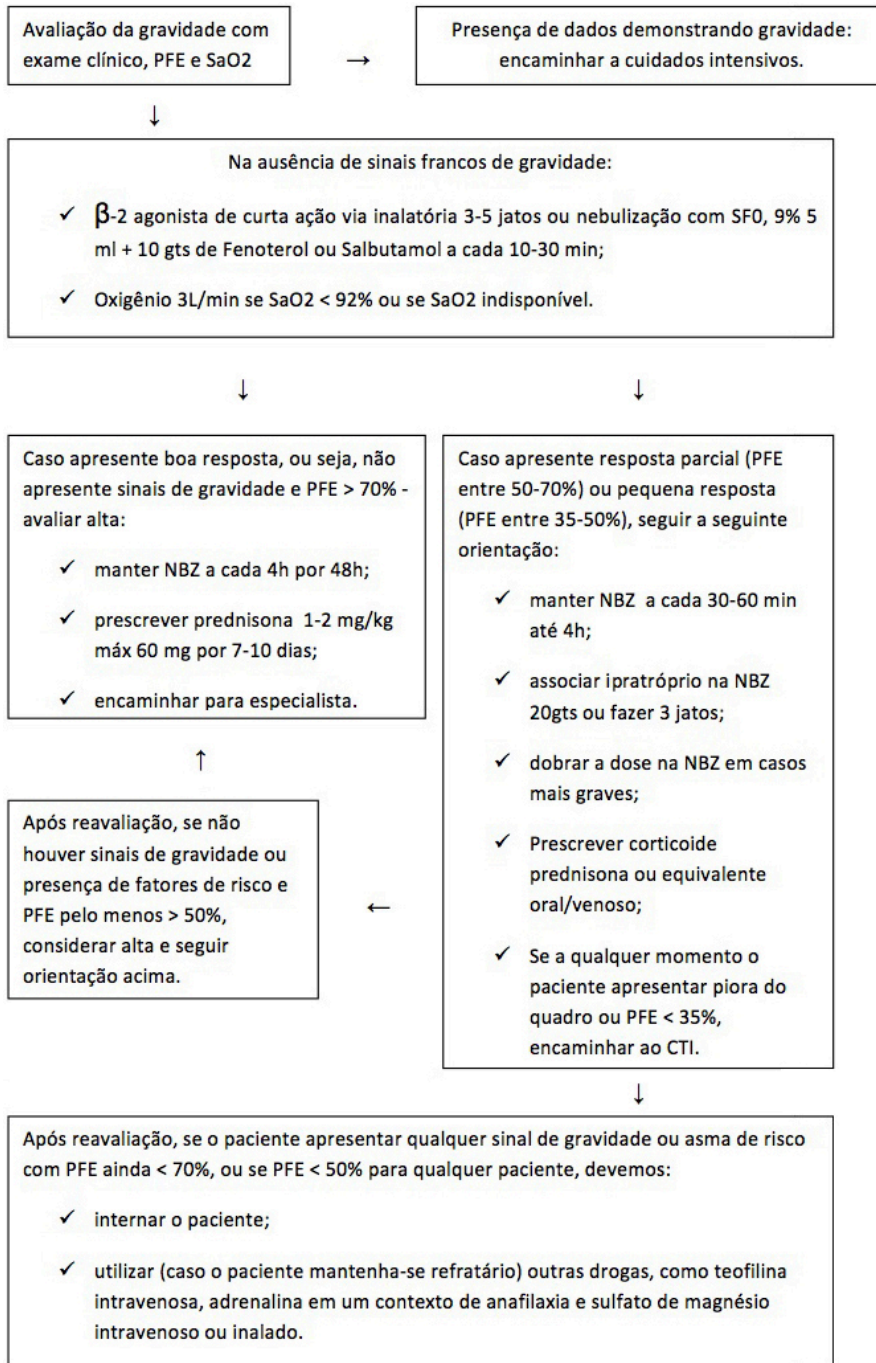
Quadro 10. Manejo de tratamento baseado no controle (para crianças maiores de 5 anos, adolescentes e adultos)

Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Educação na asma Controle do ambiente				
β-2 agonista de ação rápida	β-2 agonista de ação rápida			
Opções de Controle	Selecione um	Selecione um	Da etapa 3 do tratamento, selecione um ou mais	Da etapa 4 do tratamento, adicione um ou ambos
	Inalação de ICS* de baixa dose	ICS de baixa dose mais β-2 agonista de longa ação	ICS de média ou alta dose mais β-2 agonista de longa ação	Glicocorticosteroide oral (baixa dose)
	Modificadores de leukotrienos	ICS de média ou alta dose ICS de baixa dose mais Modificadores de leukotrienos	Modificadores de leukotrienos Teofilina de ação longa	Tratamento com Anti-IgE
			ICS de baixa dose mais Teofilina de ação longa	
Redução		NÍVEIS DE TRATAMENTO	Aumento	
*ICS: Glicocorticosteroides inalatórios **Antagonistas de receptores de leukotrienos ***Preferências de opções controladoras são mostradas nos boxes sombreados.				

Fonte: GINA, 2008 (adaptado).

Devemos atentar para dois detalhes importantes: 1) todas as etapas de tratamento e as medicações de alívio devem ser acrescentadas para o rápido alívio do sintoma. No entanto, o uso regular de medicações de resgate é um dos elementos definidores de asma não controlada e indica a adição de outras medicações, passando para outra etapa de controle;²⁸ 2) antes de definirmos que o paciente não apresenta controle da doença, deve-se avaliar se ele vem utilizando, de forma correta, o dispositivo inalatório. Solicitar que o paciente demonstre na consulta como faz uso do dispositivo inalatório é de extrema importância para a detecção de falha de controle não por falta de medicação, mas, sim, pelo uso incorreto do dispositivo inalatório.⁷

Quadro 11. Algoritmo para tratamento da crise asmática



Asma de difícil controle

Embora a maioria dos pacientes possa obter um nível de controle da asma, alguns pacientes não alcançam estabilidade, a despeito da terapia instituída. Define-se asma de difícil controle como aquela que não alcança o controle estando no passo 4 do tratamento. Esses pacientes

podem ter pobre resposta ao glicocorticoide, e requerem altas doses de glicocorticoides inalados. Diante do diagnóstico de asma de difícil controle, deve-se considerar sempre: a) confirmar o diagnóstico de asma;

b) investigar e confirmar a aderência ao tratamento;

c) considerar história tabágica atual ou

Quadro 12. Dados da anamnese e do exame físico indicativos de gravidade na crise asmática

• História de exacerbação prévia com necessidade de internação em CTI;
• Asma de difícil controle;
• Presença de comorbidades;
• Taquipnéia com dispneia acentuada;
• Taquicardia;
• Frases curtas ou monossilábicas;
• Cianose de extremidades;
• Sudorese;
• Sinais de exaustão;
• Ausência de murmúrio vesicular ou bastante reduzidos;
• Retração importante da musculatura intercostal;
• Agitação, confusão e sonolência;
• PFE < 30%, SaO ₂ <90%, PaO ₂ < 60mmHg.

passada e estimular a cessação do tabagismo;⁴

d) investigar a presença de comorbidades que possam agravar a asma, tais como rinosinusite crônica, refluxo gastroesofágico, e obesidade/apneia obstrutiva do sono;

e) perguntar sobre medicações em uso principalmente AAS e betabloqueadores.²⁸

Asma induzida pelo exercício

A broncoconstrição induzida por exercício inclui aqueles portadores de asma nos quais a atividade física desencadeia o(s) sintoma(s) ou aqueles que só têm sintomas de asma quando fazem atividade física. Frequentemente esse sinal indica que a asma do paciente não está bem-controlada e que é necessário aumentar o controle da terapia. Para aqueles em que a broncoconstrição induzida pelo exercício é a única manifestação da asma, é recomendado o uso de um beta-2 agonista de ação curta inalado, quinze a trinta minutos antes da atividade física. Os antileucotrienos ou cromonas são alternativas.²⁸

Tratamento da crise asmática

O quadro 11 mostra um algoritmo de tratamento da crise de asma.¹⁹ O quadro 12 descreve os dados da anamnese e exame físico, que ajudam a identificar as crises de asma grave.¹⁹

Conclusão

A asma é uma doença prevalente e de caráter inflamatório que deve ser tratada de maneira adequada. O conhecimento das principais opções de tratamento e da forma dinâmica que o paciente com asma deve ser avaliado e reavaliado a cada consulta são fundamentais para atingir o objetivo de manter a doença sob controle.

Referências

1. Siroux V, Basagana X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011;38:310-17.
2. Oliveira MR. Asma e gravidez . *Pulmão*. 2008;(Supp 1):S28-S33.
3. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:1002-14.
4. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. (SIGN 101). SIGN: Edinburgh, 2009. Available at www.brit-thoracic.org.uk and www.sign.ac.uk.
5. West JB. *Respiratory physiology: the Essentials*. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;2008.
6. Brun JF. Is hemoglobin desaturation related to blood viscosity in athletes during exercise? *Int J Sports Med*. 2004;35:1-6.
7. Coelho ANC, Machado AS, Leite M, et al.

- Manuseio de dispositivos inalatórios e controle da asma em asmáticos graves em um centro de referência em Salvador. *J Bras Pneumol*. 2011;37(6):720-728
8. Davenport PW, von Leupoldt A, Wheeler-Hegland K, et al. Frontiers in respiratory physiology – grand challenge. *Front Physiol*. 2010;1:139.
 9. OByrne PM, Naya TP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long acting inhaled beta-2 agonists in achieving asthma control. *Chest*. 2008;134:1192-9.
 10. Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:120-4.
 11. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129:15-26
 12. Meltzer EO, Kuna P, Nolte H, et al. Mometasone furoate / formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function. *Eur Respir J*. 2012;39:279-89.
 13. Sears MR, Boulet LP, Laviolette M, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: impact on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J*. 2008;31: 982-9.
 14. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long acting b2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*. 2002;19:182-9.
 15. Giembyez MA, Kaur M, Leigh R, et al. A Holy grail of asthma management toward understanding how long acting b-2 adrenoreceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroid. *Br J Pharmacol*. 2008;153:1090-104.
 16. Price D, Musgrave SD, Sheepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first line or add-on asthma controller therapy. *N Engl J Med*. 2001;364:1695-1707.
 17. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18:254-261.
 18. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:2689-95.
 19. Cavalcante AGM, Pizzichini MMM, Lima MA. Asma no adulto. In *Prática Pneumológica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.236-249.
 20. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate to severe asthma : a randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 2011;37:1352-9.
 21. Corren J, Hannanla NA, Korenblat PE, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088-98.
 22. Nail P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:985-93.
 23. Peters SP, Kunselman SJ, Icitikov N, et al. Tiotropium bromide step up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715-26.
 24. Walters EH, Reid DW, Johns DP, et al. Nonpharmacological and pharmacological interventions to prevent or reduce airway remodeling. *Eur Respir J*. 2007;30:574-88.
 25. Abamson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;4Artigo número: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD008062.pub2.
 26. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP,. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32:545-54.
 27. OByrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J*. 2010;36:269-76.
 28. Global initiative for asthma (GINA) [homepage na internet]. Bethesda: NHLBI/WHO; [atualizado em 09/2011. Acesso em 09/03/2013]. Disponível em: www.ginasthma.com.

AUTORES

Abdiel Rolim

Programa de Residência Médica e Pós-graduação em Radiologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Adalgisa I. M. Bromerschenckel

Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Aginaldo José Lopes

Disciplina de Pneumologia e Tisiologia. Departamento de Especialidades Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ana Paula V. Soares

Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Anamelia C. Faria

Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Domenico Capone

Disciplina de Pneumologia e Tisiologia. Departamento de Especialidades Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Eduardo Costa F. Silva

Serviço de Alergia e Imunologia. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Elizabeth J. C. Bessa

Disciplina de Pneumologia e Tisiologia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Gabriela A. C. Dias

Serviço de Alergia e Imunologia. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Jorge Eduardo Pio

Disciplina de Pneumologia e Tisiologia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Kênia M. da Silva

Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Leonardo P. Bruno

Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Lívia I. de O. Souza

Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Mateus Bettencourt

Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Paulo Roberto Chauvet

Disciplina de Pneumologia e Tisiologia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Rafael Capone

Programa de Residência Médica e Pós-graduação em Radiologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Renato Azambuja

Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Rogério M. Bártholo

Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Sérgio da Cunha

Disciplina de Tratamento Intensivo. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Thiago P. Bártholo

Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Verônica S. Câmara

Serviço de Pneumologia e Tisiologia. Policlínica Piquet Carneiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.