

Artigo Original

Investigação de fatores associados à asma de difícil controle*

Investigation of factors associated with difficult-to-control asthma

Ana Carla Sousa de Araujo¹, Érica Ferraz¹, Marcos de Carvalho Borges²,
João Terra Filho², Elcio Oliveira Vianna³

Resumo

Objetivo: Pesquisar a frequência dos fatores associados à asma de difícil controle. **Métodos:** Foram selecionados pacientes com diagnóstico de asma grave do ambulatório de asma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Os pacientes foram classificados em dois grupos: asma grave controlada e asma grave de difícil controle. Após nova tentativa de otimização do tratamento para o grupo de difícil controle, foram aplicados questionário e investigação complementar de fatores associados, como exposição ambiental domiciliar e ocupacional, tabagismo, fatores sociais, rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), apnéia obstrutiva do sono, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), embolia pulmonar, fibrose cística, disfunção de cordas vocais, deficiência de α -1 antitripsina e vasculite de Churg-Strauss. **Resultados:** Foram selecionados 77 pacientes com asma grave, dos quais 47 apresentavam asma de difícil controle, sendo 68,1% do sexo feminino, idade média de 44,4 anos ($\pm 14,4$) e volume expiratório forçado no primeiro segundo de 54,7% ($\pm 18,3$). Dos diagnósticos encontrados em associação à asma de difícil controle, o mais frequente foi a pouca adesão ao tratamento (68%). Outros foram as más condições ambientais (34%) e ocupacionais (17%), rinossinusite (57%), DRGE (49%), apnéia obstrutiva do sono (2%), ICC (2%) e tabagismo (10%). Em todos os casos, pelo menos um desses fatores concomitantes foi diagnosticado. **Conclusões:** O fator mais frequente associado à asma de difícil controle nos indivíduos estudados é a pouca adesão à medicação prescrita. A investigação de co-morbidades é imperativa na avaliação de pacientes com esta forma da doença.

Descritores: Asma; Tabagismo; Refluxo gastroesofágico; Cooperação do Paciente; Rinite; Sinusite.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of factors associated with difficult-to-control asthma. **Methods:** Patients with severe asthma were selected from the outpatient asthma clinic of the Ribeirão Preto School of Medicine *Hospital das Clínicas*. The patients were divided into two groups: controlled severe asthma and difficult-to-control severe asthma. After new attempts to optimize the severe asthma treatment, a questionnaire was applied, and additional tests for factors associated with difficult-to-control asthma, such as environmental and occupational exposure, smoking history, social factors, rhinitis/sinusitis, gastroesophageal reflux disease (GERD), obstructive sleep apnea, congestive heart failure (CHF), pulmonary embolism, cystic fibrosis, vocal cord dysfunction, α -1 antitrypsin deficiency, and Churg-Strauss syndrome, were performed. **Results:** 77 patients with severe asthma were selected, of which 47 suffered from hard-to-control asthma, being 68.1% female, with mean age of 44.4 years (± 14.4), and forced expiratory volume in one second of 54.7% (± 18.3). The most factors most often associated with difficult-to-control asthma were noncompliance with treatment (68%), rhinitis/sinusitis (57%), GERD (49%), environmental exposure (34%), occupational exposure (17%), smoking history (10%), obstructive sleep apnea (2%), and CHF (2%). At least one of these factors was identified in every case. **Conclusions:** Noncompliance with treatment was the factor most often associated with difficult-to-control asthma, underscoring the need to investigate comorbidities in the evaluation of patients with this form of the disease.

Keywords: Asthma; Smoking; Gastroesophageal reflux; Patient compliance; Rhinitis; Sinusitis.

* Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

1. Mestre em Clínica Médica. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

2. Doutor em Clínica Médica. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

3. Livre-docente. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Elcio O. Vianna. Divisão de Pneumologia, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Campus da USP, Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14048-800, Ribeirão Preto, SP Brasil.

Tel 55 16 3602-2706. Fax 55 16 3633-6695. E-mail: ana_carla_sousa@hotmail.com

Recebido para publicação em 8/8/2006. Aprovado, após revisão, em 26/1/2007.

Introdução

Aproximadamente 5% dos pacientes asmáticos têm asma grave que não é controlada clinicamente, apesar da prescrição de doses adequadas de corticosteróide inalado e broncodilatador de ação prolongada. Nesses casos, a ocorrência de freqüentes exacerbações requer o uso de corticosteróide sistêmico.^(1,2) Esses pacientes procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais do que os asmáticos moderados.⁽³⁾ Muitos fatores podem contribuir para a gravidade dessa doença. Entre eles podemos citar a exposição ocupacional, rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), pouca adesão ao tratamento e problemas psicológicos.^(1,4)

Atualmente, o governo oferece medicação para asma grave e isso parece ter modificado o padrão de tratamento e compensação desses casos. Contudo, medidas objetivas de resposta ao tratamento de asma grave associadas à portaria 1318 do Governo Federal ainda não foram pesquisadas ou publicadas.⁽⁵⁾ Portanto, conhecer a freqüência de casos que mesmo tratados adequadamente permanecem descompensados é importante, assim como estabelecer passos para a investigação da asma de difícil controle.

Formulamos a hipótese de que a asma de difícil controle tem fatores associados passíveis de identificação. O objetivo deste trabalho é pesquisar, por meio de um algoritmo de diagnóstico, os fatores associados à asma de difícil controle.

Métodos

Casuística

Foram selecionados, no período de outubro de 2003 a outubro de 2004, todos os portadores de asma grave do ambulatório de asma da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, com diagnóstico baseado na presença de obstrução de vias aéreas com reversibilidade parcial ou total e sintomas relacionados à obstrução. Para a classificação da gravidade, foi considerado grave o paciente que apresentava volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ou pico de fluxo expiratório (PFE) < 60% do valor previsto, sintomas contínuos, uso de broncodilatadores ≥ 2 vezes ao dia, sintomas noturnos > duas vezes por semana

ou história prévia de intubação orotraqueal devido crise de broncoespasmo conforme o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma.⁽⁶⁾ Para a espirometria, o aparelho utilizado foi um espirômetro do tipo pneumotacógrafo modelo Koko e seu software (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA) e as medidas foram analisadas com base nos valores de normalidade descritos por alguns autores.⁽⁷⁾ Todos esses pacientes recebiam medicação fornecida pelo Governo Federal, de acordo com a Portaria 1318,⁽⁵⁾ para o tratamento de asma grave. Dividimos os pacientes em dois grupos: asma grave controlada e asma de difícil controle. Foram classificados como portadores de asma de difícil controle os pacientes que apresentavam uso de corticosteróide oral em pelo menos 50% do ano ou corticosteróide inalado em altas doses (beclometasona ou equivalente ≥ 800 µg/dia). Além disso, havia a necessidade de pelo menos dois dos demais critérios: uso diário de broncodilatador de ação prolongada, teofilina ou medicação antileucotrieno em associação ao corticosteróide inalado; uso diário de broncodilatador de ação curta; obstrução persistente de via aérea (VEF₁ < 80% do previsto; variabilidade do PFE > 20% do previsto); uma ou mais visitas ao ano ao pronto-socorro devido à asma; três ou mais pulsos de corticosteróide oral no ano; rápida piora, com redução de 25% da dose do corticosteróide; e história de crise quase fatal.

Protocolo de estudo

Antes da coleta de dados para o estudo, buscamos otimizar o tratamento, que consiste em reorientar os pacientes em relação à asma, aumentar a dose da medicação e realizar uma avaliação preliminar quanto à adesão feita pelo próprio médico que acompanhava o paciente. Essa otimização foi realizada seguindo rotina do ambulatório, por médicos residentes que não participaram da coleta de dados do estudo e que relatavam a adesão dos pacientes ao tratamento em prontuário médico. A primeira coleta de dados para o estudo foi a aplicação de questionários em entrevista realizada sempre pelo mesmo médico pneumologista, autor do estudo, a fim de verificar a ocorrência de fatores associados à asma de difícil controle como: exposição ambiental domiciliar (presença de animais, tapetes, cortinas, mofo, objetos empoeirados) e ocupacional. Nesse caso, o PFE foi avaliado durante 15 dias de trabalho

e 15 dias de férias nos pacientes com início de asma após entrada no local de trabalho ou relato de piora da asma associada ao trabalho.⁽⁸⁾ Outros fatores pesquisados foram: tabagismo, fatores sociais, com avaliação do uso correto das medicações prescritas e da pouca adesão ao tratamento. Até essa fase, pressupunha-se que o paciente usava corretamente as medicações prescritas e a reavaliação foi realizada pelo médico que conduziu o estudo.

Todos os indivíduos selecionados submeteram-se à investigação complementar de:

- **Rinossinusite:** O diagnóstico de rinite era baseado nos sintomas de prurido, congestão nasal e rinorréia. A sinusite foi investigada através de sintomas, exame físico e radiografia de seios paranasais;
- **DRGE:** Foram considerados casos de DRGE os pacientes que apresentavam sintomas de refluxo gastroesofágico $\geq$ duas vezes na semana num período de quatro a oito semanas ou endoscopia digestiva alta mostrando esofagite ou pHmetria esofágica positiva (índice de DeMeester $>14,72$);⁽⁹⁾

- **Aspergilose:** Foram realizados pesquisa com sorologia específica (realizada por contraímmunoelektroforese) e teste cutâneo ('*skin prick test*' ou 'teste de punctura') que consiste na aplicação de extrato antigênico sobre a pele do paciente, seguida de uma leve escoriação. Também avaliamos, como critério para aspergilose, a concentração sérica de imunoglobulina E total, medida por fluoroenzimaimunoensaio no sistema UniCAP 100 (Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Uppsala, Suécia);
- **Outras doenças que simulam asma:** Essa investigação adicional foi realizada com tomografia computadorizada de tórax de alta resolução para excluir infiltrado alveolar e outras doenças pulmonares como enfisema ou bronquiectasias. Caso o exame estivesse normal, uma pesquisa específica era realizada para apnéia obstrutiva do sono (questionário e comprovação por polissonografia indicando índice de apnéia e hipopnéia maior que cinco/hora),⁽¹⁰⁾ para insuficiência cardíaca congestiva (ICC, questionário específico e ecodopplercardio-

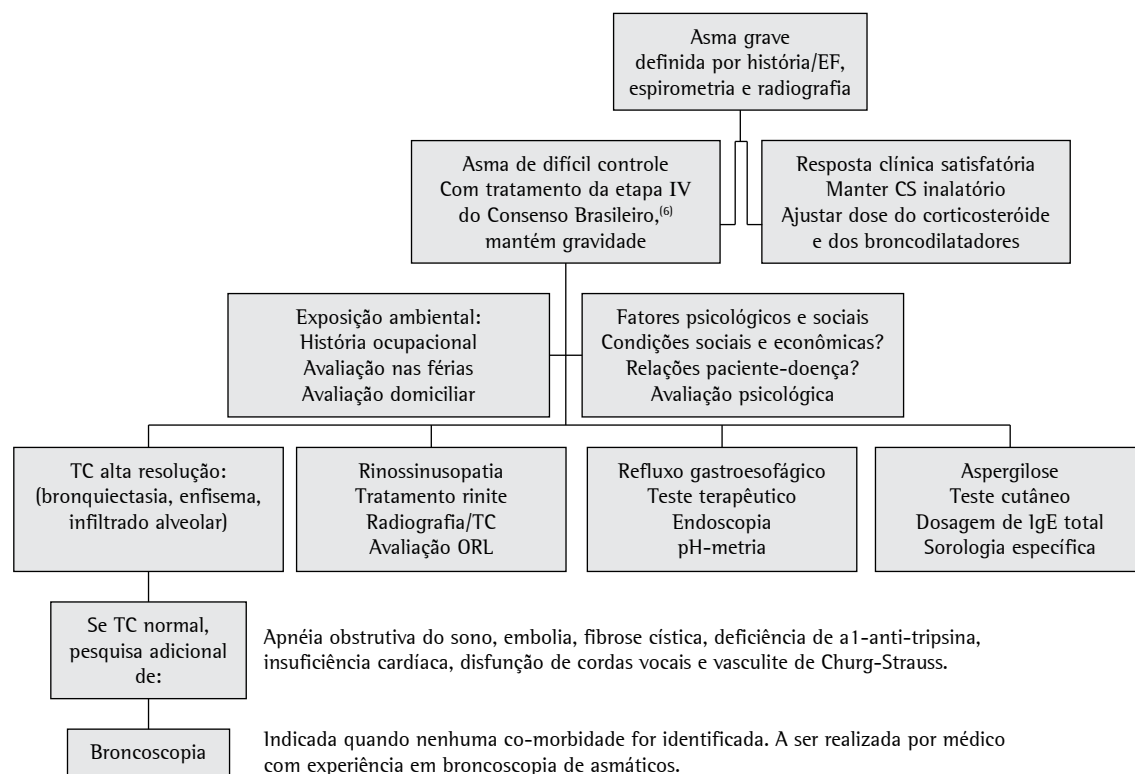


Figura 1 – Sugestão de algoritmo para investigação da asma de difícil controle.

grafia), para embolia pulmonar (investigação de fatores desencadeantes e confirmação por cintilografia), para fibrose cística (dosagem de cloro no suor), para disfunção de cordas vocais (laringoscopia), para deficiência de α -1 anti-tripsina e para vasculite de Churg-Strauss; e

- Broncoscopia: Esta foi indicada quando nenhuma co-morbidade foi identificada.

O protocolo de investigação diagnóstica está ilustrado na Figura 1.⁽¹¹⁾

Análise estatística

Foi criado um banco de dados no programa Excel, em que foram digitados os dados com posterior tradução para o programa GraphPad Prism 3.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). A comparação estatística das características gerais dos pacientes com asma grave de difícil controle e asma grave controlada foi realizada pelo teste t de Student não pareado, bicaudado, com exceção do uso de formoterol e beclometasona, que apresentaram teste de normalidade negativo, sendo, por esse motivo, aplicado o teste de Mann-Whitney, e a comparação dos diagnósticos associados nos dois grupos foi feita com o teste de Fisher. A proporção de sexo feminino e de pacientes em uso de corticosteróide sistêmico foi comparada entre os grupos pelo teste de qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, $p \leq 0,05$.

Resultados

No período de um ano, 77 pacientes portadores de asma grave foram incluídos. Desses, 30 pacientes

(39%) apresentaram resposta clínica satisfatória (mínimo uso de broncodilatador de ação curta e de corticosteróide sistêmico, redução ou ausência de visitas ao pronto-socorro) após adequação das doses terapêuticas para o tratamento da asma grave de acordo com a etapa IV do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma.⁽⁶⁾ Os demais 47 pacientes (70%) apresentaram diagnóstico de asma de difícil controle. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos idade, sexo, peso, altura e VEF₁ dos portadores de asma de difícil controle e dos portadores de asma grave controlada (Tabela 1).

A frequência de diagnósticos associados ao difícil controle clínico desses pacientes está ilustrada na Figura 2. A pouca adesão ao tratamento detectada em 68% dos casos (32 pacientes) foi o principal fator contribuinte para asma de difícil controle. Além disso, foi o único fator que teve diferença significativa quando se comparou asma de difícil controle com asma grave controlada ($p = 0,036$). A rinossinusite estava presente em 27 pacientes (57%) e a DRGE em 23 pacientes (49%). A asma relacionada ao trabalho foi diagnosticada em oito pacientes (17%) e a exposição ambiental deletéria foi relatada por 16 asmáticos (34%). Em um paciente foi feito diagnóstico de apnéia obstrutiva do sono e em outro foi diagnosticada ICC. Todos os pacientes tiveram pelo menos um diagnóstico associado à asma de difícil controle. Vinte pacientes tiveram dois fatores associados, 12 pacientes tiveram três fatores associados, dois apresentaram ocorrência de quatro fatores associados e outros dois pacientes de cinco fatores associados. No outro grupo, asma grave controlada, encontramos três pacientes sem fator relacionado à gravidade da doença, sete pacientes apresentaram um

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes (n = 77).

Variável	Asma de difícil controle (n = 47)	Asma controlada (n = 30)	Valor de p
Idade (anos) ^a	44,4 ± 14,4	40,1 ± 15,4	0,846
Sexo (% feminino)	68,1	60	0,302
Peso (kg) ^a	71,2 ± 16,3	69,4 ± 14,5	0,639
Altura (m) ^a	1,61 ± 0,1	1,60 ± 0,1	0,695
VEF ₁ pré-tratamento (% do previsto) ^a	54,7 ± 18,3	62,4 ± 18,1	0,081
Dose de beclometasona (µg/dia) ^{a,b}	1312 ± 503,7	773 ± 143,6	<0,001
Dose de formoterol (µg/dia) ^{a,b}	18,6 ± 9,5	10,4 ± 11,9	<0,01
Uso de CE sistêmico > 50% do ano	29 (61,7%)	0	<0,001
Pacientes usando aminofilina	11 (23,4%)	2 (6,6%)	0,109

^aDados apresentados como média (± desvio padrão); ^bAs doses referem-se à medicação prescrita; VEF₁: volume expirado forçado no primeiro segundo; e CE: corticosteróide.

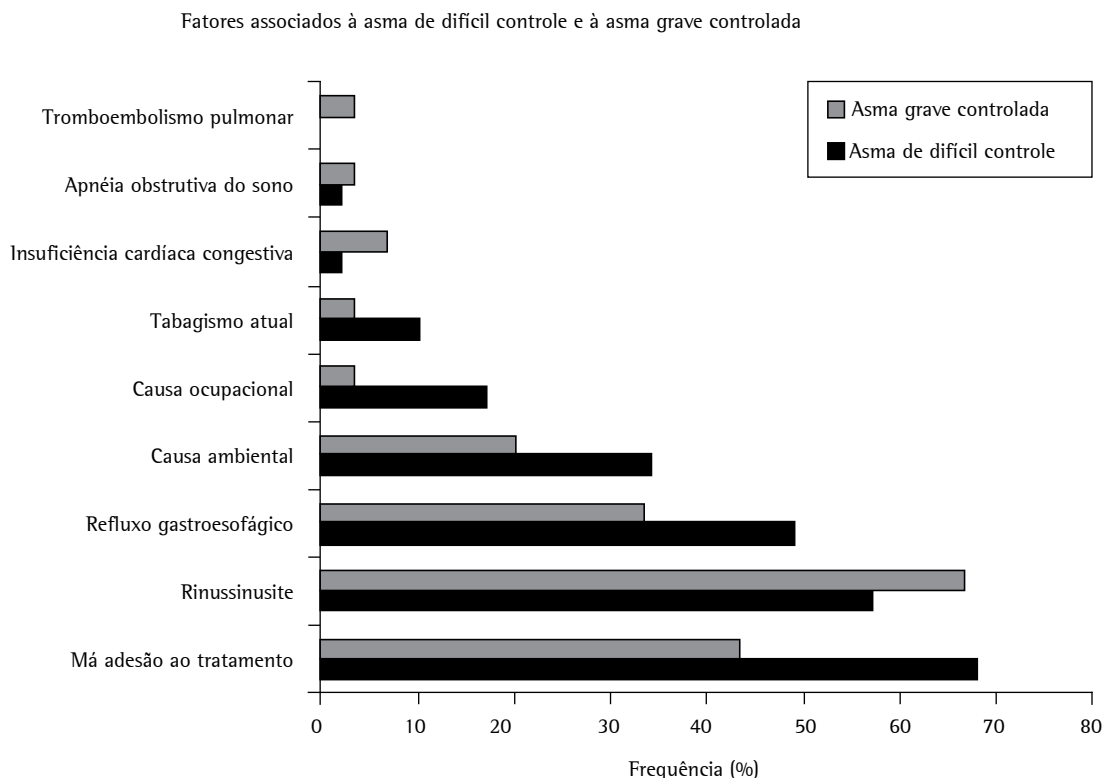


Figura 2 - Frequência dos diagnósticos associados à asma grave controlada (n = 30) e à asma de difícil controle (n = 47) na população estudada.

fator associado, dez apresentaram dois fatores associados, nove apresentaram três fatores associados e um paciente apresentou quatro fatores associados.

Discussão

Em nosso estudo, todos os pacientes de difícil controle tiveram pelo menos um diagnóstico associado ao difícil controle da doença. Dezoito diagnósticos foram pesquisados em nosso estudo, incluindo más condições ambientais (34%) e asma relacionada ao trabalho (17%), tabagismo (10%), más condições sociais, pouca adesão ao tratamento (68%), rinossinusite (57%), DRGE (49%), doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasias, aspergilose, apnéia obstrutiva do sono (2%), ICC (2%), embolia pulmonar, fibrose cística, disfunção de cordas vocais, deficiência de α -1 antitripsina e vasculite de Churg-Strauss. O único fator que apresentou diferença significativa entre os pacientes portadores de asma de difícil controle e os portadores de asma grave controlada foi a pouca adesão à medicação prescrita.

Outros autores estudaram 73 pacientes com asma de difícil controle e desses, 34% tinham outro diagnóstico associado aos sintomas respiratórios. A frequência de DRGE (57%), rinossinusite (95%) e co-morbidades psiquiátricas (49%) não diferiu entre os grupos. Após tratar essas co-morbidades, mais de 50% dos pacientes obtiveram o controle clínico da doença.⁽⁴⁾ Os pacientes com asma de difícil controle, assim como na nossa pesquisa, recebiam doses significativamente mais elevadas de corticosteróides inalados em relação ao grupo de asma grave controlada, refletindo, provavelmente, a pouca adesão ao tratamento e o aumento gradual da medicação antiinflamatória na tentativa de obter o controle da doença.⁽⁴⁾

A pouca adesão às medicações prescritas foi o principal fator contribuinte para o difícil controle da asma (68%) e, apesar de ser a causa mais comumente identificada em nossa casuística, esse número poderia ser ainda maior se testes laboratoriais existissem e fossem empregados para comprovar a não adesão. Também em outros estudos, a não adesão

ao tratamento é a razão suspeita mais associada ao difícil controle da doença.⁽¹¹⁾ Outro estudo semelhante investigou DRGE, falta de corticosteróide inalado no tratamento, fatores ambientais ou ocupacionais, técnica incorreta de inalação, outros diagnósticos (doença pulmonar obstrutiva crônica, ICC), rinossinusite, fatores psicológicos, tabagismo e uso abusivo de isoproterenol. Os autores associaram o sucesso terapêutico à adição de corticosteróide inalado e à resposta ao tratamento da DRGE.⁽¹²⁾

No Brasil, um estudo de adesão ao tratamento de manutenção em asma⁽¹³⁾ confirmou resultados internacionais sobre adesão ao tratamento em casos de asma.⁽¹⁴⁾ Identificou pouca adesão ao tratamento prescrito em 52% dos 131 pacientes com asma moderada e grave que receberam medicação para o tratamento da doença durante três meses, sendo que a maior adesão aconteceu entre os asmáticos graves (63,9%).⁽¹³⁾

O segundo principal diagnóstico associado à asma de difícil controle, em nosso estudo, foi a rinossinusite, correspondendo a 57% dos casos. Outros autores⁽¹⁵⁾ afirmaram que a sinusite crônica e a DRGE sintomática são os fatores independentes mais associados à asma grave. Nesse estudo, o diagnóstico de DRGE foi baseado apenas em sintomas, sem realização de endoscopia digestiva alta ou pHmetria esofágica, podendo, por esse motivo, ter esse diagnóstico superestimado.

A relação entre sinusite crônica e asma grave tem sido bastante estudada, porém, os resultados ainda são conflitantes, como mostraram alguns autores, que não encontraram relação entre sinusite crônica e asma grave córtico-dependente em adultos.⁽¹⁶⁾ Esses autores também superestimaram a frequência de DRGE porque não empregaram exames subsidiários.

O estudo do *European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma* (ENFUMOSA)⁽¹⁷⁾ comparou asmáticos graves com asmáticos moderados e revelou que um fator relacionado à asma grave é o sexo feminino e não a atopia. Nas mulheres, houve maior ocorrência de sinusite, sintomas relacionados ao período pré-menstrual, ao uso de aspirina, ao exercício físico e ao ambiente de trabalho, além do predomínio de neutrófilos no escarro. Contudo, em nosso estudo, não houve diferença significativa na proporção de sexo feminino entre o grupo com asma refratária e o grupo sem asma refratária. A literatura a respeito

dos efeitos hormonais ou ligados ao sexo feminino na evolução da asma ainda é controversa.⁽¹⁷⁾

O emprego do questionário da comunidade européia de avaliação de saúde respiratória, preenchido pelos pacientes participantes do ENFUMOSA, mostrou que dividir o quarto até os cinco anos de idade está associado a maior risco de asma grave. Não houve relação de risco com antecedente pessoal ou familiar de alergia, ocorrência de infecções respiratórias ou participação em pré-escola. A maioria dos asmáticos graves no ENFUMOSA relatou sintomas da doença no trabalho, mudanças de emprego por esse motivo e mudança de hábitos alimentares, como a diminuição da ingestão de lanches e doces.⁽¹⁸⁾

Então, dados como os descritos em nosso estudo são fundamentais para planejarmos rotinas, inclusive quando pretendemos utilizar tratamentos de maior custo ou risco.

O aumento da casuística de nosso estudo poderia permitir o achado de diferentes diagnósticos, apesar de que vários diagnósticos foram detectados e devem fazer parte do repertório do pneumologista. Entre eles, a pouca adesão à medicação necessitaria de estudos urgentes para determinar causas e métodos de sua detecção. Preconceitos ou ignorância em relação à medicação inalatória ainda são fatores relevantes para a pouca adesão ao tratamento. Necessita-se de mais estudos também para o seguimento desses pacientes e para a avaliação da vantagem (custo-benefício) de se detectar fatores associados.

Enfim, apresentamos dados nacionais de uma entidade clínica, a asma de difícil controle, cuja pesquisa tem como limitações a heterogeneidade da doença e a dificuldade de se obter casuísticas maiores. Por isso, há poucos estudos até mesmo em países desenvolvidos. Levando-se em conta essas características, o ensino médico não pode ser simplificado, como fazemos para asma leve ou moderada, usando tratamento padronizado. Em conclusão, na asma grave e naquela de difícil controle, os casos devem ser individualizados, pois, como demonstramos, outros diagnósticos se associam à dificuldade terapêutica. O fator associado mais freqüente foi a pouca adesão à medicação prescrita que, inclusive, é o único fator que diferencia o grupo grave controlado do grupo grave de difícil controle.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração dos residentes da Divisão de Pneumologia: Christiane Aires Teixeira, Elisa Sebba Tosta de Souza, Guilherme Safioti, Leonardo Augusto Tirotti Giacon, Marcelo Bezerra de Menezes e Sílvia Maria Romão Pontes.

Referências

1. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2341-51.
2. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1209-18.
3. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bragues J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1322-6.
4. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003;58(7):561-6.
5. Secretaria de Estado de Saúde do Estado do Mato Grosso do Sul [Homepage on the Internet]. Campo Grande: Secretario de Estado de Saúde do Estado do Mato Grosso do Sul. [cited 2006 Mar 15]. Portaria 1318 do Ministério da Saúde. Available from: <http://www.saude.ms.gov.br/>
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 1):S1-S28.
7. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
8. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. *Chest*. 1995;108(4):1084-117.
9. Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):241-8.
10. Sociedade Brasileira de Sono. I Consenso Brasileiro em Ronco e Apnéia do Sono. *Hypnos: J Clin Experiment Sleep Res*. 2001;2(Suppl 1).
11. Vianna EO. Asma grave: uma questão de prescrição ou de diagnóstico? *J Pneumol*. 2003;28(4):248.
12. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest*. 1993;103(6):1662-9.
13. Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, Tonietto RG, Wagner MB, Fritscher CC. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE). *J Bras Pneumol*. 2006;32(4): 277-83.
14. Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph C, Lafata JE, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1288-93.
15. Liou A, Grubb JR, Schechtman KB, Hamilos DL. Causative and contributive factors to asthma severity and patterns of medication use in patients seeking specialized asthma care. *Chest*. 2003;124(5):1781-8.
16. Ishioka S, Terada M, Haruta Y, Hiyama K, Hozawa S, Yamakido M. Multiple logistic regression analysis of risk factors for the development of steroid-dependent asthma in the elderly: a comparison with younger asthmatics. *Respiration*. 2001;68(1):35-40.
17. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):470-7.
18. Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, et al. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(7):954-9.