

ASMA GRAVE NA PEDIATRIA

Severe Asthma in Pediatrics

Resumo

A asma é uma doença heterogênea e complexa, com diferentes fenótipos e endótipos, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, com os principais sendo sibilância, tosse, dispneia e opressão torácica, com fluxo de ar expiratório variável. Asma grave é considerada um subtipo de asma de difícil tratamento, tendo, na pediatria, uma prevalência estimada em torno de 3%, variando conforme cada população estudada. O diagnóstico baseia-se, principalmente, na avaliação clínica e funcional. Além da espirometria, a medida do pico de fluxo expiratório também pode ser de utilidade no diagnóstico e acompanhamento, assim como os níveis da fração exalada do óxido nítrico e a contagem de eosinófilos no sangue. Na investigação de um paciente com asma, pode ser avaliado o papel dos testes cutâneos para aeroalérgenos ou a dosagem da IgE total e específicas, assim como a realização de um teste de broncoprovocação com metacolina ou por meio de exercício. O tratamento visa atingir o controle da doença. O manejo personalizado do paciente é um conceito considerado fundamental, incluindo um ciclo contínuo de avaliação, ajuste do tratamento e revisão. Os medicamentos mais recomendados para tratamento da asma são os corticosteroides inalatórios, que, em doses baixas, proporcionam a maior parte dos benefícios clínicos para a maioria dos pacientes com asma. Podem ser associados ou não ao broncodilatador de longa ação podendo ser acrescentados os anticolinérgicos, os antagonistas do receptor do leucotrieno ou os imunobiológicos, dependendo da etapa de tratamento em que o paciente se encontra. Especial atenção deve ser dada ao cuidado com os fatores modificáveis, sendo a prevenção de riscos futuros um importante fator a ser considerado.

Palavras chave: Asma; Asma grave; Pediatria.

Abstract

Asthma is a heterogeneous and complex disease, with different phenotypes and endotypes, characterized by chronic inflammation of the airways, the main ones being wheezing, cough, dyspnea, and chest oppression, with variable expiratory airflow. Severe asthma is considered a subtype of asthma that is difficult to treat, with an estimated prevalence of around 3% in pediatrics, varying according to each population studied. Diagnosis is mainly based on clinical and functional assessment. In addition to spirometry, measurement



Ana Alice Amaral Ibiapina Parente¹

Michely Alexandrino Pinheiro Mascarenhas²; Paula do Nascimento Maia³; Rafaela Baroni Aurílio⁴.

1 Professora Associada de Pediatria FM/UFRJ ; Responsável pelo Serviço de Pneumologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ ; Mestre em Pediatria UFRJ ; Doutorado Clínica Médica – Pesquisa Clínica - UFRJ

2 Residência Médica em Pneumologia Pediátrica IPPMG/UFRJ ; Mestre em Enfermagem /Saúde trabalhador UERJ ; Doutoranda em DIP UFRJ

3 Professora Adjunta IDOMED/Estácio de Sá ; Mestrado e Doutorado em Clínica Médica UFRJ

4 Professora Adjunta do Departamento de Pediatria FCM/UERJ ; Pneumologista pediatria do IPPMG/UFRJ ; Mestrado e Doutorado em Clínica Médica UFRJ

E- mail: aaliceparente@gmail.com

of peak expiratory flow can also be useful in diagnosis and follow-up, as can levels of exhaled fraction of nitric oxide and blood eosinophil count. In the investigation of a patient with asthma, the role of skin tests for aeroallergens or the measurement of total and specific IgE can be evaluated, as well as the performance of a bronchial provocation test with methacholine or by means of exercise. The treatment aims to achieve control of the disease. Personalized patient management is a concept considered fundamental, including a continuous cycle of evaluation, treatment adjustment, and review. The most recommended medications for the treatment of asthma are inhaled corticosteroids, which, at low doses, provide most of the clinical benefits for most asthma patients. They may or may not be associated with the long-acting bronchodilator, and anticholinergics, leukotriene receptor antagonists, or immunobiologicals may be added, depending on the stage of treatment in which the patient is. Special attention should be given to the care of modifiable factors, and the prevention of future risks is an important factor to be considered.

Keywords: Asthma; Severe Asthma; Pediatrics.



Introdução

A asma é um grave problema de saúde global, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo e causando cerca de 1.000 mortes por dia. A maioria dessas mortes ocorre em países de baixa e média renda, sendo a maioria evitável. Interfere no trabalho, na educação e na vida familiar, especialmente quando afeta as crianças. Vale ressaltar que, o custo do tratamento da asma tanto à nível individual como para sistemas de saúde, está aumentando¹.

Definição

A asma é uma doença heterogênea e complexa, com diferentes fenótipos e endótipos, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Os principais sintomas são sibilância, tosse, dispneia e opressão torácica, com fluxo de ar expiratório variável, que pode se resolver espontaneamente ou em resposta à medicação. O quadro clínico varia ao longo do tempo e também em intensidade, com um percentual pequeno evoluindo com maior gravidade^{1,2}.

Embora sibilância no pré-escolar possa ser definida em crianças com idade de diagnóstico menor do que 6 anos, com confirmação de sibilância em pelo menos uma ocasião e com mais de um episódio de sibilância³, recentemente, foi proposto que, mesmo nesta faixa etária, o diagnóstico de asma pode ser estabelecido naqueles, que, além da recorrência da sibilância, seja improvável um diagnóstico alternativo e que ocorra uma resposta ao tratamento de asma, incluindo melhora sintomática em minutos após a administração de SABA (em um ambiente de saúde ou em casa) ou durante um teste diagnóstico com ICS diário mais SABA conforme necessário por 2 a 3 meses¹.

Asma grave é considerada um subtipo de asma de difícil tratamento⁴. Significa que a asma que não está controlada, apesar da adesão à terapia otimizada máxima e abordagem de fatores modificáveis, ou que piora quando o tratamento com altas doses é reduzido⁵.





Epidemiologia

Atualmente, a asma afeta 8,6% das crianças menores de 18 anos nos Estados Unidos⁶. Segundo o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), a prevalência global de asma grave em adolescentes é de 6,9%, variando de 3,8% na Ásia Pacífico, Norte e Leste da Europa a 11,3% na América do Norte⁷. Estudos sugerem que uma minoria de crianças com asma tenham realmente asma grave, com a prevalência estimada variando de 2,1% a 10%⁸. Rigorosa revisão sistemática e meta-análise avaliando a incidência e prevalência de asma grave na pediatria, encontrou uma prevalência de 3% na população europeia. Embora mais baixo que os dados anteriores, os autores ressaltam o número significativo de pacientes que exacerbam com frequência, com risco potencial de hospitalização e prejuízo na qualidade de vida. Salientam a necessidade da implementação de protocolos de identificação precoce e estratégias de manejo por parte dos pediatras⁹.

Diagnóstico

O diagnóstico de asma antes do início do tratamento baseia-se na identificação de um padrão característico dos principais sintomas respiratórios, assim como na variabilidade do fluxo de ar expirado. As evidências que sustentam o diagnóstico da asma devem ser registradas, quando o paciente se apresenta pela primeira vez, pois as características da asma podem melhorar espontaneamente ou com o tratamento. Muitas vezes, torna-se mais difícil a confirmação do diagnóstico após o início do tratamento. Como muitos pacientes não têm acesso à espirometria, o uso da medição do pico de fluxo expiratório (PFE) pode auxiliar no diagnóstico da asma¹. O tratamento da asma tem por objetivo atingir e manter o controle atual da doença e prevenir riscos futuros (exacerbações, instabilidade da doença, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento)^{1,2}.

O conceito de controle da asma compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas atuais, como sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite, necessidade reduzida de medicação de alívio dos sintomas; ausência de limitação das atividades físicas; e redução de riscos futuros, como exacerbações,



perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada (Quadro 1). A avaliação do controle, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas².

Quadro 1. Definição de controle da asma por diferentes instrumentos.

Instrumento/itens	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA ¹⁾			
Sintomas diurnos > 2 vezes por semana	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
Despertares noturnos por asma			
Medicação de resgate > 2 vezes por semana			
Limitação das atividades por asma			
ACQ-7 ^{2,3)}			
	Escore		
Número de despertares noturnos/noite	≤ 0,75	0,75 a < 1,5	> 1,5
Intensidade dos sintomas			
Limitação das atividades por asma			
Intensidade da dispneia			
Sibilância (quanto tempo)			
Medicação de resgate			
VEF ₁ pré-broncodilatador			
ACT ⁴⁾			
	Escore		
Limitação das atividades por asma	≥ 20	15-19	≤ 15
Dispneia			
Despertares noturnos por asma			
Medicação de resgate			
Autoavaliação do controle da asma			

GINA: *Global Initiative for Asthma*; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: *Asthma Control Test* – escore 0-5 por item. ²⁾O ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicação de resgate, é referido como ACQ-5.

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Recomendações para o manejo da asma. J Bras Pneumol. 2020 Mar; 46(1):1-16.

Em 2021, foram publicados os resultados de uma força tarefa que teve como objetivo a revisão sistemática das evidências que serviam de base para os testes comumente realizados no continente europeu para o diagnóstico da asma na faixa etária de 5-16 anos. Deste modo, propuseram recomendações práticas baseadas em evidências científicas. Uma das recomendações foi o diagnóstico não ser baseado apenas nos sintomas, devendo a espirometria com prova broncodilatadora fazer parte desta investigação. Da mesma forma, ressaltaram que não foram encontradas evidências para a realização de um teste terapêutico isolado para o diagnóstico. A variabilidade do PFE foi considerada uma alternativa, na impossibilidade da realização da espirometria. Os autores também recomendaram a medida da fração do óxido nítrico exalado (FeNO) como parte da busca diagnóstica. Reforçaram que, até o momento, na fase inicial, não

foram encontradas evidências para a realização rotineira de testes cutâneos para aeroalérgenos ou a dosagem da IgE total e específicas. No caso dos testes iniciais serem inconclusivos, pode ser avaliado um teste de broncoprovocação com metacolina ou por meio de exercícios¹⁰.

A espirometria está indicada para finalidades diagnósticas, de monitoramento, avaliação de disfunção e incapacidade, de pesquisas e estudo. Recomenda-se a obtenção de pelo menos três manobras com critérios de aceitabilidade e repetibilidade é definida em função da diferença entre as duas maiores medidas obtidas em manobras diferentes. A gradação da qualidade em espirometria está relacionada à aceitabilidade e à repetibilidade¹¹. Os valores de referência para a função pulmonar devem ser obtidos da mesma população na qual os testes serão aplicados pois variam extensamente de acordo com os países de derivação. As equações selecionadas para os diversos testes de função pulmonar devem constar nos relatórios de função pulmonar¹². Em 2012, um conjunto de equações da *Global Lung Function Initiative* (GLI) para adoção universal foi sugerida¹³. No Brasil, valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes foram calculados a partir de uma amostra da Cidade de São Paulo¹⁴ e, mais recentemente, um grande estudo brasileiro sobre valores de referência em pediatria incluiu crianças de 3-12 anos¹⁵. Recomenda-se a medida da variabilidade na função pulmonar expiratória antes e após o uso do broncodilatador. Se a espirometria não for possível, o PFE pode ser usado¹. Os novos medidores de pico de fluxo digital (PFD) avaliam tanto o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) como o PFE. Num estudo com 125 crianças (3-12 anos) e 196 (6-18 anos) sem e com asma, respectivamente, o PFD mostrou correlação satisfatória com os resultados encontrados na espirometria¹⁶.

A medida do FeNO é um método quantitativo, não-invasivo e seguro de medir a inflamação nas vias aéreas, sendo uma ferramenta complementar da avaliação de doenças respiratórias, incluindo a asma¹⁷. O ponto de corte mais aceito para adultos, é um valor de FeNO baixo abaixo de 25 ppb e elevado acima de 50 ppb, sendo considerado intermediário no intervalo entre estes dois valores. Na pediatria, o ponto de corte é um pouco diferente: baixo, quando menor do que 20 ppb, elevado, acima de 35 ppb e valores entre 20 e 35 são considerados como intermediários¹⁸.

Em pacientes com sintomas típicos de asma, se a espirometria ou o PFE não estiverem disponíveis ou o teste for negativo, níveis elevados de FeNO ou eosinófilos

no sangue acima da faixa de referência nacional/regional podem corroborar o diagnóstico de asma e auxiliar no seu acompanhamento, mas também podem ser decorrentes de condições não relacionadas à asma. Níveis mais baixos de FeNO ou eosinófilos no sangue não descartam asma. Os níveis de FeNO e eosinófilos no sangue variam substancialmente de acordo com sexo, idade e até o horário do exame. Os níveis de eosinófilos no sangue são mais elevados pela manhã, e o FeNO é mais baixo pela manhã^{1,19}. Embora tanto medidas funcionais como o FeNO possam ser de utilidade para corroborar o diagnóstico de asma, quando positivos, a avaliação clínica é a mais importante, sobretudo em crianças asmáticas, já em uso de corticosteroides inalatórios (CI). Nestes casos, desempenham um papel mais relevante na medida do manejo e progressão da doença²⁰.

Tratamento

O manejo personalizado do paciente é um conceito considerado fundamental. Recomendações em nível populacional, como em diretrizes e decisões de formulários, baseiam-se em evidências de alta qualidade em nível de grupo. Para decisões em nível individual, devem-se considerar diversos fatores: as características fenotípicas do paciente (incluindo os biomarcadores), comorbidades, opiniões do paciente e questões práticas. O tratamento personalizado da asma envolve um ciclo contínuo de avaliação, ajuste do tratamento e revisão. Existem tratamentos de manutenção e de alívio (preferenciais e de segunda escolha), divididos por faixas etárias (até 5 anos, de 6-11 anos e de 12 anos em diante)¹. Um outro conceito importante, que não é muito abordado pelas diretrizes, é a distinção entre atividade da doença e dano causado pela doença. O comprometimento fixo da espirometria pode ser um sinal de dano e não de atividade da doença. Se há sinal de atividade, independentemente da disfunção, o tratamento deve ser intenso, visando melhor preservar esta função²¹. Os medicamentos mais recomendados para tratamento da asma são os CI, que, em doses baixas, proporcionam a maior parte dos benefícios clínicos para a maioria dos pacientes com asma. No entanto, a resposta ao CI varia entre os pacientes, portanto, alguns pacientes podem precisar de CI em doses médias se a asma não estiver controlada ou apresentarem exacerbações recorrentes, apesar da boa adesão e da técnica correta com CI em baixas

doses, associado ou não ao broncodilatador de longa ação (LABA). CI em altas doses (em combinação com LABA ou separadamente) é necessário para pouquíssimos pacientes, e seu uso a longo prazo está associado a um risco aumentado de efeitos colaterais locais e sistêmicos, que devem ser ponderados em relação aos potenciais benefícios. Quando a asma permanecer não controlada, apesar da avaliação dos fatores modificáveis mais importantes, ao tratamento de CI-LABA podem ser acrescentados os anticolinérgicos (LAMA), os antagonistas do receptor do leucotrieno (LTRA) ou os imunobiológicos, dependendo da etapa de tratamento em que o paciente se encontre. Os fatores modificáveis mais importantes incluem: técnica incorreta de inalação, adesão abaixo do ideal, presença de comorbidades, gatilhos para exacerbações, uso regular e excessivo de broncodilatadores de curta ação (SABA), distúrbios psicossociais e efeitos colaterais das medicações¹.

Os imunobiológicos são moléculas de alto peso molecular com estrutura complexa, produzidas em organismos ou cultura de células vivas, e que atuam no sistema imune, compreendendo várias classes; vacinas, soros, imunoglobulinas, anticorpos monoclonais, proteínas de fusão e citocinas humanas. Os anticorpos monoclonais são a classe mais recente e com maior uso nas doenças alérgicas graves, com destaque para o omalizumabe, mepolizumabe e dupilumabe, por estarem licenciados no Brasil para crianças com asma grave com 6 anos ou mais de idade. Para asma grave, o tezepelumabe está licenciado no Brasil para adolescentes de 12 ou mais anos e o reslizumabe apenas para jovens com 18 anos ou mais de idade^{22,23}. Os principais eventos adversos dos imunobiológicos que utilizados na asma grave são, na sua maioria, leves, como reação no local da aplicação, infecção respiratória e cefaleia. Os mecanismos de ação desses imunobiológicos têm baixo potencial para imunossupressão, com bons perfis de segurança no que diz respeito às infecções. Um pequeno risco de anafilaxia também tem sido descrito, sendo recomendada, pelo menos inicialmente, a aplicação destes medicamentos em ambiente hospitalar, com supervisão médica²⁴. No quadro abaixo (Quadro 2), destacamos os esquemas posológicos na asma e rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)²⁵.

	Benralizumabe	Dupilumabe	Mepolizumabe	Omalizumabe	Tezepelumabe
Asma	Adultos — 30 mg; a cada 4 semanas nas 3 primeiras aplicações e intervalo de 8 semanas nas aplicações seguintes	Adultos e adolescentes — indução de 400 mg, seguido por 200 mg a cada 2 semanas Adultos e adolescentes em uso de CO e/ou comorbidades — indução de 600 mg, seguido de 300 mg a cada 2 semanas Crianças (6 a 11 anos) ≥ 15 a < 30kg — 300 mg a cada 4 semanas ≥ 30kg — 200 mg a cada 2 semanas	Adultos e adolescentes — 100 mg a cada 4 semanas Crianças — 40 mg a cada 4 semanas	Adultos e crianças — dose variável conforme os níveis de IgE sérica total e peso do paciente — a cada 2 ou 4 semanas	Adultos e adolescentes — 210 mg a cada 4 semanas
RSCcPN*		Adultos — 300 mg a cada 2 semanas	Adultos — 100 mg a cada 4 semanas	Adultos — dose variável conforme os níveis de IgE sérica total e peso do paciente — a cada 2 ou 4 semanas	

Fonte: Imunobiológicos em doenças alérgicas – Informações práticas. <https://asbai.com.br> > uploads > 2024/08 > ASBAI. Acesso em 16/08/2025.

Conclusão

O principal objetivo do manejo da asma continua sendo seguir os princípios básicos.

Diagnóstico preciso, tratamento em baixas doses, administrado de forma eficiente e regular, combinado com atenção aos fatores modificáveis, visando à prevenção de riscos futuros.

Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025 Updated Aug 2025. Disponível em: <https://www.ginasthma.org>
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Recomendações para o manejo da asma. J Bras Pneumol. 2020 Mar; 46(1):1-16.
3. Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke K, Custovic A, Cicutto L, Coleman C, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. Eur Respir J. 2024 Sep 5;64(3):2400624. doi: 10.1183/13993003.00624-2024. PMID: 38843917.
4. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. J Bras Pneumol. 2021;47(6):e20210273.

5. Chong-Neto HJ, Wandalsen GF, Pastorino AC, Bianca CD, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Asma grave em crianças e adolescentes. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2020;4(1):3-34. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200002>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 National Health Interview Survey (NHIS) data; Table 4-1 Current asthma prevalence percents by age, United States: National Health Interview Survey. Disponível em: <https://www.cdc.gov/asthma/nhis/2014/table4-1.htm>. Acessado em: 16/08/2025.
7. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009; 64:476-83.
8. Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):1032-1044. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30399-4. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32910897.
9. Manti S, Magri P, De Silvestri A, De Filippo M, Votto M, Marseglia GL, et al. Epidemiology of severe asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024 Oct 9;33(174):240095. doi: 10.1183/16000617.0095-2024. PMID: 39384302; PMCID: PMC11462310.
10. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J.* 2021; 58:2004173 [DOI: 10.1183/13993003.04173-2020].
11. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101499 [DOI: 10.1183/13993003.01499-2021].
12. Albuquerque ALP, Berton DC, Campos EVMFÁS, Queiroga-Júnior FJP, et al. New spirometry recommendations from the Brazilian Thoracic Association – 2024 update. *J Bras Pneumol.* 2024;50(6):e20240169.
13. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012 Dec;40(6):1324-43. doi: 10.1183/09031936.00080312. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22743675; PMCID: PMC3786581.
14. Mallozi M. Valores de Referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da Cidade de São Paulo [Tese de Doutorado]. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 1995.
15. Jones MH, Vidal PCV, Lanza FC, Silva DCFMF, Pitrez PM, Olmedo APBF, et al; Grupo de Trabalho em Função Pulmonar. Reference values for spirometry in Brazilian children. *J Bras Pneumol.* 2020 Mar 27;46(3):e20190138. doi: 10.36416/1806-3756/e20190138. PMID: 32236343; PMCID: PMC7572284.
16. Maia PN, Sant'Anna MFBP, Parente AAAI, Aurilio RB, Albino BSS, Raggio Luiz RR, et al. Correlation of digital flow peak with spirometry in children with and without asthma. *J Asthma.* 2023 Feb;60(2):270-276. doi: 10.1080/02770903.2022.2045308. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35188448.

17. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):602-15. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST. PMID: 21885636; PMCID: PMC4408724.
18. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, Brady A, et al. American Thoracic Society Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Nov 15;204(10):e97-e109. doi: 10.1164/rccm.202109-2093ST. PMID: 34779751; PMCID: PMC8759314.
19. Högman M, Bowerman C, Chavez L, et al. ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for exhaled nitric oxide fraction (FENO50). *Eur Respir J* 2024; 63:2300370 [DOI: 10.1183/13993003.00370-2023].
20. Mallol J, Riquelme C, Aguirre V, Martinez M, Gallardo A, Sánchez, et al. Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children. *Allergol Immunopathol*. 2020;48(3):214–22.
21. Bush A. Update in paediatric asthma 2024. *Pediatr Respir Crit Care Med* 2024;8:3-10.
22. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.
23. Sarinho FW, Rubini NPM, Costa AJF, Silva ECF, Monteiro FP, Serpa FS. Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas - ASBAI. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2023;7(4):339-66. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230054>.
24. Dortas-Junior SD, Costa AJF, Guidacci MFRC, Sarinho FW, Serpa FS, Silva EC, et al. Reações adversas aos anticorpos monoclonais para doenças alérgicas. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(3):318-24. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220036>.
25. Imunobiológicos em doenças alérgicas – Informações práticas. Departamento Científico de imunobiológicos da ASBAI. *ESCLARECENDO* - Edição nº 17, julho de 2024. <https://asbai.com.br> > uploads > 2024/08 > ASBAI. Acesso em 16/08/2025.