

Manejo da asma infantil: uma revisão narrativa

Management of childhood asthma: a narrative review

Manejo del asma infantil: una revisión narrativa

Ana Karen de Sousa Alves¹, Victória Suellen Maciel Abreu¹, Alessandra Lima de Carvalho Gurgel Veras¹, Sarah de Sousa Carvalho¹, Hillary Bastos Vasconcelos Rodrigues¹, Bruna Barroso de Freitas¹, Anne Santiago do Nascimento¹, Raquel Alves de Oliveira¹, Rayanne Branco dos Santos Lima¹, Lorena Pinheiro Barbosa¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar dados relevantes sobre a asma na infância a fim de possibilitar o conhecimento sobre a doença, visto sua prevalência e importância no Brasil e no mundo. **Revisão bibliográfica:** A asma é uma doença crônica caracterizada pela inflamação duradoura das vias aéreas. Em se tratando dos fatores de risco, tem-se que por ser uma doença multifatorial, uma série de variáveis influenciam o desfecho do seu acometimento, como os fatores ambientais, pessoais e genéticos. No que concerne a fisiopatologia, é uma condição imunomediada por reações de hipersensibilidade envolvendo a Imunoglobulina E (IgE), a qual desencadeará uma cascata de reações inflamatórias que levam a degranulação de mastócitos e, conseqüentemente, a uma resposta patológica exacerbada afetando o fluxo aéreo de forma reversível, podendo ter amplo componente genético. Ademais, a farmacoterapia é dividida em dois grupos, o de medicamentos destinados à manutenção do fluxo aéreo regular e os de manejo sintomático. **Considerações finais:** A presente revisão narrativa apresentou o cenário atual dos estudos referentes à asma na infância, empenhando-se para contribuir com o conhecimento científico sobre os aspectos estudados nesse público até o momento.

Palavras-chave: Asma, Criança, Revisão, Enfermagem.

ABSTRACT

Objective: To report relevant data on childhood asthma in order to enable knowledge about the disease, given its prevalence and importance in Brazil and worldwide. **Bibliographic review:** Asthma is a chronic disease characterized by lasting inflammation of the airways. In the case of risk factors, because it is a multifactorial disease, a number of variables influence the outcome of its involvement, such as environmental, personal and genetic factors. Regarding the pathophysiology, it is an immune-mediated condition by hypersensitivity reactions involving Immunoglobulin E (IgE), which will trigger a cascade of inflammatory reactions that lead to mast cell proliferation and, consequently, an exacerbated pathological response affecting the airflow reversibly, and may have a broad genetic component. In addition, pharmacotherapy is divided into two groups, that of drugs for the maintenance of regular airflow and those for symptomatic management. **Final considerations:** This narrative review presented the current scenario of studies on childhood asthma, striving to contribute to the scientific knowledge on the aspects studied in this population to date.

Keywords: Asthma, Child, Review, Nursing.

RESUMEN

Objetivo: Reportar datos relevantes sobre el asma infantil para permitir el conocimiento de la enfermedad, dada su prevalencia e importancia en Brasil y el mundo. **Revisión bibliográfica:** El asma es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación duradera de las vías respiratorias. En el caso de los factores de riesgo, al tratarse de una enfermedad multifactorial, una serie de variables influyen en el resultado de su afectación, como son los factores ambientales, personales y genéticos. En cuanto a la fisiopatología, es una condición inmune mediada por reacciones de hipersensibilidad que implican Inmunoglobulina E (IgE), lo que desencadenará una cascada de reacciones inflamatorias que conducen a la proliferación de mastocitos y, en

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza – CE.

consecuencia, una respuesta patológica exacerbada que afecta el flujo de aire reversiblemente, y puede tener un amplio componente genético. Además, la farmacoterapia se divide en dos grupos, el de los medicamentos para el mantenimiento del flujo de aire regular y los de tratamiento sintomático. **Consideraciones finales:** Esta revisión narrativa presentó el escenario actual de los estudios sobre el asma infantil, procurando contribuir al conocimiento científico sobre los aspectos estudiados en esta población hasta la fecha.

Palabras clave: Asma, Niño, Revisión, Enfermería.

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias são um grande problema de saúde pública. Estudos demográficos realizados em 2019 trazem as doenças respiratórias como a terceira causa principal de morte em Portugal, precedidas pelas doenças cardiovasculares e cânceres. Ademais, foram responsáveis por 10,9% das mortes registradas no referido ano, sendo 4,2% por pneumonia e 2,5% ocasionadas por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (INE, 2019).

Ainda, a asma encontra-se entre as doenças respiratórias, sendo considerada a de maior prevalência no mundo e a mais comum entre as crianças. Segundo achados de um estudo realizado com crianças em idade pré-escolar em Portugal, 3 em cada 4 participantes apresentaram pelo menos um episódio de sibilância e 4,5% tiveram um diagnóstico positivo para a doença (PINTO PL, et al., 2021).

No Brasil, uma das principais causas de internações de crianças menores de 5 anos são as doenças respiratórias. Entretanto, evidencia-se que avanços na Atenção Primária à Saúde e no Programa Nacional de Imunização reduziram as internações desta faixa etária em todo o Brasil (FREITAS BCF, et al., 2022). Ademais, pesquisa que analisou as internações por agravos respiratórios em Sergipe, dos anos de 2010 a 2020, identificou a asma como a segunda maior causa de internação por problema respiratório (FRANCO MR, et al., 2022).

Nesse cenário, estudos confirmam que entre os coeficientes de risco para morbidade e mortalidade de crianças asmáticas está o déficit no nível de escolaridade dos pais, podendo impactar diretamente na assistência em saúde, uma vez que os pais exercem um papel imprescindível no controle e manejo da doença, visto que são responsáveis pela condução do tratamento, tornando-se um elo entre a equipe profissional e o paciente (FLORES PCB, et al., 2020).

Além disso, estudo mostra que quanto mais alto for o nível de autoeficácia da criança com asma, melhor sua qualidade de vida e de seus cuidadores, pois a maior segurança de capacidade de manejo da asma colabora para o bem-estar de ambos (GONZÁLEZ-CONDE VM, et al., 2019).

Nesse contexto, a asma configura um grave problema de saúde a nível mundial, tornando-se cada vez mais prevalente em vários países, apesar de ter sido observado um declínio no seu quadro de hospitalizações e mortes. Ainda assim, constitui um panorama preocupante aos sistemas de saúde, afetando especialmente o público infantil (GINA, 2022). Além disso, constatou-se que 96% das mortes ocasionadas por asma ocorreram em países de baixa e média renda (MEGHJI J, et al., 2021), sendo imprescindível a tomada de medidas nesse cenário.

Estudo epidemiológico brasileiro realizado com dados da plataforma Datasus, entre os anos de 2016 a 2020, destacou que a asma esteve relacionada a um grande número de internações hospitalares, principalmente de crianças e adolescentes. Dessa forma, ainda são necessárias melhorias na gestão dos casos de asma para reduzir essa repercussão (MARQUES CPC, et al., 2022).

Ainda, há evidências que casos de asma grave e descontrolados possam interferir de forma negativa no crescimento da criança (ZHANG L, et al., 2019). Analisado todo o contexto, o presente artigo teve como objetivo relatar dados relevantes sobre a asma infantil a fim de possibilitar o conhecimento sobre a doença, visto sua prevalência e importância no Brasil e no mundo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Conceito

A asma é uma doença crônica caracterizada pela inflamação duradoura das vias aéreas. Assim, sintomas como tosse, sibilos, falta de ar e aperto no peito podem manifestar-se de forma súbita e, em contrapartida, desaparecer por semanas ou meses. Essa labilidade da presença dos sintomas causa impacto reconhecível na qualidade de vida do paciente e da sua família (GINA, 2022). A sua prevalência é variável de acordo com cada país. Essa variação nas tendências pode estar relacionada às diferenças de exposição aos fatores de risco nas áreas de residência. Faz-se necessário investigar esses fatores de risco para compreender bem a patogênese dessa síndrome (STERN J, et al., 2020).

A asma infantil é conhecida por sua alta prevalência geral com predominância masculina antes da puberdade, remissão comum e mortalidade rara. Já em adultos, há predomínio no sexo feminino, com remissão e mortalidade incomum. Quanto à gravidade, na infância está associada à duração dos sintomas, uso de medicamentos, função pulmonar, baixo nível socioeconômico, minorias raciais/étnicas e fenótipo neutrofílico, ao passo que em adultos há relação direta com o aumento de IgE, eosinofilia, obesidade, tabagismo e baixo nível socioeconômico (TRIVEDI M e DENTON E, 2019).

Ademais, pesquisas apontam que a adoção da endotipagem da asma em crianças permitirá uma definição precisa de asma pediátrica para um paciente individual, bem como para populações, o que informará diretamente o manejo da doença. À medida que as futuras abordagens definem melhor a contribuição da genética e da epigenética para a asma infantil, prevê-se que a endotipagem da asma incluirá detalhes genéticos, moleculares e de biomarcadores que orientam diretamente a terapia direcionada. Ao aplicar esses detalhes na definição de asma em crianças, o campo pode informar mais diretamente o desenvolvimento de novas terapias e o redirecionamento de medicamentos disponíveis (CONRAD LA, et al., 2021).

Fatores de risco

Em se tratando dos fatores de risco da asma, tem-se que por ser uma doença multifatorial, uma série de variáveis influenciam o desfecho do seu acometimento, como os fatores ambientais, pessoais e genéticos. Dentre os fatores ambientais, é válido ressaltar que os alérgenos ambientais como ácaros, fungos, poluição e pelos provenientes de animais desencadeiam a inflamação das vias aéreas, podendo ocasionar o desfecho da asma (BOULET LP, et al., 2019). Além disso, fatores pessoais como a presença de infecções, estresse ocupacional e a obesidade também podem ocasionar tal desfecho (PEREIRA A, et al., 2021).

Já com relação aos fatores genéticos, existem diversos genes que ocasionam maior suscetibilidade à asma e alguns estudos identificaram a prevalência da doença com o histórico familiar de asma, evidenciando, então, essa correlação genética (MACEDO SEC, et al., 2007; BARBOSA FI, et al., 2021).

Estudo de coorte realizado na Califórnia trouxe que as Infecções do Trato Urinário (ITU) maternas durante a gravidez, uso materno de antibióticos, parto cesárea, uso de antibióticos infantis durante os 12 primeiros meses de vida e ter irmãos mais velhos em casa estão associados a um risco aumentado de asma infantil de maneira cumulativa (WU, et al., 2016).

Já um estudo transversal realizado na cidade de Cuenca evidenciou que as mães que tinham histórico de rinite eram duas vezes mais propensas a ter sintomas de asma, além do sexo masculino, histórico familiar de doença alérgica e infecções virais respiratórias também apresentarem maior risco de acometimento (OCHOA-AVILÉS C, et al., 2020). Além disso, é válido destacar que gestantes que fumaram durante a gestação possuem uma tendência maior ao parto de recém-nascidos com baixo peso, além de problemas no trato respiratório desses recém-nascidos. Essa correlação entre baixo peso e o risco de asma infantil também é descrita em diversos estudos (FLEMING L, 2018; AMIN I, et al., 2022; LAVIN T; FRANKLIN P; PREEN DB, 2017).

Com relação à associação entre aleitamento materno e asma, há divergência na literatura sobre o assunto. Um estudo realizado no Paquistão não evidenciou associação do aleitamento materno no desenvolvimento da asma infantil (AMIN I et al., 2022). Em contrapartida, existem estudos que demonstram que o aleitamento

materno não exclusivo nos primeiros 6 meses apresenta relação com o acometimento de asma, além do leite materno ter efeito positivo na saúde infantil, demonstrando um caráter protetor do leite materno contra as doenças do trato respiratório (FLEMING L, 2018; WRIGHT AL, et al., 2001).

Outros fatores como a maior associação do parto cesáreo com o desfecho de asma em crianças em comparação com o parto vaginal são elencados em estudos, mas o mecanismo dessa associação precisa ser mais elucidado (LAVIN T, et al., 2017).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da asma é uma condição imunomediada por reações de hipersensibilidade envolvendo a imunoglobulina E (IgE), a qual desencadeará uma cascata de reações inflamatórias que levam a degranulação de mastócitos e, conseqüentemente, a uma resposta patológica exacerbada afetando o fluxo aéreo de forma reversível, podendo ter amplo componente genético (PELAIA C, et al., 2020).

Desse modo, a maioria dos pacientes asmáticos podem ser considerados atópicos por apresentarem um padrão alérgico de inflamação das vias aéreas, a qual é comandada pelos linfócitos T auxiliares CD4 + (Th2), que secretam interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, considerado como asma alérgica. Já os pacientes que não apresentam este tipo de inflamação são classificados como asma não alérgica (LOUREIRO CC, et al., 2018).

Ao serem liberadas, essas interleucinas ligam-se aos seus receptores, fazendo com que haja uma liberação de histamina, prostaglandinas e leucotrienos os quais irão estimular a produção de IgE, mastócitos, basófilos e eosinófilos. Tal resposta inflamatória, cursando de forma crônica, irá causar uma lesão irreversível, provocando um estreitamento da via aérea e acometendo o sistema mucociliar (BARNES PJ, 2017).

Além disso, essa reação também pode ter ligação com o número aumentado de miofibroblastos na subestrutura do epitélio, próximo à camada de músculo liso e lâmina reticular. O aglomerado de células epiteliais e mesenquimais costuma causar persistência do infiltrado inflamatório e induzir alterações histológicas, causando o aumento da espessura da membrana basal, maior deposição de colágeno e hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa. Assim, esses colágenos subepiteliais agem no espessamento e aumento da densidade da membrana basal (KUDO M, et al., 2013).

Portanto, em um exame histopatológico da mucosa brônquica, mesmo em indivíduos com asma leve ou início recente, são encontradas características do processo inflamatório recorrente do tecido, como infiltração da mucosa e submucosa por células inflamatórias (especialmente eosinófilos e linfócitos T), descamação irregular do epitélio, espessamento da musculatura lisa da via aérea, fibrose sub epitelial, hiperplasia de glândulas mucosas e de células caliciformes (SCHOETTLER N e STREK ME, 2019).

Manifestações clínicas

A prevalência global, mortalidade e morbidade relacionadas à asma infantil aumentaram significativamente nos últimos 40 anos (SEREBRISKY D e WIZNIA A, 2019). À vista disso, é relevante conhecer as manifestações clínicas da asma nessa população. Dentre elas, destacam-se os sintomas respiratórios como sibilos, dispneia, tosse e/ou aperto no peito e limitação variável de fluxo expiratório, que são manifestações típicas da doença, cujo agravamento costuma ocorrer no período da noite e no começo da manhã, variando de intensidade ao longo dos anos e sendo desencadeados pelos fatores de risco citados anteriormente (GINA, 2022).

Os sintomas da asma na primeira infância (zero a seis anos) são variados e inespecíficos. Os mais comuns são tosse seca ou produtiva, sibilos, dispneia e esforço respiratório, entretanto são sintomas presentes em diversas outras patologias pediátricas. Nessa faixa etária, muitas vezes, os sintomas são desencadeados por vírus e não alérgenos. Já na infância tardia (sete a 11 anos), os sintomas se apresentam em episódios discretos de sibilância e os que são induzidos pelo exercício se manifestam de forma mais clara (dispneia e tosse ao esforço). Há uma prevalência de crises mais graves desencadeadas por gatilhos específicos, como clima frio e fumaça de cigarro (TRIVEDI M e DENTON E, 2019).

Entretanto, estudo de caso-controle realizado com 150 crianças e adolescentes no interior da Bahia, estado brasileiro, revela que o principal gatilho de crises asmáticas neste público é a exposição ou o contato com alérgenos, destacando-se a poeira/ácaros (74,5%) e os pelos de animais domésticos (56,6%) (MEIRA LP, et al., 2022).

Ademais, a asma pode ser classificada em intermitente e persistente leve, moderada e grave. Esta classificação tem como objetivo guiar a escolha da terapêutica necessária para controlar a asma do indivíduo e leva em consideração sete parâmetros. São eles: aparecimento dos sintomas, despertares noturnos, necessidade de uso de drogas beta-2 para alívio dos sintomas, limitação de realização de atividades, exacerbações, Volume Expiratório Forçado (VEF) no primeiro segundo ou Pico de Fluxo Expiratório (PFE) e variação de VEF e PFE. Ressalta-se que o paciente sempre é classificado pela manifestação de maior gravidade (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA ASMA, 2006).

Diagnóstico

Após a realização da anamnese e exame físico direcionados é necessário também avaliar o histórico familiar para identificar atopias e a susceptibilidade da asma. Com isso, uma vez reconhecida a sintomatologia clínica, o diagnóstico pode ser confirmado por exames que demonstram a limitação variável do fluxo aéreo (SCHOETTLER N e STREK ME, 2019).

Na asma ocorre a obstrução das vias aéreas caracterizada por diminuição do volume expiratório forçado durante o primeiro segundo, sendo a espirometria o método de escolha para avaliar essa alteração no fluxo aéreo além de classificar de acordo com o VEF (JONES TL, et al., 2018). Além disso, outros testes adicionais podem ser utilizados, como a hiperresponsividade das vias aéreas, que determina a sensibilidade da resposta das vias aéreas a estímulos externos que podem causar sintomas de asma (PANERARI J e GALENDE SB, 2015).

Ainda, o PFE ou peak flow pode ser utilizado, onde a variação do valor dependente do esforço e do volume pulmonar pode ser utilizada para documentar a obstrução do fluxo aéreo. O PFE pode ser mensurado utilizando-se um equipamento portátil que possui uma escala com valores situados entre 60 a 400L/min para a avaliação pediátrica (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA ASMA, 2006; MILLER MR, et al., 2005; BOULET LP, et al., 2019).

Entretanto, é válido ressaltar que o diagnóstico de asma infantil é um desafio, tendo em vista que esse diagnóstico em lactentes e pré-escolares é predominantemente clínico e os sintomas podem não estar necessariamente associados a um quadro de asma, uma vez que aproximadamente 50% das crianças apresentam quadros de sibilância nos primeiros anos de vida e várias crianças que sibilam antes dos dois anos de vida não irão necessariamente desenvolver a doença (FONTES MJF, et al., 2005). Ademais, métodos de fenotipagem computacional estão sendo desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico precoce de asma, evidenciando o papel da genética nesse desfecho clínico (DHARMAGE SC, et al., 2019).

Dessa forma, frente ao exposto, cabe ressaltar que embora o diagnóstico diferencial da asma seja amplo, principalmente em crianças menores de cinco anos de idade, determinar a variabilidade do fluxo aéreo e a funcionalidade pulmonar torna-se essencial. Com isso, diversos testes podem auxiliar no diagnóstico da asma, mesmo que o diagnóstico seja predominantemente clínico.

Tratamento

A farmacoterapia da asma é dividida em dois grupos, o de medicamentos destinados à manutenção do fluxo aéreo regular e os de manejo sintomático, de forma que o tratamento farmacológico recomendado da asma persistente tem sido o uso contínuo de medicamentos anti-inflamatórios; dentre os quais, corticoides inalatórios, comumente os mais utilizados. É necessário atentar-se para a importância da compreensão dos aspectos técnicos e de manejo relacionados ao uso de Dispositivos Inalatórios (DI), uma vez que se trata da principal via para a administração de fármacos nas doenças respiratórias (JANEŽIČ A, et al., 2019).

A primeira linha para o controle é o uso de corticosteróides de uso inalatório (CI), agentes beta-agonistas de ação prolongada (LABA) ou beta-agonistas de ultralonga duração (ultra-LABA), associados ou não, em

função da eficácia relativa e de evidências da redução de hospitalizações entre pacientes com DPOC e asma. Além disso, os beta-2-agonistas de curta ação (SABA) desempenham um importante papel na redução dos sintomas, conferindo ação broncodilatadora breve o suficiente para atenuar as crises, servindo de associação ao esquema anterior para aqueles pacientes que não tiveram as manifestações clínicas e funcionais eficientemente controladas com CI+LABA (PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

Em casos graves não responsivos aos tratamentos anteriores, há disponibilidade do brometo de tiotrópio, único antagonista muscarínico de longa duração (LAMA) de uso aprovado para o tratamento da doença. Assim, o tratamento de manutenção da asma é dividido em etapas nas quais o CI é indicado em doses progressivamente maiores e, os demais medicamentos são incorporados com base na não obtenção do controle (PUGGIONI F et.al, 2019).

Desse modo, o controle dos sintomas em pacientes asmáticos deve ser monitorado continuamente, com a finalidade de observar fatores de risco e frequência das exacerbações. Alterações no tratamento medicamentoso podem ser consideradas após a verificação de antecedentes clínicos pessoais, em casos de uma resposta inadequada ao tratamento inicial, durante infecções virais ou exposição sazonal a alérgenos ou ajuste diário da terapia de manutenção de acordo com os sintomas. Portanto, é essencial haver o monitoramento contínuo da adesão ao tratamento da asma, o automonitoramento domiciliar pela avaliação de exacerbações, juntamente com a prevenção de fatores desencadeantes. Por fim, vale salientar que qualquer ajuste de tratamento deve ser documentado e revisado regularmente por especialistas (TESSE R, et al., 2018).

Repercussões na vida da criança

Diante disto, sabe-se que a qualidade de vida da criança com asma e a dinâmica familiar é afetada por essa condição. Uma pesquisa de abordagem transversal realizada no Egito evidenciou que 76 (59,4%) dos casos foram classificados como asmáticos não bem controlados e 52 (40,6%) como crianças asmáticas bem controladas e o escore de qualidade de vida das crianças asmáticas que foi mais afetado foi o de limitação na realização de atividades em geral (ELNADY HG, et al., 2019).

Outro aspecto de grande prevalência em pacientes com asma é o sono de má qualidade e os distúrbios associados. A qualidade do sono prejudicada se correlaciona com pior controle da asma e qualidade de vida. O distúrbio do sono na asma pode estar relacionado à variação circadiana na inflamação das vias aéreas, mas também pode estar relacionado a distúrbios específicos do sono. A apneia obstrutiva do sono (AOS) parece ser significativamente mais comum em pacientes asmáticos do que em pacientes não asmáticos, e o tratamento da AOS com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) pode levar a uma melhor qualidade de vida específica da asma. O CPAP noturno também pode ser benéfico para pacientes asmáticos sem AOS, potencialmente devido ao alongamento da musculatura lisa das vias aéreas. A insônia também é altamente prevalente em pacientes com asma grave (KAVANAGH J, et al., 2018).

Destaca-se, ainda, que a asma grave e não controlada pode estar associada a uma má saúde bucal. Estudo transversal realizado na Bahia com 125 indivíduos, sendo 40 com asma grave, 35 com asma leve a moderada e 50 sem asma, corrobora esse achado e acrescenta que o número médio de dentes perdidos foi maior no grupo com asma grave. Isso salienta a necessidade de cuidados periodontais a essa população (BRASIL-OLIVEIRA R, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a presente revisão apresentou o cenário atual dos estudos referentes à asma infantil, empenhando-se para contribuir com o conhecimento científico sobre os aspectos estudados nesse público até o momento. Assim, os estudos supracitados trazem que a asma se encontra entre as doenças respiratórias de maior prevalência no mundo e a mais comum entre as crianças, sendo uma doença crônica caracterizada pela inflamação duradoura das vias aéreas com tratamento e diagnóstico realizados identificando a sintomatologia clínica. Outrossim, estudos apontam, ainda, o uso da genética como ferramenta para auxiliar no diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

1. AMIN I, et al. Study on risk factors of childhood asthma in Karachi, Pakistan. *IJSIT*, 2022; 11(1).
2. BARBOSA FI, et al. Diagnóstico e manifestações precoces na asma pediátrica: O que sabemos?. *Revista Extensão & Cidadania*, 2021; 9(16): 33-5.
3. BARNES PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clinical Science*, 2017; 131(1): 1541-1558.
4. BOULET LP, et al. The global initiative for asthma (GINA): 25 years later, *European Respiratory Journal*, 2019; 54(2):67-78.
5. BRASIL-OLIVEIRA R, et al. Oral health-related quality of life in individuals with severe asthma. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 2020; 47(1).
6. CONRAD LA, et al. Defining Pediatric Asthma: Phenotypes to Endotypes and Beyond. *Pediatric research*, 2021, 90(1).
7. DHARMAGE SC, et al. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Frontiers in Pediatrics*, 2019; 7: 246.
8. ELNADY HG, et al.. Relation of Asthma Control with Quality of Life among a Sample of Egyptian Asthmatic School Children. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2019; 7(17).
9. FLEMING L. Asthma exacerbation prediction: recent insights. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018; 18: 1-7.
10. FLORES PCB, et al. Atuação do enfermeiro na bronquite asmática infantil. *Brazilian Journal of Development*, 2020; 6(11).
11. FONTES MJF, et al. Asma em menores de cinco anos: dificuldades no diagnóstico e na prescrição da corticoterapia inalatória. *Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]*, 2005, 31(3).
12. FRANCO MR, et al. Análise de internações por agravos respiratórios no estado de Sergipe entre 2010 e 2020. *Research, Society and Development*, 2022; 11(7): e30611730180.
13. FREITAS BCF, et al. Principais causas de internação de crianças menores de cinco anos no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista de APS*, 2022: 25(1).
14. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2022. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>. Acessado em: 12 de ago. de 2022.
15. GONZÁLEZ-CONDE VM, et al. Impacto de la autoeficacia en la calidad de vida de niños con asma y sus cuidadores. *Archivos de Bronconeumología*, 2019; 55(4).
16. Instituto Nacional de Estatística (INE). 2021. Causas de morte 2019 (Dados Provisórios). Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=458514604&DESTAQUEsmodo=2. Acessado em: 12 de ago. de 2022.
17. IV DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA ASMA. *Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]*, 2006, 32(7).
18. JANEŽIČ A, et al. Inhalation technique and asthma outcomes with different corticosteroid-containing inhaler devices. *Journal Of Asthma*, 2019; 57(6).
19. JONES TL, et al. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clinical Medicine*, 2018; 18(2): 36-40.
20. KAVANAGH J, et al. Sleep and asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2018; 24(6).
21. KUDO M, et al. Pathology of asthma. *Frontiers in Microbiology*, 2013; 4.
22. LAVIN T, et al. Association between caesarean delivery and childhood asthma in India and Vietnam. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2017; 31(1):47-54.
23. LOUREIRO CC, et al. Omalizumab for Severe Asthma: Beyond Allergic Asthma. *Biomed Research International*, 2018:3254094.
24. MACEDO SEC, et al. Fatores de risco para a asma em adultos, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2007; 23(4).
25. MARQUES CPC, et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. *Research, Society and Development*, 2022, 11(8): e5211828825.
26. MEGHJI J, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet*, 2021; 397.
27. MEIRA LP, et al. A influência da asma na qualidade de vida das crianças e adolescentes de município no interior da Bahia. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 17.
28. MILLER MR, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 2005; 26(2).
29. Ochoa-Avilés C et al. Correção: Correction: Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city. *PLOS ONE*, 2020; 15(7): e0236843.
30. PANERARI J, GALENDE SB. Corticosteroides utilizados no tratamento da asma brônquica. *Revista Uningá Review*, 2015; 24(1).
31. PELAIA C, et al. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11:603312.
32. PEREIRA A, et al. Treinamento muscular respiratório no tratamento da asma brônquica. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, 2021;3(1).
33. PINTO PL, et al. Factors associated with asthma control in 121 preschool children. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2021; 31(6).
34. PIZZICHINI MMM, et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(1):e20190307.
35. PUGGIONI F, et al. Long-acting anti-muscarinic agents (LAMA) frequency of use and clinical features of patients with severe asthma in real-life setting: data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *European Respiratory Journal*, 2019; 54(5).
36. SCHOETTNER N, STREK ME. Recent Advances in Severe Asthma: from Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*, 2019; 1-31.
37. SEREBRISKY D, WIZNIA A. Pediatric Asthma: A Global Epidemic. *Annals of Global Health*, 2019; 85(1).
38. STERN J, et al. Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in Immunopathology*, 2020; 42(1).
39. TESSE R, et al. Treating Pediatric Asthma According Guidelines. *Frontiers in Pediatrics*, 2018; 6.
40. TRIVEDI M, DENTON E. Asthma in Children and Adults—What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma?. *Frontiers in Pediatrics*, 2019; 7.
41. WRIGHT AL, et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56:192–7.
42. WU P, et al. Correção: Importância Relativa e Efeitos Aditivos dos Fatores de Risco Materno e Infantil na Asma Infantil. *PLOS ONE*, 2016; 11(5):e0156473.
43. ZHANG L, et al. The impact of asthma and its treatment on growth: an evidence-based review. *Jornal de Pediatria*, 2019; 95(1).