

Artigo Original

Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE)* Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study)

JOSÉ MIGUEL CHATKIN¹, DANIELA CAVALET-BLANCO², NÓRIS COIMBRA SCAGLIA³,
ROBERTO GUIDOTTI TONIETTO⁴, MÁRIO B WAGNER⁵, CARLOS CEZAR FRITSCHER⁶

RESUMO

Objetivo: Avaliar a adesão ao tratamento preventivo de asma persistente moderada e grave. **Métodos:** Médicos de vários Estados do país foram contactados para selecionar asmáticos persistentes moderados ou graves, maiores de doze anos. Os pacientes receberam salmeterol/fluticasona 50/250 µg *diskus* durante 90 dias (sendo orientados a retornarem as embalagens ao final do estudo para conferência da dosagem total utilizada). Receberam telefonemas da equipe do estudo no início e ao final de 90 dias para que fosse avaliada a adesão. Foi considerado como aderente ao tratamento o asmático que utilizou no mínimo 85% das doses prescritas. As variáveis estudadas foram sexo, idade, cor, estado civil, escolaridade, tabagismo atual, outras atopias, co-morbidades, gravidade da asma, uso de outras medicações e número de hospitalizações por asma. **Resultados:** Foram incluídos 131 pacientes oriundos de quinze estados, com taxa geral de adesão de 51,9%. Houve diferença significativa na adesão quanto à gravidade da asma (maior adesão nos casos graves; $p = 0,02$). Não houve diferença estatisticamente significativa nas demais variáveis. **Conclusão:** A taxa geral de adesão ao tratamento de manutenção da asma foi baixa.

Descritores: Asma/quimioterapia; Asma/prevenção & controle; Cooperação do paciente; Educação do paciente; Relações médico-paciente

ABSTRACT

Objective: To determine the rate of compliance with preventive treatment of moderate and severe persistent asthma. **Methods:** Physicians at various medical centers across the country were invited to nominate patients for participation in the study. Inclusion criteria were being over the age of 12 and presenting moderate or severe persistent asthma. Participating patients received salmeterol/fluticasone 50/250 µg by dry powder inhaler for 90 days and were instructed to return the empty packages at the end of the study as a means of determining the total quantity used. In order to evaluate compliance, a member of the research team contacted each patient via telephone at the study outset and again at the end of the 90-day study period. Asthma patients were considered compliant with the treatment if they used at least 85% of the prescribed dose. The following variables were studied: gender, age, race, marital status, years of schooling, smoking habits, other atopic conditions, comorbidities, asthma severity, use of other medication and number of hospital admissions for asthma. **Results:** A total of 131 patients from fifteen states were included. The overall rate of compliance was found to be 51.9%. There was a significant difference in compliance in relation to asthma severity: compliance was greater among patients with severe persistent asthma than among those with moderate persistent asthma ($p = 0.02$). There were no statistically significant differences among any of the other variables. **Conclusion:** The overall rate of compliance with maintenance treatment of asthma was low.

Keywords: Asthma/drug therapy; Asthma/prevention & control; Patient compliance; Patient education; Physician-patient relations

* Trabalho realizado no Hospital São Lucas da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Professor Titular Medicina Interna/Pneumologia Faculdade da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil; Pós-Doutor pela University of Toronto, Canadá.

2. Doutor em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Acadêmica de Enfermagem da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Profesor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil; Pós-Doutor pela University of London.

6. Professor Titular Medicina Interna/Pneumologia Faculdade Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: José Miguel Chatkin. Av. Ipiranga 6690 3º andar- Pós-Graduação - CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: jmchatkin@pucrs.br

Recebido para publicação em 27/12/04. Aprovado, após revisão, em 9/11/05.

INTRODUÇÃO

A asma é uma condição crônica que pode ser controlada por uma série de medidas que incluem, na maioria das vezes, o uso de medicamentos que diminuem a inflamação nas vias aéreas e que aliviam os sintomas conseqüentes à obstrução ao fluxo aéreo.⁽¹⁾ Nesse contexto de necessidade de tratamento prolongado, a asma pode servir de paradigma e de fonte de estudo comparativamente a outras situações crônicas como diabetes, epilepsia, hipertensão e tabagismo,⁽²⁾ já que o uso de medicações de alívio e preventivas, além da atenção a certos itens, como orientação médica e plano de tratamento entre outros, pode melhorar significativamente a qualidade de vida do paciente.⁽³⁾

A adesão ao tratamento é um dos itens fundamentais para a mencionada melhoria de qualidade de vida. A ocorrência de baixa adesão a esquemas terapêuticos em doenças crônicas está bem documentada, com cerca de apenas 50% dos pacientes agindo estritamente conforme as orientações recebidas da equipe de profissionais da saúde, seja em regimes preventivos ou terapêuticos.⁽⁴⁾

Em asma, estudos mostram que, a cada ano, em todo o mundo, cerca da metade das prescrições médicas não são obedecidas,⁽⁵⁻⁶⁾ podendo este percentual variar de 20% a 72%, conforme o sexo, faixa etária, condição socioeconômica e gravidade da doença, entre outros fatores.⁽⁷⁻⁸⁾ Esses achados de baixa adesão ao tratamento da asma repetem-se em muitos países, como EUA, Austrália, Canadá e Reino Unido,⁽⁹⁾ sendo provavelmente uma das causas para as altas taxas de morbidade relacionadas à asma.^(2,10) Nos EUA, cerca de 40% dos pacientes com asma moderada e grave apresentam despertares noturnos, enquanto que na Europa 28% dos asmáticos apresentam semanalmente pelo menos uma noite maldormida em conseqüência da asma não controlada, possivelmente por adesão insatisfatória aos esquemas preventivos.⁽¹¹⁾ Alguns autores⁽⁶⁾ demonstraram que a adesão aos corticóides inalatórios estava significativa e inversamente associada ao número de visitas a emergências e ao uso de corticóide oral.

No Brasil, há carência de estudos abrangentes sobre esse assunto, embora haja evidências inequívocas de que a asma seja um componente importante da morbimortalidade da população do país.⁽¹²⁻¹⁶⁾

Este trabalho visou a avaliar, através da inclusão de pacientes de vários centros do país, o grau de adesão ao tratamento de manutenção preventivo dispensado por profissionais a pacientes com asma persistente moderada e grave.

MÉTODOS

Em um delineamento prospectivo, médicos clínicos oriundos de quinze Estados do país foram convidados a participar do estudo, com o objetivo de incluir pacientes classificados por médicos assistentes como portadores de asma persistente moderada ou grave, de acordo com os critérios do III Consenso Brasileiro no Manejo de Asma.⁽³⁾ A cada médico foi enviado material com descrição do protocolo, salientando os critérios de inclusão e exclusão, orientações gerais a serem fornecidas aos pacientes quanto à asma e ao uso dos dispositivos, termo de consentimento pós-informação e três *diskus* de salmeterol/fluticasona 50/250 µg, para distribuição gratuita por três meses aos pacientes.

Os pacientes, após a assinatura do termo de consentimento e inscrição do caso pelo médico assistente, eram contatados por telefone por um profissional especificamente treinado (co-autor) da equipe central localizada no Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, de Porto Alegre (RS). O telefonema inicial era conduzido para registro de dados demográficos e clínicos e o final, ao término de três meses, para avaliação da adesão ao tratamento. Nesta ocasião, recebiam instruções para retorno das embalagens (três *diskus*), sem custos para o participante, à equipe central, a qual realizava a contabilidade definitiva das doses realmente utilizadas.

Os critérios de inclusão foram, além do diagnóstico de asma persistente moderada ou grave, idade maior ou igual a doze anos, com diagnóstico havia no mínimo três meses, escolaridade suficiente para preenchimento dos formulários, telefone residencial disponível, ausência de outra doença que pudesse interferir no estudo e não adição a álcool ou outras drogas.

Os critérios de exclusão foram asma persistente leve, gravidez, puerpério e amamentação, presença de co-morbidades ou uso de outras medicações que pudessem interferir na avaliação do estudo, ou previsão de troca do médico assistente em pe-

riodo próximo. Foi também prevista a exclusão dos pacientes que assim o desejassem ou que não cooperassem com a coleta de informações, em qualquer momento do estudo.

O desfecho principal, adesão, foi medido pelo número total de doses utilizadas da medicação dividido pelo número de doses prescrito para o tempo considerado no estudo (três meses). Não foi realizada subanálise da adesão para cada uma das embalagens da medicação. Os asmáticos que usaram mais que 85% das doses previstas da medicação foram considerados aderentes ao tratamento.

As variáveis estudadas foram idade, sexo, raça, estado civil (considerado aqui apenas como com ou sem companheiro fixo), escolaridade (ensino fundamental, médio ou superior), tabagismo (atual, ex-fumantes ou nunca fumantes), características de gravidade da asma (estágio, confirmação de uso de medicação de resgate e de despertares noturnos), frequência de comparecimento à emergência e de existência de internações hospitalares por asma, e presença de outras atopias e de comorbidades, além de uso crônico de outras medicações (que não para tratamento da asma).

Esta investigação recebeu o codinome de Estudo Adere para facilitar a comunicação entre os investigadores. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em consonância com a Resolução 346/05-CNS. Os médicos colaboradores foram selecionados por serem considerados seguidores das Normas de Boas Práticas Clínicas.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informado antes de ingressarem no estudo, cujo conteúdo e processo de obtenção estava de acordo com as exigências normativas aplicáveis.

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em uma margem de erro máxima de 10% e supondo prevalência de adesão de cerca de 50%, de modo que se calculou serem necessários pelo menos 100 pacientes no estudo, para um poder de 80% e $\alpha=0,05$.

Para descrição dos dados foram utilizadas, para as variáveis quantitativas, médias e desvios-padrão, e para as variáveis categóricas, frequências e percentagens. Nas situações de assimetria das variáveis quantitativas, foram utilizadas medianas e amplitudes interquartis. Avaliações de significância foram determinadas pelo teste *t* de Student (dados quantitativos), qui-quadrado (dados categóricos) e

teste U de Mann-Whitney (dados quantitativos assimétricos). A força de associação entre as variáveis estudadas foi estimada pelo *odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Para ajustar os efeitos de potenciais confundidores foi usado o modelo de regressão logística múltiplo. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS.

RESULTADOS

Foram incluídos inicialmente 135 pacientes, sendo que em 4 casos não foi possível o contato telefônico inicial. Assim, foram analisados os dados de 131 pacientes, cujas características demográficas estão descritas na Tabela 1. A idade média do grupo foi de $44,4 \pm 16,6$ anos, sendo que no grupo que aderiu ao tratamento foi de $44,9 \pm 16,2$ anos e no que não aderiu foi de $43,6 \pm 17,2$ anos ($p=0,70$).

TABELA 1

Características demográficas dos pacientes (n = 131)

Características	Pacientes
Idade \pm DP, anos	44,4 \pm 16,6
Sexo feminino, f (%)	93 (71,0)
Raça, caucasiana, f (%)	78 (59,5)
Procedência, Sudeste, f (%)	95 (72,5)
Estado civil, com companheiro, f (%)	60 (45,8)
Escolaridade, f (%)	
Fundamental	57 (43,5)
Médio	55 (42,0)
Superior	19 (14,5)
Estágio da asma, persistente grave, f (%)	61 (47,3)
Uso de medicação de resgate ¹ , mediana (P25-75)	4 (0-14)
Nº comparecimentos à emergência por asma ² , média (DP)	0,6 (1,1)
Nº internações hospitalares por asma ³ , média (DP)	4,7 (11,7)
Nº despertares noturnos por asma ⁴ , média (DP)	0,7 (1,5)
Uso de outras medicações ⁵ , f (%)	54 (41,2)
Presença de outras atopias, f (%)	74 (56,5)
Presença de outras co-morbidades, f (%)	46 (35,1)
Nº fumantes, f (%)	7 (5,3)

¹Uso de medicação de resgate da asma por semana. ²Consultas em emergência por crise de asma por ano. ³Numero de internações hospitalares por paciente. ⁴Despertares noturnos por semana. ⁵Frequência de uso de qualquer outra medicação concomitante exceto para asma; DP: desvio-padrão; f: frequência observada.

Foi observada taxa de adesão de 51,9% (intervalo de confiança de 95%: 43,0 - 60,7). Na Tabela 2 estão descritas as taxas de adesão ao tratamento conforme cada uma das variáveis estudadas, e também estão sumarizados os achados referentes à análise bivariada.

TABELA 2

Taxas de adesão conforme variáveis selecionadas e análise bivariada (n = 131)

Variáveis	n	Taxa de adesão (%)	OR	IC 95%	p
Sexo					
Masculino	38	65,8	2,2	1,0-4,9	0,05
Feminino	93	46,3			
União estável					
Sim	60	58,3	1,61	0,8-3,2	0,22
Não	71	46,5			
Escolaridade					
Fundamental	57	52,6	1		
Médio	55	56,4	0,9	0,5-1,8	0,96
Superior	19	36,8	1,4	0,5-4,2	0,63
Raça					
Caucasiana	78	52,6	1,07	0,5-2,1	0,90
Não-caucasiana	53	50,9			
Medic. resgate p/asma					
Sim	88	55,7	1,59	0,8-3,3	0,26
Não	43	44,2			
Estágio asma persistente					
Moderada	69	42,7	0,42	0,2-0,8	0,02
Grave	62	63,9			
Outras atopias					
Sim	74	48,7	0,74	0,4-1,5	0,48
Não	57	56,1			
Busca de emergências					
Sim	51	58,8	1,58	0,8-3,2	0,22
Não	80	47,5			
Hospitalização p/asma					
Sim	70	54,3	1,23	0,6-2,4	0,61
Não	61	49,2			
Despertares noturnos					
Sim	33	63,6	1,90	0,8-4,3	0,16
Não	98	48,1			
Uso outras drogas					
Sim	54	55,6	1,28	0,6-2,6	0,59
Não	77	49,4			
Co-morbidades					
Sim	46	54,4	1,16	0,6-2,4	0,72
Não	85	50,6			
Tabagismo atual					
Sim	07	42,9	0,68	0,1-3,1	0,71
Não	124	52,4			

n: nº de casos; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: significância estatística.

TABELA 3

Análise de fatores selecionados associados à adesão ao tratamento de asma, com estimativas de *odds ratio*, intervalo de confiança de 95% e significância estatística

Fatores	Regressão logística		
	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	1,9	0,8-4,4	0,15
C/ companheiro estável	1,1	0,5-2,5	0,80
Escolaridade			
Fundamental	1,0		
Médio	1,0	0,5-2,4	0,93
Superior	0,4	0,1-1,3	0,13
Asma persistente grave	2,4	1,1-5,1	0,003

OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: significância estatística.

A Tabela 3 apresenta as variáveis consideradas no estudo de acordo com a análise multivariada regressão logística.

Na análise bivariada, sexo masculino foi fator de proteção para adesão em relação ao feminino (*odds ratio* 2,2; intervalo de confiança de 95%: 1,0 - 4,9; p = 0,05), não confirmado, entretanto, na análise multivariada. Houve maior adesão, com significância estatística, nos asmáticos que se encontravam no estágio persistente grave em relação aos persistentes moderados, isto é, quanto mais grave a asma, maior foi a taxa de adesão observada, tanto na análise bivariada como na regressão logística (*odds ratio* 0,4; intervalo de confiança de 95%: 0,2 - 0,8; p = 0,02 e *odds ratio* 2,4; intervalo de confiança de 95%: 1,1 - 5,1; p = 0,03, respectivamente).

A adesão ao tratamento entre os asmáticos persistentes moderados foi de 43% e entre os persistentes graves de 64%.

Não houve diferença estatisticamente significativa para os demais fatores estudados (idade, raça, estado civil, sexo, escolaridade, tabagismo atual, concomitância com outras atopias, presença de comorbidades, uso de outras medicações, internações e comparecimento a emergências por asma, uso de medicações de resgate para asma e despertares noturnos).

DISCUSSÃO

Pelo que pudemos observar na literatura nacional, este trabalho foi o primeiro estudo de adesão

ao tratamento de manutenção de asma e de alguns dos seus principais fatores intervenientes, em pacientes procedentes de várias regiões do Brasil. A taxa geral de adesão foi de cerca de 52%, semelhante a resultados encontrados em outros países.^(6,19)

Para contornar a presente discussão na literatura sobre a conveniência do tratamento continuado ou intermitente em casos de asma persistente leve,⁽²⁰⁻²¹⁾ portadores desta situação clínica foram excluídos no delineamento do estudo.

Há vários fatores a serem considerados no entendimento da adesão/não adesão a um tratamento continuado. Neste estudo, alguns puderam ser analisados. Assim, o estágio de asma persistente grave foi a variável que apresentou associação com maior adesão ao tratamento. Entretanto, não foi encontrada associação de não adesão com outras variáveis indicativas de doença fora de controle, como o número de comparecimentos a emergências, uso de medicação de resgate ou internações por asma. Outras variáveis usualmente associadas à maior adesão ao tratamento, como estado civil (neste estudo considerados como com ou sem companheiro estável), melhor escolaridade, presença de outras doenças crônicas e uso crônico de outras medicações, internações hospitalares e comparecimentos a emergências por asma⁽²²⁾ não se mostraram significativas no presente estudo. Para se definir se estas são características especiais da população em estudo ou consequência do tamanho amostral, seria necessário incluir maior número de pacientes. O presente estudo apresenta limitações quanto à validade externa, especialmente devido ao tamanho da amostra, às proporções variáveis de pacientes incluídos para cada região demográfica do Brasil e possíveis vieses de seleção, de modo que todas as inferências e conclusões devem ser consideradas iniciais, já que se aplicam apenas especificamente à população estudada.

A influência do gênero, usualmente considerando o sexo feminino como de maior propensão à adesão, também não pôde aqui ser confirmada. Registrou-se tendência de menor adesão em pacientes do sexo feminino na análise bivariada, achado que não se manteve na regressão logística.

Restrição econômica é um fator significativo de adesão incompleta ao tratamento, principalmente em condições de prescrição continuada de determinado fármaco.⁽²³⁻²⁵⁾ Assim, é possível que as taxas de adesão aqui encontradas sejam, ao extrapolar-se

para a população em geral, ainda mais baixas, considerando-se que a medicação foi disponibilizada sem custos a todos os pacientes incluídos no estudo.

Medo de efeitos adversos, principalmente dos corticóides,⁽²⁶⁾ dúvidas quanto à efetividade do esquema proposto, e mau entendimento das orientações recebidas⁽²⁷⁾ podem resultar em expectativas divergentes entre paciente e médico, apesar das intenções favoráveis de ambos.⁽²⁸⁾

Desse modo, os pacientes considerados como não aderentes a um tratamento não podem ser simplesmente classificados como difíceis, irresponsáveis ou não colaborativos, pois talvez só tenham recebido poucas orientações, não tenham entendido corretamente as informações que lhes foram repassadas ou ainda não tenham conseguido introduzir sua medicação na rotina diária.^(4,27) Estes aspectos não foram avaliados neste estudo.

Além disso, a adesão a um regime terapêutico não é condição dicotômica, podendo haver amplo espectro no percentual de uso das medicações. Em fase assintomática da doença⁽²⁰⁻²¹⁾ há tendência de subutilização dos fármacos e nos períodos de exacerbação o doente tende a tornar-se completamente aderente à prescrição e às orientações médicas. Esta situação é particularmente complexa em asma, pois foi demonstrado que a taxa de adesão é considerada baixa mesmo em pacientes recémegressos de internações por esta doença.⁽²⁹⁾

Essas considerações têm feito ampliar o conceito do termo adesão para o de um envolvimento ativo, voluntário e colaborativo do paciente com seu profissional de saúde, em ações mutuamente aceitáveis, para que se produza resultado preventivo ou terapêutico em saúde. A idéia anterior de adesão significar apenas o grau com que um paciente segue as instruções médicas,⁽³⁰⁾ apesar de estar progressivamente entrando em desuso, ainda é utilizada pela objetividade dos dados, que facilita o desenho dos estudos.

O conceito de má adesão às instruções médicas está ligado a consequências adversas à saúde, como progressão da doença, exacerbações, prescrição e uso desnecessário de medicamentos mais potentes e eventualmente mais tóxicos, busca mais freqüente de serviços de emergência e, finalmente, a fracassos terapêuticos. É, portanto, fator importante de sobrecarga no custo da doença para o sistema de saúde.⁽⁷⁾

As informações aqui descritas retratam, pela primeira vez, um panorama da adesão ao trata-

mento por parte dos asmáticos oriundos de vários centros do país. Estas informações poderão servir de base à avaliação da eficácia de medidas que visem a melhorar a adesão ao tratamento em asma.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos médicos que colaboraram com o estudo ADERE:

Alcades E. P. de Souza; Alex G. Macedo; Alexandre A. de Araújo; Alfredo Franco Júnior; Aloísio S. Proba; Ana C. V. Paulino; Ana G. M. Guedes; Ana R. S. de Campos; Ana S. C. Laos; André A. C. Nunes Filho; André L. Tognoli; Anete Guimarães; Antônio Delfino de Oliveira Júnior; Antônio G. M. Cavalcante; Antônio N. Cincotto; Antônio P. Coelho; Antônio Pimentel Júnior; Araken T. C. Brito; Ariane M. V. de Souza; Carlos R. R. Gauz; Carlos R. Martins; Cássia V. Ferraz; César A.A. Espina; Cibele F. Pereira; Ciro de C. Botto; Claudia P. da S. C. Pantoja; Clóvis Botelho; Cyro T. da Silva Júnior; Dalmo J. Monteiro; David V. Koza; Débora G. Moreira; Déborah A. Patrocínio; Douglas Bernardi; Durval C. Bicudo; Edson Muniz Júnior; Eduardo F. Hage; Enio de Queiroz; Fabiano L. Schwingel; Fábio A. Gomes; Felipe N. da Silva; Fernanda M. de Oliveira; Fernando Lundgren; Francisco A. D. Lopes; Gislleny N. C. Rocha; Gláucia M. R. Z. Leal; Grazzia Venâncio; Guilherme J. Costa; Heicilainy D. C. Gondin; Helena R. Weinreich; Hélia G. Vancini; Hisbello Campos; Humberto Rodrigues Júnior; Isabel M. Lopes; Isaías J. de Barros; Jair Vergínio Júnior; Jairo Araújo; João A. P. de Carvalho; Jorge R. Castanheira; José B. Abreu; José C. da S. Marques; José E. D. Cansado; José E. Rodrigues; José Laerte da Silva Júnior; José L. M. Rios; Joseba A. N. Echevarria; Keyla de M. Maia; Liana M. J. B. Matted; Lilian A. M. Queiroz; Luciana da M. Perez; Luiz A. Rodrigues; Luiz E. M. Campos; Luiz F. Vasconcellos; Magna A. Q. Coelho; Makoto Saito; Marcelo de P. Lima; Márcia Diniz; Márcia M. da C. Moura; Marcílio de A. Reis; Márcio A. Neis; Márcio A. Adovane; Marco R. Russo; Marcos A. B. de Oliveira; Maria C. de O. Raffi; Maria E. de A. Macedo; Maria E. C. de Aquino; Maria H. G. Nunes; Maria M. Polônia; Maria S. C. Orlosom; Marisia de A. Ritti; Marta E. Kalil; Marta F. L. de Sá; Mauri M. Rodrigues; Miguel A. Aidé; Mirian H. Katz; Mônica F. Rick; Neusa O. M. Palis; Orlando H. de Oliveira; Parasco Dracoularis Sobrinho; Pares P. de S. Brasil; Paulo de T. G. Muller; Paulo H. B. Bizarria; Paulo M. L. de Oliveira; Paulo R. Albuquerque; Pedro A. Cabral; Pedro C. Fagundes; Pedro E. Macchione; Renato E. Macchione; Renato Maciel; Ricardo Magaldi; Ricardo Temebojm; Ricardo T. Leme; Roberto Boldrin Júnior; Roberto R. Gonzales; Rodrigo P. Magaldi; Roseane Marchiori; Rosemary Gerhard; Salomão A. Gerech; Sebastião A. Benetti; Sérgio Baldisserotto; Sérgio de A. Neves; Sérgio R. C. da Silva; Sérgio R. Nacif; Silvana E. Romano; Silvana Macedo; Sílvia E. C. Macedo; Solange M. Gomes; Sônia M. da S. Dracoularis; Suzana G. V. Horta; Sylvio de Rossi Júnior; Tânia L. A. D. C. dos Santos; Thaís de A. C. de Lara; Virgílio A. N. de Aguiar; Walderez da S. Teixeira; Walter Costa; Wilson Carneiro Silva Júnior.

REFERÊNCIAS

1. Chung KF, O'Byrne P. Pharmacological agents used to treat asthma, In: Chung KF, Fabbri L, editors. Asthma. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2003. p. 339-75.
2. Sabaté E, editor. Adherence to long-term therapies: evidence for action [monography on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003. [cited 2005 Jul 17]. Available from: http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol. 2002;28 Supl 1:S1-S28.
4. Sawyer SM, Aroni RA. Sticky issue of adherence. J Pediatr Child Health. 2003;39(1):2-5.
5. Clepper I. Noncompliance: the invisible epidemic. Drug Topics. 1992;136(17):44-65.
6. Williams LK, Pladevall M, Xi H, Joseph C, Lafata JE, Ownby DR, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(6):1288-93.
7. Adams RJ, Fuhlbridge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(1):58-64.
8. Taylor DM, Auble TE, Calhoun WJ, Monsesso VN Jr. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with international consensus guidelines. Chest. 1999; 116(6):1638-45. Comment in: Chest. 1999;116(6):1509-10.
9. Sabaté E. The magnitude of the problem of poor adherence. In: Sabaté E, editor. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 7-9.
10. National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington, DC: 1999.
11. Partridge MR, Barnes G. Health professional and patient education, In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, editors. Asthma. London, UK: Arnold Publishers; 2000. p. 426.
12. Chatkin JM, Menna Barreto S, Fonseca NA, Gutierrez CA, Sears MR. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;82(3):287-92. Comment in: Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;83(6 Pt 1):572-3.
13. Lotufo PA, Benseñor IJM, Lolio CA. Mortality from asthma in the state of S.Paulo, Brazil (1970-1992). Rev Saúde Pública. 1995;29(6):434-9.
14. Naspitz CK, Solé D, Salto JJ. Beta 2-agonists and death from asthma. J Allergy Clin Immunol. 1994;93(3):677-8.
15. Solé D, Yamada E, Vana AT, Costa Carvalho BT, Naspitz CK. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in Sao Paulo, Brazil - International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). J Asthma. 1999;36(2):205-12.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet. 1998;351(9111):1225-32. Comment in: Lancet. 1998; 351(9111):1220-1; Lancet. 2001;357(9252):313-4.

17. Brasil. Ministério da Saúde. MERCOSUL. Grupo Mercado Comum do Sul. Resolução nº 129/96. Boas práticas clínicas. Boas práticas de pesquisa de farmacologia clínica. [texto na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [citado 2005 Set 9]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/bpcmerco.htm> .
18. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E6(R1) Guideline for good clinical practice [monograph on the Internet]. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 1996 [cited 2005 Sept 29]. Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>
19. Rand CS. Non-adherence with asthma therapy: more than just forgetting. *J Pediatr.* 2005;146(2):157-9. Comment in: *J Pediatr.* 2005;146(2):171-6.
20. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, Chinchilli VM, Craig TJ, Dimango EA, Deykin A, Fagan JK, Fish JE, Ford JG, Kraft M, Lemanske RF Jr, Leone FT, Martin RJ, Mauger EA, Pesola GR, Peters SP, Rollings NJ, Szeffler SJ, Wechsler ME, Israel E; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1519-28. Comment in: *ACP J Club.* 2005;143(3):60. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1589-91. *N Engl J Med.* 2005;353(4):424-7; author reply 424-7.
21. Fabbri LM. Does mild persistent asthma require regular treatment? *N Engl J Med.* 2005;352(15):1589-91. Comment in: *N Engl J Med.* 2005;352(15):1519-28.
22. Weinstein AG. Should patients with persistent severe asthma be monitored for medication adherence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(2):251-7.
23. Cabral AL, Carvalho WA, Chinen M, Barbiroto RM, Boueri FM, Martins MA. Are international asthma guidelines effective for low-income Brazilian children with asthma? *Eur Respir J.* 1998;12(1):35-40.
24. Chatkin JM, Zaslavski C, Orlandini L, Zagoury EL, Scliar MJ. A inclusão da asma brônquica nos programas de controle de doenças respiratórias agudas. *J Pneumol.* 1986;12(3):167-9.
25. Chatkin M, Menezes AMB, Albernaz E, Victora C, Barros FC. Fatores de risco para consultas em pronto-socorro por crianças asmáticas no sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 2000;34(5):491-8.
26. O'Connell EJ. Optimizing inhaled corticosteroid therapy in children with chronic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(1):74-83.
27. Cabana MD, Rand CS, Becher OJ, Rubin HR. Reasons for pediatrician non-adherence to asthma guidelines. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(9):1057-62.
28. Kravitz RL, Hays RD, Sherbourne CD, DiMatteo MR, Rogers WH, Ordway L, et al. Recall of recommendation and adherence to advice among patients with chronic medical conditions. *Arch Intern Med.* 1993;153(16):1869-78.
29. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, Stewart DY, Schmidt S, Chanmugan A, et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1281-5.
30. Meichenbaum D, Turk DC. Treatment adherence: terminology, incidence and conceptualization, In: Meichenbaum D, Turk DC, editors. *Facilitating treatment adherence.* New York: Plenum Press; 1987. p. 19-39.