

## REVISÃO CLÍNICA

## Avaliação do risco de crises no manejo da asma: revisão e proposta de alteração no atual paradigma centrado no controle da doença

\*John D Blakey,<sup>1</sup> Kerry Woolnough,<sup>2</sup> Jodie Fellows,<sup>2,3</sup> Samantha Walker,<sup>4</sup> Mike Thomas,<sup>5</sup> Ian D Pavord<sup>6</sup><sup>1</sup> Ciências Clínicas, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Reino Unido<sup>2</sup> Unidade de Asma Grave e Instável, Heartlands Hospital, Birmingham, Reino Unido<sup>3</sup> Psicologia em Saúde Clínica, Birmingham & Solihull Mental Health Foundation Trust, Birmingham, Reino Unido<sup>4</sup> Asthma UK, Londres, Reino Unido<sup>5</sup> Centro de Atendimento Primário Acadêmico, University of Southampton, Reino Unido<sup>6</sup> Instituto de Saúde Pulmonar, Glenfield Hospital, Leicester, Reino UnidoRecebido em 26/11/2012; reenviado em 27/02/2013; revisado em 9/04/2013; aceito em 13/04/2013; publicado *on-line* em 2/07/2013.

## Resumo

As diretrizes para o tratamento da asma concentram-se no controle dos sintomas diários. Entretanto, as crises asmáticas continuam sendo comuns. Elas continuam a causar mortalidade e uma considerável morbidade, e impõem um ônus financeiro importante ao Serviço Nacional de Saúde (NHS) do Reino Unido e a toda a comunidade. As crises asmáticas têm consequências crônicas, estão associadas à perda da função pulmonar e a uma significativa morbidade psicológica. Neste artigo, argumentamos que a abordagem do controle de sintomas diários é apenas um aspecto do tratamento da asma, e que deveria haver um foco mais específico na redução do risco de crises asmáticas. O manejo do risco futuro pelos clínicos gerais já é um elemento central em outras condições, como a cardiopatia isquêmica e a insuficiência renal crônica. Assim, propomos uma abordagem revisada que considere separadamente os domínios relacionados ao controle diário e ao risco futuro de crises asmáticas. Acreditamos que essa abordagem trará vantagens sobre a atual abordagem "em etapas" no manejo da asma. Deve-se incentivar o tratamento individualizado, que inclua medidas não farmacológicas e, assim, possa levar a estratégias de manejo mais eficazes e menos nocivas. Especulamos se esse novo tipo de abordagem não poderia reduzir a morbidade e os custos em saúde relacionados às crises asmáticas.

© 2013 Primary Care Respiratory Society UK. Todos os direitos reservados.

JD Blakey *et al.* *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): 344-352<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00063>**Palavras-chave:** crise asmática, controle da asma, risco, manejo, diretrizes de tratamento da asma**Keywords:** asthma attack, asthma control, risk, management, asthma guidelines

## Crises asmáticas

## As crises asmáticas continuam sendo comuns

A asma é uma síndrome complexa, com um amplo espectro de apresentações e evoluções clínicas.<sup>1-6</sup> Entretanto, em todos os subtipos da doença e a qualquer idade,<sup>7-9</sup> pode ocorrer uma deterioração subaguda ou abrupta no controle dos sintomas e em medidas objetivas da obstrução ao fluxo aéreo. Essa situação é chamada de exacerbação ou crise de asma.<sup>10</sup> Preferimos o termo "crise asmática", que parece ser mais facilmente compreendido pela população leiga, e sugerimos mais claramente a possível gravidade de um episódio.<sup>11</sup> As crises asmáticas são comuns:<sup>12,13</sup> são responsáveis por quase 90 mil internações por ano no Reino Unido<sup>14</sup> e uma quantidade muito maior de consultas médicas.<sup>15,16</sup> Vale observar que a sua frequência

aparentemente não está diminuindo,<sup>17</sup> e o seu tratamento mudou pouco nos últimos 20 anos.

## As crises asmáticas têm consequências graves

As crises asmáticas estão associadas a uma substancial morbidade, não apenas em termos de doença respiratória e debilidade geral por uma doença crítica, mas também por conta dos efeitos adversos causados pelas medicações.<sup>18,19</sup> O declínio abrupto das funções fisiológicas e o risco de complicações graves durante as crises tornam a asma uma fonte significativa de ansiedade e pânico.<sup>20-24</sup>

Um aspecto pouco valorizado das crises asmáticas é a sua associação com a piora da função pulmonar,<sup>25,26</sup> que persiste e muitas vezes piora na vida adulta.<sup>27,28</sup> Por exemplo, das mil crianças incluídas no Programa de Manejo da Asma na Infância

\* **Correspondência:** Dr John Blakey, Respiratory Medicine, Clinical Sciences Building, Aintree University Hospital, Liverpool, UK, L9 7AL.Tel: +44 (0)151 705 3246 Fax: +44 (0)151 705 3370 E-mail: [jblakey@liverpool.ac.uk](mailto:jblakey@liverpool.ac.uk)

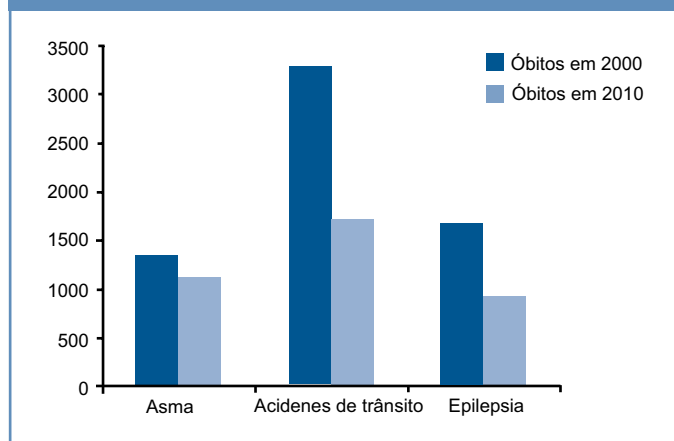
(CAMP), um terço apresentou obstrução do fluxo aéreo à espirometria realizada aos 6-8 anos, proporção que aumentou para mais da metade aos 18 anos.<sup>29</sup> A intervenção precoce com corticosteroides inalatórios parece proteger contra esse declínio.<sup>30,31</sup> Um estudo de coorte que examinou o efeito de crises graves de asma sobre a função pulmonar em adultos observou estreita correlação entre a frequência das crises e a perda da função pulmonar: a redução da função pulmonar nos indivíduos com uma crise asmática por ano foi equivalente à observada em indivíduos que fumavam 20 cigarros por dia.<sup>32</sup> O grau de déficit parece estar associado à inflamação das vias aéreas,<sup>33</sup> embora essa relação seja complexa.<sup>34</sup> Um aspecto crucial é que, aparentemente qualquer declínio associado às crises asmáticas pode ser atenuado com o tratamento adequado.<sup>31,35</sup> Pode ser que outras medidas, diferentes da simples espirometria, venham a provar-se mais informativas na elucidação da relação entre a função pulmonar e a inflamação das vias aéreas.<sup>36,37</sup>

A asma também continua sendo uma causa significativa de mortalidade. O número de óbitos relacionados à asma tem declinado mais lentamente que os de outras causas de morte amplamente passíveis de prevenção: os registros de pessoas que morreram em decorrência da asma a cada ano se aproximam daqueles decorrentes de acidentes de trânsito no Reino Unido (Figura 1). Embora o número real de óbitos relacionados à asma possa ser mais baixo que o sugerido pelas cifras oficiais,<sup>38</sup> a tendência nessas estatísticas continuam preocupantes e levou ao recente lançamento de uma revisão nacional britânica, que será divulgada em breve (<http://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-review-asthma-deaths>).

A frequência e a possível gravidade das crises asmáticas resultam em consideráveis custos diretos em saúde.<sup>39,40</sup> Além disso, há consequências sociais e econômicas do comprometimento funcional temporário de um adulto geralmente sadio ou dos adultos que cuidam de uma criança subitamente adoecida.<sup>41</sup>

As crises asmáticas, portanto, levam a uma morbidade e mortalidade consideráveis, com substanciais custos econômicos diretos e indiretos. Antes de questionarmos como se poderia abordar essa questão, discutiremos a relação entre as crises asmáticas e duas dimensões comumente consideradas da asma: o controle da doença e a gravidade.

**Figura 1. Óbitos por asma, acidentes de trânsito e epilepsia em 2000 e 2010. Dados do Departamento Nacional de Estatísticas e do Departamento de Transportes do Reino Unido**



## Controle, gravidade e risco

### Controle da asma e crises asmáticas

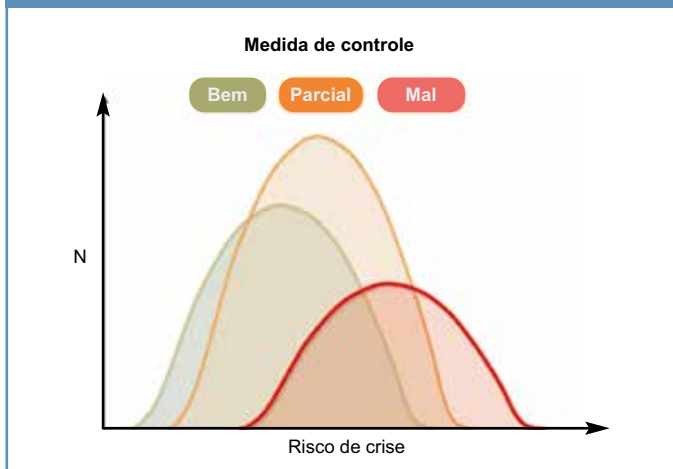
Diversos questionários validados de controle dos sintomas diários da asma são de uso comum, como o Teste de Controle da Asma (ACT),<sup>42</sup> o Questionário de Controle da Asma (ACQ)<sup>43</sup> e as "Três Questões" do Colégio Real de Médicos do Reino Unido.<sup>44</sup> Essa situação não chega a surpreender, pois o monitoramento e a melhora do controle dos sintomas diários são o foco das atuais diretrizes internacionais. Pode parecer que a avaliação do controle diário seja suficiente para a avaliação do risco de crises asmáticas. Na verdade, baixas pontuações nesses instrumentos estão associadas à frequência das crises asmáticas nas populações dos estudos clínicos.<sup>45-47</sup> Entretanto, o seu valor preditivo para um paciente individual parece ser limitado: os valores da área sob a curva de operador receptor (curva ROC) têm ficado abaixo de 0,7 para desfechos de exacerbação.<sup>45</sup> Esse mau desempenho deriva do fato de o controle diário e o risco futuro estarem relacionados, mas serem entidades separadas. Essa distinção é demonstrada por meio do monitoramento seriado do pico de fluxo expiratório (PFE). O alto grau de variabilidade do PFE e a grande resposta ao broncodilatador observada no mau controle diário da doença contrasta com a variabilidade reduzida do PFE (em torno de um valor baixo) e a perda de resposta ao broncodilatador que levam à crise asmática.<sup>48</sup> Também não se sabe por quanto tempo o controle diário deve estar presente para haver um significativo impacto no risco futuro. Além disso, simples questionários de controle não posicionam o controle atual no contexto das informações que geralmente seriam incorporadas com a avaliação de um paciente asmático feita por um clínico experiente.<sup>49</sup> Por exemplo, análises retrospectivas de grandes conjuntos de dados observam que fatores como tabagismo, medicação atual, volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) em porcentagem do valor previsto, contagem de eosinófilos no hemograma e uso prévio de serviços de saúde, entre outros, prenunciaram desfechos adversos e o uso de serviços de saúde de emergência.<sup>50-52</sup> Essas questões levaram-nos a considerar a gravidade da asma.

### Gravidade da asma e crises asmáticas

Uma minoria considerável dos indivíduos com asma apresenta sintomas diários ou inflamação demonstrável das vias aéreas, apesar da adesão ao tratamento com potentes esteroides inalatórios e  $\beta_2$ -agonistas de longa ação.<sup>53,54</sup> Esses pacientes sofrem de uma forma mais grave de asma, mas podem obter um controle significativamente melhor com terapias adicionais para a doença, tratamento das comorbidades e apoio.<sup>55-59</sup> Igualmente, os pacientes com doença muito mal controlada com tratamento aquém do ideal podem tornar-se livres de sintomas com o uso de um único inalador regular.<sup>60</sup> Tais achados levaram a um maior foco clínico na separação dos domínios da gravidade e do controle da asma, após o reconhecimento prévio de diferenças na sua fisiopatologia e expressão.<sup>61,62</sup>

Embora a gravidade da asma esteja associada ao risco de uma crise asmática, novamente esta não é preditiva: dados da Rede Europeia para Compreensão dos Mecanismos da Asma Grave (ENFUMOSA) observaram que pacientes com histórico de asma quase fatal nos últimos cinco anos podem não ser diferenciados, de maneira confiável, dos pacientes com asma leve a moderada em condições estáveis por meio das medidas comuns de gravidade da asma.<sup>63</sup> O estudo de Epidemiologia e História Natural da Asma: Desfechos e Regimes Terapêuticos (estudo TENOR) procurou definir um escore multivariável associado ao risco prospectivo de necessidade de hospitalização ou atendimento no pronto-socorro relacionados à asma. Embora a lista de possíveis variáveis informativas na análise tenha incluído aspectos

**Figura 2. Diagrama para ilustrar o risco de crise asmática em populações de pacientes asmáticos com doença bem controlada, parcialmente controlada ou mal controlada**



comuns das definições de asma grave, como questionários de controle diário, uso de esteroides inalatórios ou orais regulares e de outras medicações de controle, muitos desses fatores não figuraram no modelo final.<sup>64</sup> Essa abordagem mais inclusiva também começa a evidenciar fatores fortemente associados às crises asmáticas, mas não captados nos questionários atualmente utilizados, como a exposição ao tabaco,<sup>65-67</sup> não concordância,<sup>68,69</sup> condição socioeconômica,<sup>70-71</sup> atopia e doença das vias aéreas superiores,<sup>72-74</sup> inflamação eosinofílica persistente das vias aéreas (veja acima) e adiposidade.<sup>75,76</sup>

O risco de uma crise asmática, portanto, parece estar estreitamente associado à gravidade da doença e ao controle dos sintomas diários, mas não é plenamente descrito por essas variáveis (Figura 2). Embora as recomendações e as diretrizes de renomadas instituições preconizem a incorporação de elementos do controle atual e do risco futuro nas avaliações dos pacientes, não está claro como este

último aspecto pode ser obtido. Como o risco futuro não é tão enfatizado nesses documentos quanto o controle diário, também não está claro quanto a avaliação de risco é comum na prática clínica de rotina.

## Fenotipagem e decomposição da asma

A heterogeneidade da asma, com grande variação no seu nível de gravidade, já foi destacada e explorada em artigos amplamente lidos e citados (como o de Haldar *et al.*<sup>9</sup>). Essa variabilidade clínica está relacionada a importantes processos fisiopatológicos subjacentes à doença.<sup>77</sup> Com base nesses fundamentos e com a evidente heterogeneidade de outras doenças das vias aéreas,<sup>78</sup> recentemente as limitações da nomenclatura atual têm sido enfatizadas. Uma abordagem universal do tipo “tamanho único” corre o risco de rotular os quadros de maneira confusa ou induzir ao erro – particularmente quando há incertezas diagnósticas – expondo assim os pacientes a tratamentos desnecessários. Por exemplo, pacientes com um rótulo aparentemente robusto de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem apresentar exacerbações determinadas pela inflamação eosinofílica, e aqueles que não estão nessa condição têm sua recuperação comprometida pelo uso indiscriminado de esteroides orais.<sup>79,80</sup> O aspecto fundamental, portanto, não é o rótulo de DPOC, mas a escolha do tratamento apropriado com base no tipo de inflamação que está ocorrendo.

Portanto, aparentemente, a decomposição das doenças das vias aéreas nos componentes de anormalidade pode constituir uma tática mais produtiva que a adesão aos rótulos tradicionais,<sup>81</sup> a menos para aqueles com resposta insuficiente ao tratamento de primeira linha. O mau controle dos sintomas diários pode ser determinado por um ou mais processos que requerem tratamentos muito diferentes, como a hiper-responsividade das vias aéreas, o aumento do reflexo da tosse, a lesão das vias aéreas ou a respiração disfuncional. Aplicando-se abordagens como o sistema “A a E” (veja a Tabela 1), um clínico poderia sentir-se livre para identificar quais intervenções beneficiariam aqueles paciente que sofre esses processos e quais testes devem ser usados para a avaliação e o monitoramento. Aguardamos com interesse os resultados de avaliações controladas de tais abordagens.

**Tabela 1. Sistema “A a E” das doenças das vias aéreas: proposta de decomposição de doenças das vias aéreas complexas para facilitar a sua avaliação e tratamento<sup>81</sup>**

Componente	Aspectos clínicos	Resultados de exames
A	Hiper-responsividade das vias aéreas	Dispneia e sibilos variáveis a curto prazo Estímulo com metacolina positivo Resposta a broncodilatador > 12% Variabilidade do PFE em 24 horas > 20%
B	Bronquite	Pode não haver Deteriorações acentuadas subagudas Tosse produtiva matinal Contagem de células aumentadas no escarro induzido FeNO possivelmente elevado Eosinofilia sem outra explicação
C	Hipersensibilidade no reflexo da tosse	Tosse seca relacionada a alterações na temperatura, conversar e rir Resposta excessiva a estímulos tussígenos inalados (como a capsaicina)
D	Lesão	Limitação fixa aos exercícios por dispneia Obstrução fixa ao fluxo aéreo Comprometimento das trocas gasosas Enfisema ou bronquiectasia à TC
E	Comorbidade extrapulmonar	Obesidade, rinite, disfunção das cordas vocais Dependem da natureza da comorbidade

FeNO = fração de óxido nítrico no ar exalado, PFE = pico de fluxo expiratório, TC = tomografia computadorizada.

## Risco de crise asmática e componentes da doença das vias aéreas

A contribuição relativa dos processos fisiopatológicos acima mencionados está relacionada ao risco individual de uma crise asmática.<sup>82</sup> Uma bronquite eosinofílica não controlada na asma pode levar a poucos sintomas diários, mas a uma alta taxa de crises asmáticas.<sup>9,83</sup> Esse padrão é frequentemente observado em homens idosos com asma de início tardio.<sup>9</sup> O controle dessa inflamação resulta em significativa redução das crises asmáticas.<sup>84</sup> De maneira similar, pessoas com sintomas frequentes de asma podem não apresentar inflamação intensa.<sup>9,83</sup> Tais indivíduos (tipicamente mulheres obesas, na nossa experiência) são muitas vezes desnecessariamente expostas a significativas quantidades de corticosteroides, apesar do seu baixo risco de uma crise grave de asma. Esse tratamento pode piorar a obesidade e retardar a introdução de um regime terapêutico mais adequado. Os indivíduos cujos sintomas são determinados por uma respiração disfuncional e não por hiper-responsividade das vias aéreas, representam uma desconexão mais extrema entre os sintomas e o risco. Novamente, os efeitos dos corticosteroides orais e da inalação frequente de um  $\beta_2$ -agonista podem piorar o quadro clínico. A disparidade entre os sintomas (controle percebido) e as medidas objetivas da doença pode, portanto, representar um importante motivo pelo qual o manejo atual, baseado nos sintomas, falha em alguns pacientes.

As observações precedentes foram feitas amplamente num serviço de referência terciário com acesso às contagens de células no escarro induzido, embora os princípios provavelmente também se apliquem aos pacientes tratados em outros tipos de serviço. Ainda que a contagem de células no escarro induzido seja um dado valioso, o teste toma muito tempo e exige instalações especializadas. Basear-se demasiadamente em um único teste, como a eosinofilia no escarro ou no sangue, também pode fazer com que se menospreze um risco de crise desencadeada por infecção ou outras exposições, comorbidades ou suscetibilidade genética.

Fatores psicossociais requerem consideração na avaliação do risco de crise asmática. Por exemplo, os indivíduos que confiam muito na própria capacidade de manejar a sua doença podem ter maior probabilidade de não concordarem com o tratamento e demorarem a procurar ajuda quando houver deterioração do quadro. Já se observou que tais estratégias repressivas (ou de "negação")<sup>85</sup> são mais comuns nos pacientes com crises asmáticas quase fatais,<sup>86,87</sup> estão associadas a uma carga de sintomas maior<sup>88</sup> e a uma função pulmonar pior.<sup>89</sup> As percepções individuais quanto ao risco da doença e ao tratamento também depende das circunstâncias, experiências e compreensão de cada paciente. Essas percepções individuais podem ser modificadas por meio da educação e de decisões compartilhadas, que serão discutidas em seção subsequente.

## Risco e tratamento

### Os tratamentos da asma não afetam igualmente o risco e o controle

Para muitas pessoas com asma, a prescrição do tratamento em etapas para redução dos sintomas diários será adequada em termos de redução do risco de crises. Entretanto, esse não é o caso da significativa proporção de indivíduos com sintomas diários discordantes do risco futuro: como já se observou, essa estratégia pode resultar no tratamento excessivo de pacientes com sintomas frequentes e baixo risco de crises asmáticas, e numa intervenção inadequada dos pacientes com menos sintomas, mas com risco mais alto. A heterogeneidade da asma clínica seria um problema menor se as intervenções disponíveis tivessem efeito igual nos sintomas diários e no risco de deterioração

aguda. Nessas circunstâncias, a atual abordagem direta em etapas seria válida para quase todos os pacientes.<sup>90</sup>

Os tratamentos disponíveis para a asma, contudo, são desiguais quanto ao seu benefício. As xantinas, por exemplo, melhoram os sintomas diários mas não afetam o risco de uma crise asmática.<sup>91</sup> Quando se comparam os esteroides inalatórios em alta dose ao tratamento combinado com esteroides em doses mais baixas e  $\beta_2$ -agonistas de longa ação, os primeiros levam a uma redução maior das crises asmáticas, enquanto o último produz maior efeito nos escores de sintomas.<sup>92</sup> Essa discrepância de efeito também é evidente com os novos tratamentos de custo mais elevado, como as unidades de fluxo aéreo laminar para asma atópica grave,<sup>93</sup> a termoplastia brônquica para hiper-responsividade persistente das vias aéreas<sup>94</sup> e o tratamento com anticorpos monoclonais para a inflamação eosinofílica persistente.<sup>95</sup> Essa última modalidade terapêutica é um exemplo importante da necessidade de se levar em conta o risco e o controle da doença separadamente: o mepolizumabe (anti-IL-5) não se mostrou efetivo em estudos iniciais,<sup>96</sup> que incluíram pessoas com asma selecionadas de acordo com critérios de sintomas (comumente aplicados) e a hiper-reatividade brônquica. Subsequentemente, demonstrou-se que esse fármaco reduz à metade o risco de uma crise asmática nos indivíduos de alto risco, indicado pela inflamação eosinofílica, pela obstrução fixa do fluxo aéreo e por múltiplas crises prévias de asma.<sup>95,97,98</sup> É impressionante que os efeitos benéficos do tratamento pareçam ser mais baixos nos pacientes com maior resposta aguda ao broncodilatador.

Admite-se amplamente que as intervenções especializadas de alto custo, como aquelas mencionadas acima, requerem uma avaliação mais completa da asma do paciente, em um centro de referência terciário. Essa prática pode conter a tendência de se testar o mais novo tratamento para um indivíduo com asma de difícil controle e oferecer uma oportunidade melhor para que essas intervenções se mostrem bem-sucedidas e financeiramente sustentáveis. Entretanto, não se deve desprezar a necessidade de uma avaliação adequada antes da introdução de tratamentos mais corriqueiros: corticosteroides inalatórios,<sup>99</sup>  $\beta_2$ -agonistas de longa ação,<sup>100</sup> xantinas<sup>91</sup> e possivelmente anticolinérgicos de longa ação<sup>101</sup> podem expor ao risco de significativos eventos adversos. Alguns desses tratamentos comuns também têm alto custo. Por exemplo, respondem por despesas em saúde maiores que as das internações, mesmo na asma grave.<sup>102</sup> Os custos da medicação também aumentam pela lentidão dos clínicos em reduzir ou retirar fármacos que proporcionam benefício adicional duvidoso.<sup>103</sup> Esses custos são cada vez mais importantes no NHS do Reino Unido, e constituem uma grande barreira no atendimento dos países em desenvolvimento. O grande número de broncodilatadores de longa ação e os produtos combinados no horizonte próximo provavelmente complicarão ainda mais esse quadro.<sup>104-107</sup>

### A abordagem em etapas concentra-se no tratamento medicamentoso

O foco nas "etapas" de tratamento das diretrizes leva o usuário a uma escalada do tratamento medicamentoso para os sintomas da asma. A abordagem estreita resultante pode desviar a atenção de outras partes informativas e dos grandes benefícios que podem ser obtidos com intervenções como educação, perda de peso e exercícios físicos, e programas de cessação do tabagismo. Particularmente, o manejo em etapas não acomoda prontamente intervenções que exijam expertise multidisciplinar em vez de uma prescrição. Reconhecemos que aspectos do manejo da asma como revisões da concordância com o tratamento em colaboração com farmacêuticos ou enfermeiros especializados, o tratamento da respiração disfuncional com fisioterapeutas, as sugestões de um psicólogo clínico e a avaliação de eventual disfunção das cordas vocais por um fonoaudiólogo

**Tabela 2. Intervenções para a asma e indicação do provável efeito no controle diário e no risco de uma crise asmática grave**

Intervenção	Controle diário	Redução do risco
Beta-agonistas de longa ação (isoladamente)	++	-
Anticolinérgicos	++	+
Corticosteroides	+	++
Montelucaste	+	+
Teofilina	+	0
Perda de peso	++	+
Revisão da concordância	+	++
Programa de cessação do tabagismo	++	++
Revisão fisioterápica	++	0
Termoplastia brônquica	++	+
Mepolizumabe	0	++

++ = grande efeito benéfico, + = algum efeito benéfico, 0 = sem efeito, - = piora.

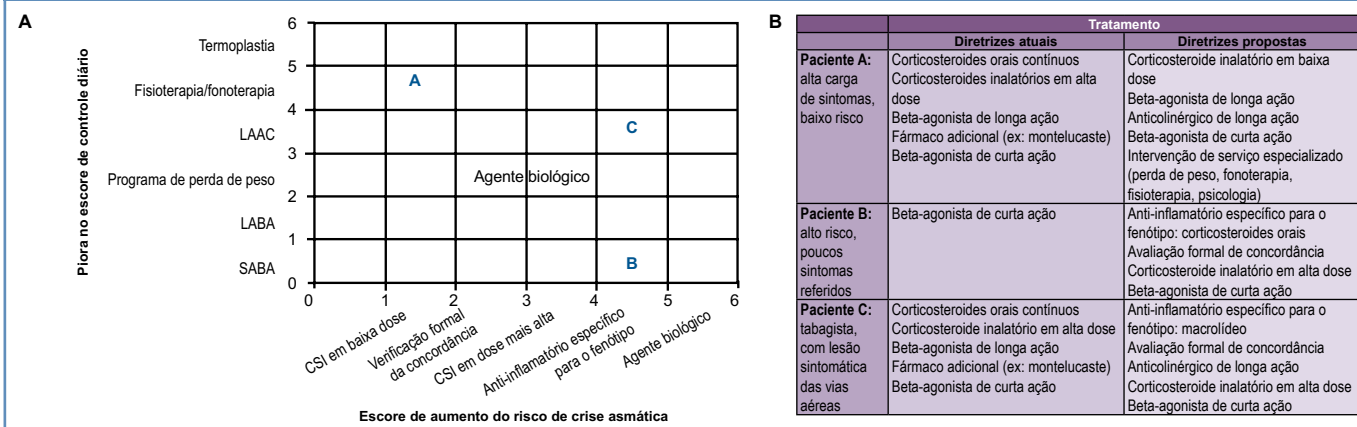
estão contidos nas orientações, mas sustentamos que não são suficientemente enfatizados ou contextualizados. O efeito das intervenções terapêuticas no controle da asma e no risco de crises é sumarizado na Tabela 2. O engajamento das várias perspectivas dos envolvidos em uma equipe multidisciplinar também oferece a oportunidade de melhor avaliar as atitudes e percepções do paciente.<sup>108</sup> Essas informações permitem que os profissionais de saúde questionem as pressuposições do modelo em etapas, como a consistência e a acurácia da história do paciente, uma clara compreensão do paciente quanto ao tratamento proposto, o uso efetivo do tratamento como proposto e que todos os pacientes desejem obter o melhor nível de saúde possível. Recomendariamos que tratamentos de alto custo ou com possíveis efeitos adversos graves sejam introduzidos somente após a revisão de uma equipe multidisciplinar.

## Avaliação do risco e do controle

Discutimos a importância do risco como consideração adicional ao controle diário e os efeitos desiguais das intervenções disponíveis nessas dimensões. Seria útil, portanto, dispor de uma maneira simples de avaliação do risco em um indivíduo com asma. Estudos-piloto sugerem que a criação de tal escore simples de avaliação de risco seria viável.<sup>109</sup> As dezenas de milhares de questionários preenchidos do “Triplo A da Asma” (*Avoiding Asthma Attacks – Evitando Crises Asmáticas*) no Reino Unido sugerem que tais escores podem engajar os usuários com sucesso,<sup>110</sup> e as informações devolutivas obtidas com esse teste sugerem que o mesmo poderia produzir alterações comportamentais favoráveis. Pesquisas nessa área estão em andamento,<sup>111</sup> e é provável que escores de avaliação de risco (com ou sem medidas de biomarcadores) estejam disponíveis em um futuro próximo. Uma avaliação explícita de risco pode ser a peça que falta para facilitar um tratamento mais efetivo, o que também poderia gerar economia nos custos do tratamento, se houver uma redução de tratamentos inadequados.

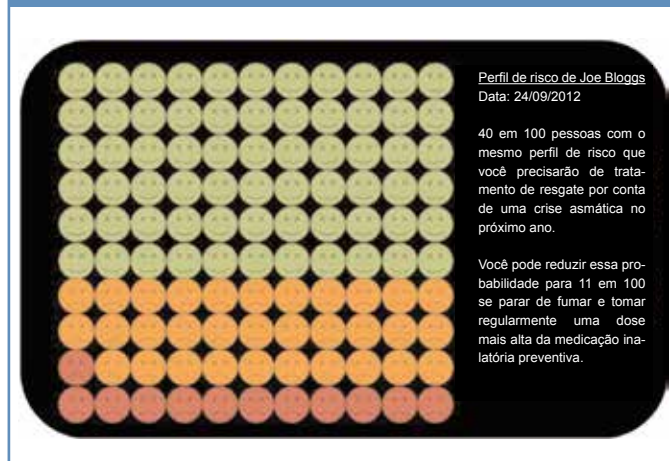
Acreditamos que futuras diretrizes para a asma devem considerar a inclusão de avaliações explícitas do risco e do controle, em vez de simplesmente discutir fatores relacionados ao risco de crises. Essas avaliações poderiam gerar informações para intervenções adequadas. Um exemplo de sistema “de coordenadas” é mostrado na Figura 3. Com tal esquema, o risco e o controle são avaliados de maneira independente. As intervenções voltadas às dimensões de risco e controle podem ser intensificadas ou reduzidas ao longo dos eixos relevantes. Na Figura 3, o paciente A apresenta doença mal controlada, mas poucos fatores de risco. O uso dessa nova abordagem aumenta a probabilidade de se obter o controle e não expõe o paciente a esteroides parenterais desnecessários, como seria o caso de acordo com as diretrizes vigentes. No paciente B, aborda-se o risco de uma crise grave, que de outra maneira poderia ser negligenciada. O paciente C tem o tratamento personalizado aos seus fatores de risco específico. Reconhecemos que todos os pacientes devem ter sua técnica de inalação verificada, com todos os dispositivos que utilizam,<sup>112</sup> e sugerimos que a responsabilidade por essa avaliação deveria ser explicitada nas diretrizes locais.

**Figura 3. (A) Exemplo de sistema de coordenadas proposto para informar o manejo da asma. O controle diário inadequado de maneira persistente resulta na escalada do tratamento ao longo do eixo “y”, e o risco persistente de crise asmática grave leva a uma escalada do tratamento ao longo do eixo “x”. LAAC = anticolinérgico de longa ação, LABA =  $\beta_2$ -agonista de longa ação, SABA =  $\beta_2$ -agonista de curta ação, CSI = corticosteroide inalatório. O anti-inflamatório específico para o fenótipo da doença refere-se ao tratamento oral (por exemplo, prednisolona ou macrolídeos). As letras no gráfico referem-se aos pacientes exemplificados e discutidos no texto e na tabela (B). (B) Tratamentos recebidos pelos pacientes hipotéticos A, B e C de acordo com as estruturas das diretrizes existentes e propostas. As letras de identificação dos pacientes referem-se ao quadro (A). A orientação para cessação do tabagismo não foi explicitamente incluída, mas evidentemente representa um aspecto essencial no manejo da doença.**





**Figura 4. Exemplo de comunicação após avaliação de risco na asma. Esta abordagem pode melhorar a compreensão sobre a base racional para o tratamento da asma, facilitar as decisões compartilhadas e melhorar a concordância**



### Decisões compartilhadas a respeito do risco

A abordagem proposta tem uma vantagem adicional: ao separar artificialmente os domínios de controle e risco, pode tornar-se mais simples discutir mudanças no tratamento com os pacientes. As pessoas com asma podem decidir se um ganho no controle diário justifica a possível carga de medicações adicionais, se não houver redução esperada no risco. De maneira similar, ao se abordar explicitamente o risco, os pacientes com asma podem tomar decisões informadas quanto a opções de estilo de vida e escalada do tratamento. O seu risco atual e o efeito de uma intervenção podem ser evidenciados para auxiliar no processo de decisões compartilhadas (veja exemplo na Figura 4),<sup>113,114</sup> como ocorre em outras áreas da medicina.<sup>115</sup> Fornecer informações como essas pode influenciar positivamente as escolhas do paciente relacionadas à saúde<sup>116</sup> e melhorar seus conhecimentos sobre ela. Uma discussão colaborativa sobre o manejo do risco e dos sintomas para ajudar nas decisões esclarecidas é coerente com entrevistas motivacionais, abordagem que já demonstrou melhora na concordância em pacientes com asma.<sup>117,118</sup> Uma consideração explícita do risco também pode melhorar o engajamento de alguns grupos no tratamento “preventivo” (por exemplo, a compreensão dos adolescentes sobre o risco de não estarem bem-dispostos para a realização de provas ou compromissos esportivos).

### Conclusões

As crises asmáticas constituem uma questão relevante para as pessoas com asma, aos profissionais de saúde e aos responsáveis pelos orçamentos em saúde. A identificação dos indivíduos com risco de uma crise asmática, portanto, é importante. O foco das atuais diretrizes terapêuticas, numa abordagem universal em etapas determinada pelo controle diário da asma, tem eficácia limitada, pode expor os pacientes a riscos desnecessários e levar a uma subvalorização das intervenções não farmacológicas. Neste artigo, argumentamos que uma separação mais explícita entre o controle e o risco da asma é coerente com processos fisiopatológicos e levaria a decisões clínicas e tratamentos mais adequados em relação a esses dois importantes domínios relacionados. Reconhecemos que a nossa compreensão dos fatores que contribuem para o risco de uma crise asmática está longe

de ser completa, e que a nossa sugestão de revisão nas orientações de manejo é uma proposta preliminar. Contudo, estratégias similares já se mostraram bem-sucedidas em outras condições na prática clínica geral, como o manejo do risco de um futuro infarto do miocárdio, e não simplesmente dos sintomas atuais de angina. Quando tal abordagem for refinada, poderá começar a reduzir a morbidade por asma e por tratamentos inadequados, aumentar o engajamento e a concordância do paciente em relação ao seu tratamento e levar a consideráveis reduções nas despesas em saúde.

**Editor executivo:** Björn Stållberg

**Agradecimentos:** Os autores expressam sua gratidão pelos comentários instrutivos do Professor D. Price nas discussões que levaram à redação deste artigo.

**Conflitos de interesses:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesses em relação a este artigo. MT é editor associado da *PCRJ*, mas não participou da revisão editorial do artigo nem da decisão de publicá-lo.

**Contribuição dos autores:** DP, MT, SW e JDB contribuíram para a concepção do artigo. O artigo foi esboçado por JDB, KW e JF. Todos os autores contribuíram para a avaliação crítica e revisão do artigo.

**Financiamento:** Este artigo foi redigido sem a colaboração de fontes de financiamento específicas.

### Referências

1. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**(2):355-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>
2. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;**376**(9743):803-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61087-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61087-2)
3. Wang F, He XY, Baines KJ, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J* 2011;**38**(3):567-74. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00170110>
4. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;**16**(3):432-6. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x>
5. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;**312**(7040):1195-9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.312.7040.1195>
6. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;**103**(3):98-106. <http://dx.doi.org/10.1258/jrsm.2009.090348>
7. Tsai CL, Lee WY, Hanania NA, Camargo CA, Jr. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**(5):1252-8 e1.
8. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(3):600-08, 8 e1-8 e6.
9. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**(3):218-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
10. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**(5):926-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
11. Fitzgerald JM. Targeting lung attacks. *Thorax* 2011;**66**(5):365-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.156760>
12. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;**62**(1):85-90. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.066407>
13. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. National surveillance for asthma: United States, 1980-2004. *MMWR CDC Surveill Summ* 2007;**56**(SS08):18-54.
14. The NHS Information Centre. Inpatient statistics, 2010-11. 2012. Available from: <http://www.hesonline.nhs.uk/Ease/servlet/ContentServer?siteID=1937&categoryID=202>.

15. Price D, Haughney J, Sims E, et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J Asthma Allergy* 2011;**4**:37-47.
16. Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2003;**58**(10):835-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.10.835>
17. Turner S, Thomas M, von Ziegenweid J, Price D. Prescribing trends in asthma: a longitudinal observational study. *Arch Dis Child* 2009;**94**(1):16-22. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.140681>
18. Mori H, Tanaka H, Ohno Y, et al. Effect of intermittent systemic corticosteroid on bone metabolism in bronchial asthma patients. *J Asthma* 2009;**46**(2):142-6. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802492095>
19. Cumming RG, Mitchell P. Inhaled corticosteroids and cataract: prevalence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;**20**(1):77-84. <http://dx.doi.org/10.2165/0002018-199920010-00007>
20. Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J* 2011;**20**(3):250-6. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00058>
21. Asthma UK. Fighting for Breath. London: Asthma UK, 2010.
22. Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, et al. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**(11):1224-30. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1669OC>
23. Weiser EB. The prevalence of anxiety disorders among adults with asthma: a meta-analytic review. *J Clin Psychol Med Settings* 2007;**14**(4):297-307. <http://dx.doi.org/10.1007/s10880-007-9087-2>
24. Greaves CJ, Eiser C, Seamark D, Halpin DM. Attack context: an important mediator of the relationship between psychological status and asthma outcomes. *Thorax* 2002;**57**(3):217-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.3.217>
25. 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**(15):1414-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022363>
26. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;**23**(1):14-20. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199701\)23:1<14::AID-PPUL23>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199701)23:1<14::AID-PPUL23>3.0.CO;2-P)
27. James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200402-230OC>
28. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;**339**(17):1194-200. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199810223391703>
29. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szefler SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**(5):1040-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.053>
30. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;**108**(5):1228-34. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.5.1228>
31. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;**325**(6):388-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199108083250603>
32. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;**30**(3):452-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00165106>
33. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2008;**32**(2):344-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00135907>
34. Rossi E, Scano G. Association of sputum parameters with clinical and functional measurements in asthma. *Thorax* 2000;**55**:235-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.3.235>
35. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**(1):19-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200807-1126OC>
36. Gonen S, Umar I, Burke D, et al. Airway impedance entropy and exacerbations in severe asthma. *Eur Respir J* 2012;**40**(5):1156-63. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00228611>
37. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**(3):718-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.022>
38. Harrison B, Stephenson P, Mohan G, Nasser S. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001-2003. *Prim Care Respir J* 2005;**14**(6):303-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.08.004>
39. Weiss KB, Sullivan SD, Lyttle CS. Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**(3):493-9. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.109426>
40. Kamble S, Bharmal M. Incremental direct expenditure of treating asthma in the United States. *J Asthma* 2009;**46**(1):73-80. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802503107>
41. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;**9**:24. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-9-24>
42. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**(1):59-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
43. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;**14**(4):902-07. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
44. Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, Ward S, Macfarlane TV. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. *Prim Care Respir J* 2009;**18**(2):83-8. <http://dx.doi.org/10.3132/pcrj.2008.00045>
45. Sato R, Tomita K, Sano H, et al. The strategy for predicting future exacerbation of asthma using a combination of the Asthma Control Test and lung function test. *J Asthma* 2009;**46**(7):677-82. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900902972160>
46. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**(1):167-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.042>
47. Peters D, Chen C, Markson LE, Allen-Ramey FC, Vollmer WM. Using an asthma control questionnaire and administrative data to predict health-care utilization. *Chest* 2006;**129**(4):918-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.4.918>
48. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;**353**(9150):364-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06128-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06128-5)
49. Lundback B, Dahl R. Assessment of asthma control and its impact on optimal treatment strategy. *Allergy* 2007;**62**(6):611-19. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01399.x>
50. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. Relationship of asthma control to asthma exacerbations using surrogate markers within a managed care database. *Am J Manag Care* 2010;**16**(5):327-33. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.05-3084>
51. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;**132**(4):1151-61. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1875>
52. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;**126**(6):1875-82. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1875>
53. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010;**65**(9):787-94. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.137414>
54. Wenzel S. Characteristics, definition and phenotypes of severe asthma. In: Chung KF, Bel E, Wenzel S, eds. ERS Monograph: Difficult-to-Treat Severe Asthma. 51: European Respiratory Society, 2011.
55. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
56. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;**367**(13):1198-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208606>
57. Low K, Lau KK, Holmes P, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**(1):50-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201010-1604OC>
58. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, Bradley J, Leven C, Schechtman KB. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**(9):1095-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200208-877OC>
59. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J*

- 2010;**35**(3):515-21. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00101009>
60. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**(8):836-44. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200401-0330C>
  61. Blakey JD, Wardlaw AJ. What is severe asthma? *Clin Exp Allergy* 2012;**42**(5):617-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03962.x>
  62. Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;**66**(10):910-17. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.153643>
  63. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA cohort. *Clin Exp Allergy* 2007;**37**(4):552-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02683.x>
  64. Miller MK, Lee JH, Blanc PD, et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2006;**28**(6):1145-55. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00145105>
  65. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993;**328**(23):1665-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199306103282303>
  66. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, et al. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One* 2011;**6**(5):e18574. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018574>
  67. Eisner MD, Klein J, Hammond SK, Koren G, Lactao G, Iribarren C. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005;**60**(10):814-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.037283>
  68. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy* 2009;**64**(5):784-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01877.x>
  69. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**(6):1185-91 e2.
  70. Watson JP, Cowen P, Lewis RA. The relationship between asthma admission rates, routes of admission, and socioeconomic deprivation. *Eur Respir J* 1996;**9**(10):2087-93. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.96.09102087>
  71. Bacon SL, Bouchard A, Loucks EB, Lavoie KL. Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respir Res* 2009;**10**:125. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-10-125>
  72. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;**26**(5):812-18. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00037905>
  73. Bousquet J, Gaugris S, Koccevar VS, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**(6):723-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02251.x>
  74. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;**55**(5):501-04. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x>
  75. Haselkorn T, Fish JE, Chipps BE, Miller DP, Chen H, Weiss ST. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Respir Med* 2009;**103**(2):274-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.010>
  76. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR, et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(3):584-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.053>
  77. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;**372**(9643):1107-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61452-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61452-X)
  78. Postma D, Anzueto A, Calverley P, et al. A new perspective on optimal care for patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2011;**20**(2):205-09. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00041>
  79. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**(1):48-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>
  80. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**(6):662-71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>
  81. Pavord ID, Wardlaw AJ. The A to E of airway disease. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**(1):62-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03410.x>
  82. Goum S, Raj V, Wardlaw AJ, Pavord ID, Green R, Siddiqui S. Phenotyping airways disease: an A to E approach. *Clin Exp Allergy* 2011;**42**(12):1664-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04008.x>
  83. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**(4):315-23. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
  84. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**(9347):1715-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11679-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11679-5)
  85. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989;**56**(2):267-83. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.56.2.267>
  86. Yellowlees PM, Ruffin RE. Psychological defenses and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest* 1989;**95**(6):1298-303.
  87. Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G, et al. Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995;**50**(3):254-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.50.3.254>
  88. Nazarian D, Smyth JM, Sliwinski MJ. A naturalistic study of ambulatory asthma severity and reported avoidant coping styles. *Chronic Illn* 2006;**2**(1):51-8.
  89. Cooke L, Myers L, Derakshan N. Lung function, adherence and denial in asthma patients who exhibit a repressive coping style. *Psychol Health Med* 2003;**8**(1):35-44. <http://dx.doi.org/10.1080/1354850021000059241>
  90. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008;**63**(Suppl 4):iv1-121. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.097741>
  91. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1):CD002885.
  92. 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 Engl J Med* 1997;**337**(20):1405-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199711133372001>
  93. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;**67**(3):215-21. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200665>
  94. Castro M, Rubin AS, Lavolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**(2):116-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-0354OC>
  95. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;**380**(9842):651-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
  96. Flood-Pag P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**(11):1062-71. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-085OC>
  97. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**(10):973-84. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>
  98. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;**360**(10):985-93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805435>
  99. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest* 2006;**130**(4):1082-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1082>
  100. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;**362**(13):1169-71. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1002074>
  101. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium: the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;**363**(12):1097-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1008502>
  102. O'Neill S, Sweeney J, Neill CO, et al. The cost of refractory asthma in the UK: a preliminary analysis. *Thorax* 2012;**67**(Suppl 2):A32. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202678.070>
  103. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping



- down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;**326**(7399):1115. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7399.1115>
104. Bodzenta-Lukaszyk A, Dymek A, McAulay K, Mansikka H. Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulm Med* 2011;**11**:28. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-11-28>
105. Sugihara N, Kanada S, Haida M, *et al.* 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol. *Respir Med* 2010;**104**(11):1629-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.06.011>
106. Feldman G, Walker RR, Brooks J, Mehta R, Crater G. 28-Day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;**25**(6):465-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2012.08.007>
107. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, *et al.* The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012;**142**(1):119-27. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2231>
108. Walsh S, Hagan T, Gamsu D. Rescuer and rescued: applying a cognitive analytic perspective to explore the 'mis-management' of asthma. *Br J Med Psychol* 2000;**73**(Pt 2):151-68. <http://dx.doi.org/10.1348/000711200160390>
109. Blakey JD, Obediat M, Pogson Z, Sayers I, Hall IP. A simple asthma severity score predicts exacerbations. American Thoracic Society; Denver, Colorado, 2011. p. A2248.
110. Asthma UK. The Triple A test 2012. Available from: <http://www.asthma.org.uk/get-involved/our-campaigns/the-triple-a-avoid-asthma-attacks-campaign/>.
111. Blakey J, Woulough K, Walker S, *et al.* The asthma UK risk assessment project (AURA) phase two: systematic review of risk factors for asthma exacerbation. York: NIHR, 2012. Available from: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42012002338](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002338)
112. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;**19**(2):246-51. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00218402>
113. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. *Science* 2011;**333**(6048):1393-400. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1191181>
114. Horne R, Price D, Cleland J, *et al.* Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med* 2007;**7**:8. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-7-8>
115. Krones T, Keller H, Sadowski E. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008;**6**(3):218-27. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.854>
116. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;**336**:598. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39503.582396.25>
117. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;**105**(9):1308-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.019>
118. Schmaling KB, Blume A, Afari N. A randomized controlled pilot study of motivational interviewing to change attitudes about adherence to medications for asthma. *J Clin Psychol Med Settings* 2001;**8**(3):167-72. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011365519345>

Disponível on-line no website <http://www.thepcrj.org>