

Dra. Flávia Thereza Rodrigues Barbosa

**CORRELAÇÃO ENTRE QUALIDADE DE VIDA E A FRAÇÃO  
EXALADA DO ÓXIDO NÍTRICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM ASMA**

UFMG  
BELO HORIZONTE  
2010

Dra. Flávia Thereza Rodrigues Barbosa

**CORRELAÇÃO ENTRE QUALIDADE DE VIDA E A FRAÇÃO  
EXALADA DO ÓXIDO NÍTRICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM ASMA**

Monografia da Especialização em Pneumologia Pediátrica  
Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde  
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Cláudia Ribeiro de Andrade

UFMG  
BELO HORIZONTE  
2010

**Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde**  
**Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

**Reitor:** Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitora:** Rocksane de Carvalho Norton

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Ricardo Santiago Gomez

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Renato de Lima Santos

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Prof<sup>a</sup>. Benigna Maria de Oliveira

**Coordenadora do Curso de Especialização em Pneumologia Pediátrica:** Prof<sup>a</sup>. Maria Jussara Fernandes Fontes

*Para Igor, meu companheiro, e  
Jesner e Lourdinha, meus pais.*

## **Agradecimentos**

À Prof.<sup>a</sup> Cláudia Ribeiro de Andrade, pela paciência, compreensão, motivação e competência. Em meio a motivos pessoais tão mais grandiosos, esteve sempre disponível, dedicando atenção e ensinamentos. Obrigada também por me mostrar este lado humano tão meigo e sincero.

À equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, pela atenção, exemplos, ensinamentos e gentileza dispensados.

À amiga Prof.<sup>a</sup> Laura Lasmar, que foi e será sempre meu espelho profissional e, principalmente, de humanidade, justiça, humildade, compreensão e bonança. “Laura, durante este ano você foi a mão a qual me apoiei em todos os momentos”.

E, finalmente, não poderia deixar de agradecer ao querido Igor, que, à sua maneira, não me deixou desanimar, estando sempre presente e me incentivando a vencer os obstáculos.

## **Lista de Abreviaturas**

**FeNO** - Fração exalada de óxido nítrico

**QVAP** - Questionário de qualidade de vida em asma pediátrica

**OMS** - Organização mundial de saúde

**NO** - Óxido nítrico

**UFMG** - Universidade Federal de Minas Gerais

**ATS** - American Thoracic Society

**GINA** - Global Initiative for Asthma

**VEF<sub>1</sub>** - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

**ppb** - Parte por bilhão

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a correlação entre uma pontuação de qualidade de vida e a fração exalada do óxido nítrico em crianças e adolescentes com asma não controlada ou parcialmente controlada.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (Belo Horizonte, Brasil), entre agosto de 2008 e agosto de 2010, envolvendo pacientes entre seis e dezoito anos de idade com asma não controlada ou parcialmente controlada em uso de corticóide inalatório em doses iguais ou equivalentes a 500 mcg de beclometasona. O diagnóstico e a classificação da asma foram feitos de acordo com os critérios da Global Initiative for Asthma. Os pacientes responderam ao Questionário de Qualidade de Vida em Asma Pediátrica (QVAP), proposto por Juniper. No escore utilizado, cuja pontuação varia de um a sete pontos, um ponto indica o máximo comprometimento da qualidade de vida; e, sete pontos, nenhum comprometimento. Valores inferiores ou iguais a quatro são indicativos de moderado comprometimento da qualidade de vida. Foi também realizada a medida da FeNO nos mesmos pacientes de acordo com os critérios da American Thoracic Society. Os limites superiores da normalidade da FeNO são de 15 ppb para crianças de quatro anos, com aumento médio de um ppb por ano e 25 ppb para os adolescentes. O equipamento utilizado foi o NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine, Suécia). Para o cálculo da correlação utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

**Resultados:** Dos 43 pacientes avaliados, cuja média de idade foi de 11,67 anos, 27 (62,8%,) eram do sexo masculino. A média da pontuação da QVAP foi de 4,99 pontos (variação de 2,09 a 6,78 pontos), enquanto que, o valor médio da FeNO foi de 41,06 ppb (variação de 8 a 179 ppb). Não houve correlação estatisticamente significativa entre a FeNO e a QVAP (Pearson  $r = 0,136$ ,  $p = 0,384$ ).

**Conclusão:** A média obtida da FeNO foi mais elevada em relação aos valores esperados para a faixa etária estudada, o que corrobora com o fato da asma não estar controlada. Por outro lado, a média da pontuação dos questionários também foi alta, evidenciando ausência de prejuízo da qualidade de vida, a despeito do não controle da asma. A ausência de correlação entre essas variáveis indica que elas se comportam de forma diferente, provavelmente porque avaliam diferentes aspectos da doença.

**Palavras - chave:** qualidade de vida, fração exalada de óxido nítrico, asma, criança, questionário

### **Abstract**

**Objective:** The sequential assessment of quality of life and exhaled nitric oxide (FeNO) could help in the monitoring of asthmatic patients. However, few studies examining the correlation between these variables. The aim of this study is to assess the correlation between a score of quality of life and exhaled nitric oxide in children and adolescents with asthma not controlled or partially controlled.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study in the Pediatric Pulmonology Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (Belo Horizonte, Brazil) between August 2008 and August 2010, involving patients between six and eighteen years of age with asthma not controlled or partially controlled on inhaled corticosteroid treatment in doses equal or equivalent to 500 mcg of beclomethasone. The diagnosis and classification of asthma were made according to the Global Initiative for Asthma. The patients answered the Questionnaire Quality of Life in Pediatric Asthma (QVAP), proposed by Juniper. We used a scoring system with scores ranging from one to seven points. One point means the most impact on quality of life and seven points indicates no damage. Values less than or equal four are indicative of moderate impairment of quality of life. The measurement of exhaled nitric oxide was performed according to the criteria of the American Thoracic Society. The upper limits of normal FeNO are 15 ppb for children four years, with an average increase of one ppb and 25 ppb per year for teens. The equipment used was NIOX MINO® (Aerocrine, Sweden). To calculate the correlation we used the Pearson correlation coefficient.

**Results:** Forty three patients were enrolled. The mean age was 11,67 years. Twenty-seven (32,9%) were male. The average score of QVAP was 4.99 points (ranging from 2.09 to 6.78 points), whereas the mean FeNO was 41,06 ppb (range 8 a 179 ppb). There was no statistically significant correlation between FeNO and QVAP (Pearson  $r = 0.136$ ,  $p = 0.384$ ).

**Conclusion:** Mean FeNO was higher compared to expected values for different age groups, which corroborates with the fact that asthma is not controlled. Moreover, the average score of the questionnaires was also high, indicating no impairment of quality of life, despite the lack of control of asthma. The lack of correlation between these variables indicates that they behave differently, probably because they evaluate different aspects of the disease.



**Keywords:** quality of life, exhaled nitric oxide, asthma, child, questionnaire

## **Introdução**

A asma é uma doença inflamatória crônica que pode influenciar a qualidade de vida da criança e do adolescente, assim como a de seu responsável<sup>1</sup>. Tem etiologia multifatorial e prevalência crescente particularmente na infância, sendo considerada um importante problema de saúde pública<sup>1,2</sup>. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que aproximadamente 100 a 150 milhões de pessoas tenham asma no mundo e cerca de 180.000 óbitos anuais ocorram devido à doença<sup>3</sup>.

É uma doença complexa, com diferentes expressões fenotípicas, pois depende da interação entre fatores ambientais e da predisposição genética de um determinado indivíduo<sup>4,5</sup>.

Diante desta doença de tamanha significância, é crescente a utilização de parâmetros que permitam uma avaliação ampla e integral, especialmente na população pediátrica. Entre tais parâmetros, está a aplicação, especialmente em pesquisas, de questionários que aferem a qualidade de vida dos pacientes (QVAP) e a medida da fração exalada do óxido nítrico (FeNO). Embora avaliem diferentes aspectos da doença, eles se complementam, podendo contribuir para o controle da asma.

A qualidade de vida das crianças asmáticas usualmente era estimada através da medida convencional da gravidade da asma, da presença e intensidade de sintomas e da necessidade do uso de medicação de resgate<sup>6</sup>. No entanto, existem evidências de que os parâmetros clínicos têm fraca correlação com o que realmente a criança está sentindo e como estão suas atividades diárias<sup>6</sup>. Outra questão a ser considerada é a possibilidade dos pais não estarem percebendo adequadamente como a asma está afetando a qualidade de vida de seus filhos<sup>6,7</sup>. Dessa forma, o QVAP adaptado para a população pediátrica surgiu como um aliado; pois, além de ser reprodutível, é respondido pela própria criança (a partir dos seis anos de idade)<sup>8</sup> ou adolescente, expressando mais fidedignamente o impacto da doença.

Outro parâmetro aliado importante na avaliação da asma é a medida da FeNO, que vem sendo bastante estudada pelos pesquisadores. O óxido nítrico é um marcador não invasivo, sensível, reprodutível e que fornece resultados instantâneos. Está associado com a inflamação eosinofílica que se instala nas vias aéreas. Em crianças e adolescentes com asma, eleva-se cerca de 1,6 a 4,4 vezes em relação aos indivíduos hígidos<sup>10-13</sup>. Como a inflamação das vias aéreas pode preceder a instalação dos sintomas da asma, uma medida alterada da

FeNO sugere que crianças assintomáticas, sem comprometimento da qualidade de vida, podem já estar apresentando tal inflamação<sup>14</sup>. Desta forma, a detecção precoce da inflamação poderia ter um importante impacto terapêutico. Além disso, a acurácia diagnóstica da FeNO é superior à da espirometria e à do pico de fluxo expiratório em crianças e adultos<sup>15</sup>.

Embora tanto o QVAP quanto a FeNO sejam reconhecidamente reprodutíveis e almejem um objetivo comum que é o melhor acompanhamento das crianças e adolescentes com asma, existem poucos estudos verificando a correlação entre eles<sup>16,17</sup>.

Wilson *et al* avaliaram 58 crianças de 6 a 19 anos de idade, com amplo espectro de gravidade clínica da asma e sob diferentes terapias; não verificaram correlação entre qualidade de vida e marcadores inflamatórios da asma, entre eles, a FeNO<sup>16</sup>.

Ehrs *et al*, em outro estudo, avaliaram uma população adulta composta por 77 pacientes entre 18 e 65 anos de idade, com asma leve, não tratados com corticóide e verificaram que a relação entre a qualidade de vida – aferida através do Asthma Quality of Life Questionnaire - e outros meios de avaliação da asma, como a FeNO, a função pulmonar, a reversibilidade para a broncodilatação e responsividade brônquica a estímulos diretos e indiretos não se correlacionavam, concluindo que na situação clínica, qualidade de vida e outras medidas de asma fornecem informações complementares<sup>17</sup>.

Este estudo tem como objetivo avaliar a correlação entre a qualidade de vida aferida pelo QVAP e a FeNO em crianças e adolescentes com asma não controlada ou parcialmente controlada.

## **Métodos**

### **Tipo de estudo, população, local e período do estudo**

Foi realizado um estudo transversal aninhado em um ensaio clínico de 162 pacientes avaliados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG (Belo Horizonte, Brasil), entre agosto de 2008 e agosto de 2010. Foram selecionados 43 pacientes de seis a dezoito anos de idade com diagnóstico de asma baseado nos critérios propostos pelo Global Initiative for Asthma (GINA).<sup>18</sup>

## **Crêterios de inclusão e exclusão**

Foram includidos pacientes com idade entre seis e dezoito anos com asma não controlada ou parcialmente controlada em uso de corticóide inalatório em doses iguais ou equivalentes a 500 mcg de beclometasona.

Foram excluídos pacientes que não conseguiram realizar corretamente a aferi o da FeNO, pacientes com asma controlada e/ou aqueles que tiveram dificuldade em responder ao Questionário de Qualidade de Vida em Asma Pediátrica (QVAP).

## **Procedimentos**

### Diagnóstico e Classifica o da asma

O diagnóstico e a classifica o da asma em não controlada ou parcialmente controlada foram realizados baseados na história clínica, segundo os cr terios do Global Initiative for Asthma (GINA). Todos os pacientes includidos apresentaram resposta broncodilatadora positiva, caracterizada por aumento no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) maior ou igual a 12% <sup>19</sup> e teste alérgico positivo para pelo menos um dos dez alérgenos testados.

### Questionário de qualidade de vida em asma pediátrica – QVAP

Foi aplicado em crianças a partir dos seis anos de idade e respondido pelo próprio paciente – característica do próprio questionário.

O QVAP é composto por 23 questões divididas em três domínios: sintomas (dez questões), emo es (oito questões) e limita o a atividades (cinco questões). Quantifica-se o grau de prejuízo causado pela asma usando uma escala que varia de um a sete pontos para cada um dos itens. Um ponto indica prejuízo máximo e sete pontos, ausência de prejuízo. Após o preenchimento dos questionários, as respostas são somadas, dividindo-se o valor obtido por 23. Valores inferiores a quatro indicam prejuízo da qualidade de vida.

### Medida da fra o exalada do óxido nítrico

A medida da FeNO atendeu aos cr terios propostos pela American Thoracic Society (ATS) e a European Respiratory Society (ERS)<sup>20</sup>, com um fluxo expiratório constante, em

torno de 50 mL/segundo e uma expiração contra uma pressão entre cinco e 20 cmH<sub>2</sub>O, sem cliques nasais, para garantir o fechamento do palato e, conseqüentemente, evitar a contaminação pelo óxido nítrico nasal. A duração da exalação foi de no mínimo quatro segundos para crianças com idade inferior a 12 anos e maior do que seis segundos para os maiores de 12anos e adultos<sup>20</sup>.

O aparelho utilizado foi um analisador portátil do óxido nítrico que utiliza sensor eletroquímico - o NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Suécia). Figura 1.

Os limites superiores da normalidade são de 15 ppb para crianças de quatro anos, com aumento médio de um ppb por ano e 25 ppb para os adolescentes<sup>21</sup>.

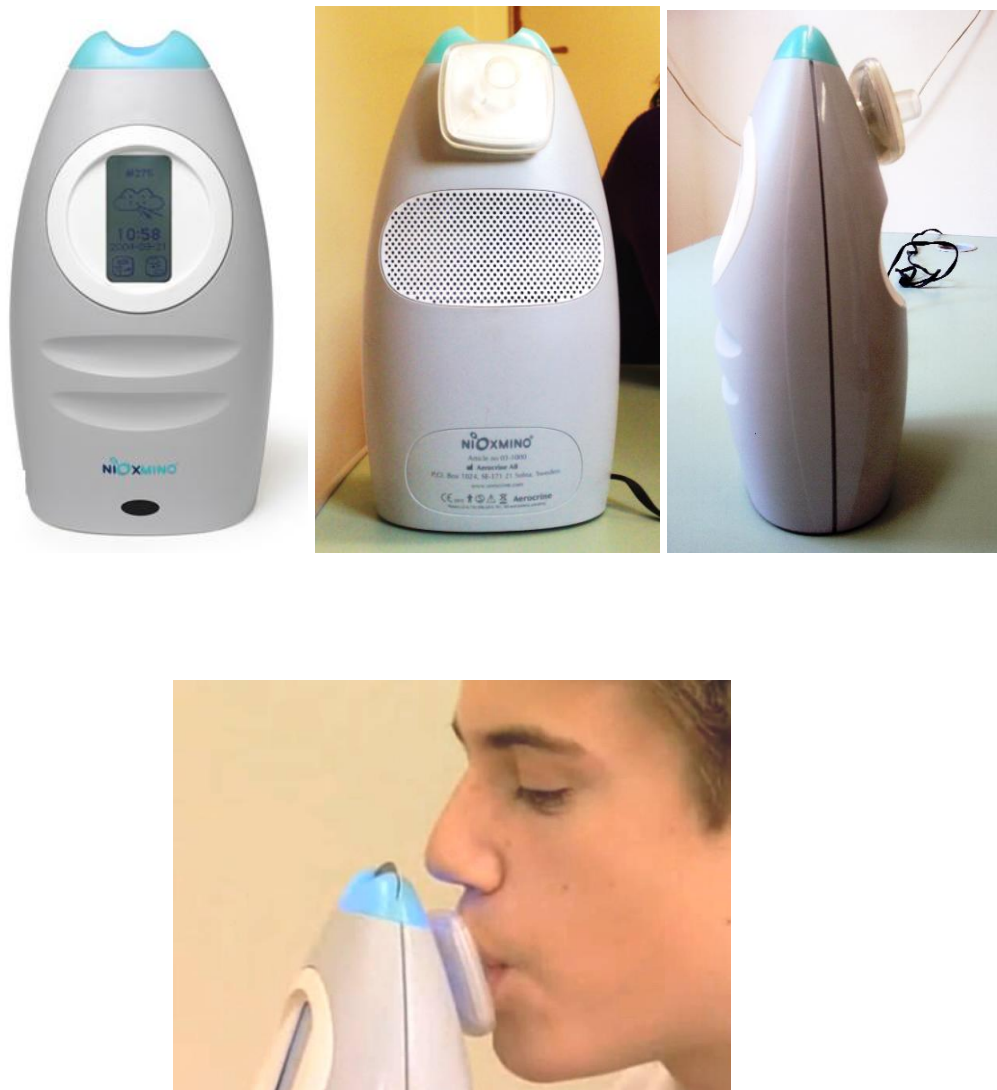


Figura 1- NIOX MINO<sup>®</sup>

### Aspectos estatísticos

Para as características descritivas foram empregados os cálculos de distribuição de frequência, teste t de Student.

Para o cálculo da correlação utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

O nível de significância considerado foi  $p < 0,05$ .

### Aspectos éticos

O protocolo do estudo e o termo de consentimento esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - Etic 639/07.

### Resultados

Foram avaliados 162 pacientes e apenas 43 (26,5%) preencheram os critérios de inclusão no estudo. A maioria que foi excluída, ou não apresentou resposta positiva ao broncodilatador, ou não estava controlada devido à pouca adesão ao tratamento ou à técnica inalatória inadequada. Apenas um paciente não respondeu satisfatoriamente ao QVAP.

A Tabela 1 apresenta as características descritivas clínicas e funcionais dos pacientes que participaram do estudo.

Tabela 1- Características dos pacientes que participaram do estudo

Variável	N(%)	Média	Mediana (amplitude)
Sexo Masculino	27 (62,8)		
Sexo Feminino	16 (37,2)		
Idade (anos)		11,67	12 (6-18)
Peso (quilos)		43,04	39,8 (19,5-85,5)
Estatura (centímetros)		146,72	148 (118-173)
Idade de início da asma (anos)		1,76	1 (0-7)
FeNO (ppb)		41,06	32 (8-179)
VEF <sub>1</sub> (% Previsto)		84,28	84,90 (39,8-127,1)
QVAP (Pontos)		4,99	5,09 (2,09-6,78)

A maioria da população estudada (62,8%) era do sexo masculino. A idade variou de seis a 18 anos, com média de 11,67 anos. As médias do peso e da estatura foram respectivamente 43,04 quilos e 146,72 centímetros.

A idade máxima de início da asma foi de sete anos, com média de 1,76 anos.

Vinte e quatro pacientes (55,8%) observaram os primeiros sintomas até dois anos de idade, sendo que destes, 50% ainda no primeiro ano de vida.

Vinte e cinco pacientes (58,1%) apresentaram VEF<sub>1</sub> maior que 80% do previsto. Dezesesseis pacientes (37,2%) apresentaram VEF<sub>1</sub> entre 60 e 80% e apenas dois pacientes apresentaram VEF<sub>1</sub> menor que 60% do previsto. A média do VEF<sub>1</sub> foi de 84,28% do previsto, sendo o valor mínimo de 39,8% e o máximo de 127,1%.

Dos 43 pacientes, 25 (58,1%) não tinham contato intradomiciliar com tabagistas (pai, mãe e/ou outros).

A maioria dos pacientes (60,5%) tinha história familiar positiva para asma, assim como a mesma porcentagem tinha história familiar positiva para rinite.

Os 43 pacientes selecionados realizaram teste alérgico e a maioria (71,4%) apresentava reação a dois ou mais alérgenos.

Os valores da fração exalada do óxido nítrico encontrados foram superiores aos esperados para cada idade. A média foi de 41,06 ppb. A mediana foi de 32 ppb, variando de 8 até 172 ppb.

A média da pontuação do QVAP foi de 4,99 pontos, com mediana de 5,09 pontos. A pontuação mínima foi 2,09 e a máxima 6,78 pontos.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a FeNO e o QVAP, a saber, coeficiente de correlação de Pearson  $r=0,136$ ;  $p=0,384$ , conforme ilustrado na Figura 2.

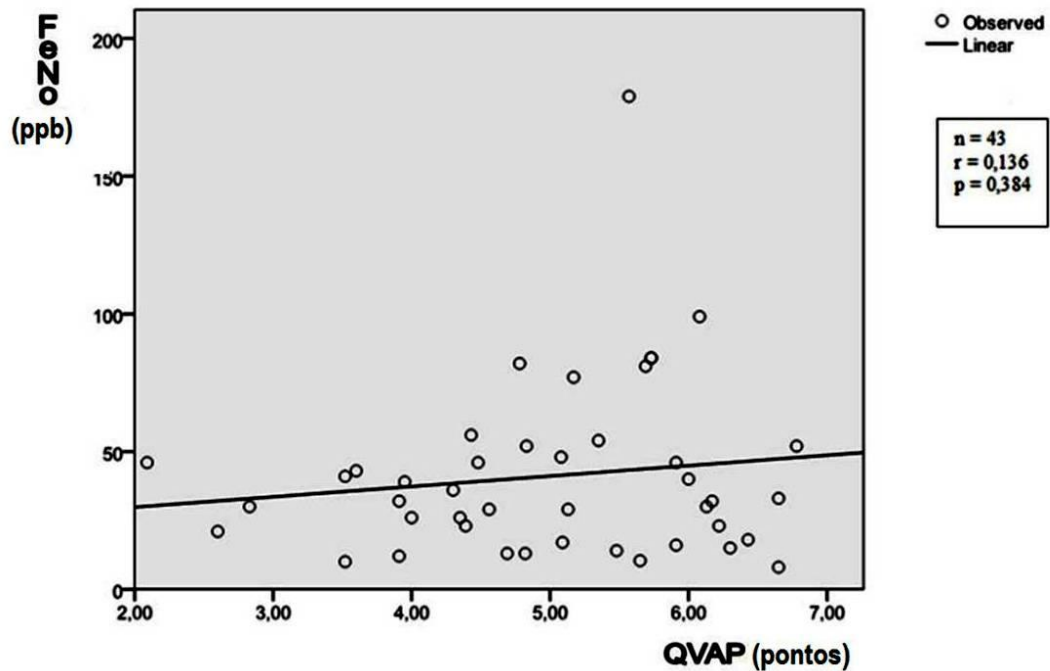


Figura2 – Correlação entre o QVAP e a FeNO

## Discussão

A asma é uma doença complexa com ampla variação entre os indivíduos. Quando não controlada, se relaciona com piora da qualidade de vida e maior utilização dos serviços de saúde, efetivada por meio de consultas não agendadas, atendimentos em pronto atendimento e hospitalizações. No entanto, o clínico deve estar atento à possibilidade da ausência desses sintomas não implicar em ausência de inflamação nas vias aéreas. Assim, para um manejo mais adequado e eficaz da doença, é necessário que parâmetros clínicos se aliem à avaliação da qualidade de vida e à aferição da FeNO, pois estes avaliam diferentes aspectos da doença e se complementam.

Estudos que avaliaram a correlação entre a qualidade de vida e a fração exalada do óxido nítrico são escassos.

O atual estudo avaliou a correlação entre a qualidade de vida aferida por um questionário e a fração exalada do óxido nítrico, um marcador inflamatório da asma, em pacientes com asma não controlada ou parcialmente controlada. Não houve correlação significativa entre tais parâmetros.

A amostra do presente estudo foi composta por pacientes com o diagnóstico de asma bem definido. Foram excluídos todos aqueles que apresentaram má adesão ao tratamento;

assim como aqueles com técnicas inalatórias inadequadas. A maioria dos pacientes possuía teste alérgico e todos tinham prova broncodilatadora positiva.

O questionário da qualidade de vida em asma pediátrica foi aplicado conforme as orientações preconizadas por Juniper<sup>8</sup> e foram excluídos todos os pacientes que apresentaram dificuldades em respondê-lo.

A FeNO mostrou-se elevada em relação aos valores esperados para a faixa etária da amostra. Tal achado corrobora aqueles relatados em estudos anteriores<sup>10-13,16</sup> e pode indicar apenas que elevados níveis de óxido nítrico têm alta sensibilidade para o diagnóstico de asma<sup>22-26</sup>, ou também, que pacientes atópicos apresentam FeNO mais alta que os não atópicos<sup>27-29</sup>. Tal conclusão se aplica ao estudo, no qual 62,8% dos pacientes apresentaram reação alérgica a no mínimo dois dos dez alérgenos pesquisados.

Em outro estudo transversal, Wilson *et al* também não encontraram correlação significativa entre qualidade de vida e fração exalada do óxido nítrico numa população composta por 58 pacientes com idade entre seis e 19 anos, com asma de amplo espectro de gravidade clínica<sup>16</sup>. Porém, a qualidade de vida não foi aferida pelo QVAP, e sim, por relatos dos sintomas pelos pacientes ambulatoriais e dados obtidos em prontuários, no caso dos pacientes com asma leve.

Em outro estudo, Stirling *et al* observaram 26 pacientes entre 28 e 32 anos de idade, com asma grave, por um período de 15 dias e também não encontraram correlação a entre a FeNO e os sintomas da asma<sup>30</sup>.

Contraditórios ao resultado obtido, existem estudos que demonstram correlação entre os sintomas da asma pontuados pelo QVAP e a FeNO<sup>31</sup>. Como exemplo, temos o estudo de Groenke *et al*, cuja amostra era composta por 10 pacientes com asma grave. Neste estudo, os autores encontraram uma correlação negativa entre a pontuação do questionário de qualidade de vida e os níveis de NO exalados<sup>30</sup>. Porém, o estudo em questão, diferente do atual, foi uma análise longitudinal.

Como limitação do presente estudo, está o número modesto de pacientes que compuseram a amostra, embora tenha sido semelhante em tamanho a outros estudos em crianças<sup>16,32</sup>. Além disso, não houve avaliações sequenciais dos pacientes; e, aqueles com asma controlada não foram incluídos.

O presente estudo sugere que a ausência de correlação entre o QVAP e a FeNO provavelmente reflete os diferentes aspectos da doença avaliados por cada marcador. Um estudo anterior, realizado por Juniper *et al*, corrobora tal achado<sup>33</sup>. Nele, os autores



concluíram que o estado geral de saúde de um paciente asmático tem quatro componentes distintos: a qualidade de vida relacionada especificamente aos sintomas da asma, o calibre das vias aéreas, a presença de sintomas diurnos e a presença de sintomas noturnos. Com base nesta linha de argumentação, não é totalmente inesperado que as diferentes avaliações da asma não se correlacionem.

O achado de pontuações elevadas no QVAP não indica, necessariamente, que o paciente está totalmente assintomático. A inflamação pode modificar a percepção dos sintomas em alguns indivíduos<sup>34</sup>. Da mesma forma, alguns pacientes assintomáticos podem ter provas concretas de inflamação.

A mensuração da FeNO tem contribuído muito para a compreensão dos mecanismos subjacentes da asma, que são complexos e sem relação clara entre índices de inflamação e sintomas. A FeNO tem se mostrado de grande valia quando utilizada no acompanhamento dos pacientes asmáticos devido à possibilidade de detectar precocemente a inflamação das vias aéreas e, conseqüentemente, prevenir exacerbações em crianças assintomáticas, sem comprometimento da qualidade de vida, mas que já possuem inflamação silenciosa<sup>35-37</sup>.

Apesar de não ter sido encontrada correlação entre o QVAP e a FeNO, para elucidar plenamente tal questão, novos estudos envolvendo pacientes não atópicos e com asma de amplo espectro de gravidade clínica devem ser realizados.

Estudos longitudinais e que envolvam um maior número de pacientes podem contribuir para melhor compreensão do comportamento entre essas variáveis.

Em suma, não é plenamente claro, mas suspeita-se que os sintomas da asma decorram de uma complexa integração de vários fatores<sup>38</sup>, alguns dos quais são independentes da inflamação eosinofílica. Portanto, diferentes testes, como o QVAP e a FeNO estariam refletindo diferentes aspectos da doença, de um modo ainda não totalmente conhecido. Cada método oferece informações diversas, porém complementares sobre os diversos aspectos dos mecanismos que levam à dificuldade do controle da asma.

## Referências Bibliográficas

- 1) Nunes C, Ladeira S, Rosado Pinto J. Definição, epidemiologia e classificação da asma na criança. In A criança asmática no mundo da alergia. Rosado Pinto J, Morais de Almeida M (Eds.) Lisboa 2003; 35-55.
- 2) National Institute Of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report; 2007.
- 3) World Health Organization (site internet). Disponível em : <http://www.who.int/>
- 4) Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999; 402:B2-4.
- 5) Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J* 1999; 13:2-4.
- 6) Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol* 1997;15:17-21.
- 7) Cramer JA, for the Subcommittee on Outcome Measurement in Epilepsy. Principles of Health-related Quality of Life: Assessment in Clinical Trials. *Epilepsia* 2002; 43:1084-95.
- 8) 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;14:902-7.
- 9) Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*. 1993;6:1368-70.
- 10) Byrnes CA, Dinarevic S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:312-8.
- 11) Kovesi T, Dales R. Exhaled nitric oxide and respiratory symptoms in a community sample of school aged children. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:1198-205.
- 12) Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J*. 2003;21:433-8.
- 13) Nordvall SL, Janson C, Kalm-Stephens P, Foucard T, Toren K, Alving K. Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in schoolchildren. *Allergy*. 2005;60:469-75.
- 14) National Heart, Lung, Blood Institute. Guidelines for diagnosis and management of asthma. Washington: National Institutes of Health; 1997. (NIH Publication No. 97-4051A.)

- 15) Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P. et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:473-8.
- 16) Wilson NM, James A, Uasuf C, Payne DN, Hablas H, Agrofioti C, Bush A. Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:125–132.
- 17) Ehrs PO, Sundblad BM, Larsson K. Quality of Life and Inflammatory Markers in Mild Asthma. *CHEST* March 2006; vol. 129, n° 3: 624-631.
- 18) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, update 2005.
- 19) National Institute Of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report; 2007.
- 20) ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide,2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912-30.
- 21) Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW. et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1130-6.
- 22) Ottaviano G, Lund VJ, Coles S, Staffieri A, Scadding GK. Does peak nasal inspiratory flow relate to peak expiratory flow? *Rhinology.* 2008; 46:200-3.
- 23) De Jongste JC. Surrogate markers of airway inflammation: inflammometry in paediatric respiratory medicine. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:354–60.
- 24) Byrnes CA, Dinaveric S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:312-18.
- 25) Kharitonov SA, Gonio F, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J.* 2003;21:433-8.
- 26) Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077-82.
- 27) Jentzsch NS, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PA. Nitric oxide in children with persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:193-6.
- 28) Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002; 57:518-23.

- 29) Brussee JE, Smith HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS. *et al.* Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J* 2005; 25:455-61.
- 30) Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF, Barnes PJ. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids: Asthma and Allergy Group. *Thorax* 1998; 53:1030–1034.
- 31) Groenke L, Mucke M, Paasch K, et al. Exhaled NO as a descriptor of the quality of life status in a longitudinal analysis of patients with severe asthma [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A321.
- 32) Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, Boner AL. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13: 1386–90. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13f25.x.
- 33) Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J* 2004; 23:287–291.
- 34) Veen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. Relation to sputum eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1134–41.
- 35) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352:2163-73.
- 36) Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax.* 2003;58:494-9.
- 37) Byrnes CA, Dinarevic S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A. Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:312-8.