

ASTMUL BRONȘIC LA PUBERTATE ȘI ADOLESCENȚĂ

Prof. Dr. Doina Anca Pleșca¹, Prof. Dr. D. Dragomir¹, Dr. Ana Maria Davițoiu¹,
Dr. C. Gheonea²

¹Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, U.M.F. „Carol Davila“, București

²Clinica de Pediatrie II, UMF Craiova

REZUMAT

Astmul bronșic reprezintă cea mai frecventă boală cronică și afectează tinerii și adolescenții din țările dezvoltate. Astmul produce o morbiditate semnificativă în rândul tinerilor ca urmare a persistenței *wheezing*-ului, tulburărilor de somn, simptomelor induse de efort sau comorbidităților asociate (rinită, urticarie etc). Această simptomatologie are un impact semnificativ în ceea ce privește creșterea mortalității în perioada adolescenței. Manifestările clinice ale bolii pot avea un impact semnificativ în ceea ce privește participarea copiilor mari și adolescenților la activități educative sau recreative. Factorii de risc responsabili pentru persistența astmului bronșic după debutul pubertății sunt reprezentați de: *wheezing*-ului persistent și/sau continuu, obezitate, debutul precoce al pubertății, sexul feminin, episoadele de sinuzită acută, testele cutanate pozitive pentru atopie.

Cuvinte cheie: Astm; pubertate

ABSTRACT

Asthma in the puberty and adolescence

Asthma is the most common chronic illness affecting young people in the developed world. Asthma results in substantial morbidity in young people, whether from current *wheeze*, sleep disturbance, exercise-induced symptoms or associated allergic rhinitis and eczema. These symptoms can have a significant increase in mortality from asthma during adolescence. Also, these symptoms can have a significant impact on educational and recreational participation during adolescence. The prepubertal risk factors for persistence of asthma symptoms after the onset of puberty are: presence of frequent or continuous *wheezing*, obesity, early onset of puberty, active sinusitis and skin test sensitization.

Key words: Asthma; puberty

I. DEFINIȚIE

Astmul bronșic este o afecțiune respiratorie datorată inflamației cronice și hiperreactivității căilor aeriene, caracterizată prin limitarea fluxului de aer și apariția unei simptomatologii respiratorii particulare, dominată de dispnee expiratorie și *wheezing*. Alterarea unor mecanisme celulare (în special a mastocitelor, eozinofilelor și limfocitelor T) joacă un rol cheie în procesul inflamator din astm. Inflamația căilor respiratorii determină limitarea fluxului de aer prin patru mecanisme majore: bronhoconstricția acută, edemul peretelui bronșic, formarea continuă de dopuri de mucus și, în final, remodelarea bronșică (1, 2).

În ceea ce privește importanța astmului bronșic la copil, ea este legată de marea sa frecvență la această categorie de vârstă, precum și de gravitatea potențială, atât imediată, cât și pe termen lung. Statisticile recente au demonstrat creșterea prevalenței astmului la toate grupele de vârstă (peste 100 de milioane de oameni din întreaga lume au astm), dar mai ales la copii, reprezentând practic principala boală cronică a copilăriei.

Astmul bronșic constituie o boală invalidantă, care afectează calitatea vieții pacienților și a familiilor lor.

II. EPIDEMIOLOGIE

Astmul bronșic are o distribuție generală, afectând populațiile din întreaga lume. Incidența bolii este mai mare în primele decade de viață și în special în primii zece ani.

De asemenea, s-a constatat că incidența astmului este mai ridicată în populațiile cu un standard socio-economic superior (în Statele Unite, Noua Zeelandă, Danemarca, Australia prevalența astmului este cuprinsă între 10-15-30%). La apoximativ 75-90% din cazuri, afecțiunea debutează înaintea vârstei de 40 de ani și doar în 25-30% din cazuri vârsta debutului depășește 40 de ani.

Astmul bronșic reprezintă cea mai frecventă afecțiune cronică care afectează tinerii și adolescenții din țările dezvoltate (2).

Se apreciază că boala reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze care determină tinerii să se adreseze medicului (3), producând, totodată, o morbiditate semnificativă ca urmare a *wheezing*-ului, tulburărilor de somn, simptomelor induse de efort sau comorbidităților asociate (rinită, urticarie, conjunctivită alergică etc.) (4, 5).

Prevalența, morbiditatea și mortalitatea prin astm sunt în creștere la tineri și adolescenți (5, 6, 7). Creșterea prevalenței astmului în perioada copilăriei în tot mai multe țări, ridică multe semne de întrebare referitoare la natura bolii la copil și în adolescență. De aceea se apreciază că perioada copilăriei și adolescența reprezintă etape în care au loc schimbări în ceea ce privește prevalența, severitatea bolii, precum și *pattern*-ul astmatic. Schimbarea prevalenței astmului bronșic a putut fi observată cu prilejul unor studii statistice întreprinse în Australia unde s-a constatat că unul din 4 copii, respectiv unul din 7 adolescenți și unul din 10 adulți dezvoltă boala.

Studiile recente au estimat că în perioada pubertății și adolescenței simptomatologia clinică se ameliorează, dar reapare în perioada de adult (5). Astfel, doar 5% dintre copiii cu simptome persistente de astm vor înregistra dispariția tabloului clinic în perioada de adult tânăr; aproximativ 15% vor prezenta un unic episod de *wheezing*; 25% vor dezvolta o formă intermitentă, iar 50% vor continua să prezinte simptome semnificative în perioada de adult tânăr (8,9).

Manifestările clinice ale bolii pot avea un impact semnificativ în ceea ce privește participarea copiilor mari și adolescenților la activități educative sau recreative. S-a observat în ultimii ani o creștere marcată a formelor severe de astm la adolescenți, comparativ cu perioada copilăriei.

Mortalitatea prin astm este de 0,4-0,6/100000/an, în scădere față de anii anteriori (10). Aceasta se produce ca o consecință a unui tratament inadecvat observat îndeosebi la tineri ca urmare a utilizării insuficiente a terapiei antiinflamatorii, a complianței reduse, a evaluării inadecvate a severității astmului (1). Este surprinzător să se constate că rata deceselor nu s-a redus semnificativ la tinerii din majoritatea țărilor, deși în prezent se cunosc suficient de bine efectele benefice ale corticoterapiei inhalatorii. La această cauză se pot adăuga reacțiile adverse la medicația antiastmatică (polimorfismul receptorilor β adrenergici reprezintă un factor de risc semnificativ).

III. EVOLUȚIA NATURALĂ A ASTMULUI

Astmul bronșic se poate dezvolta din timpul primelor luni de viață, dar este extrem de dificil să se tranșeze încă din această perioadă un diagnostic cert. În perioada de sugar, simptomatologia care apare este exprimată prin *wheezing*, acesta fiind adesea asociat cu infecțiile respiratorii virale. *Wheezing*-ul la sugari și preșcolari reprezintă una dintre cele mai frecvente probleme cu care se confruntă medicul pediatru. Incidența raportată în SUA și Australia este de peste 50%, în timp ce în Europa, această manifestare are o incidență mult mai redusă (11, 12). În prezent, se cunosc mai multe fenotipuri de *wheezing* recurent (WR) și anume *wheezing*-ul tranzitoriu precoce, *wheezing*-ul non-atopic și *wheezing*-ul atopic. Principalele caracteristici ale acestora sunt prezentate în tabelul 1.

Se apreciază că *wheezing*-ul în primul an de viață nu reprezintă un factor de prognostic pentru debutul astmului sau pentru severitatea astmului mai târziu.

Copiii care continuă să prezinte *wheezing*, mai târziu, în copilărie, au unele caracteristici (predispoziție ereditară pentru atopie și astm, teren atopic, apariția simptomatologiei în prezența unor factori de mediu neinfecțioși, IgE crescute, etc.) care ajută la tranșarea precoce a diagnosticului de astm. Trăsătura definitorie care este asociată astmului bronșic este reprezentată de atopie. Mulți copii astmatici asociază alte comorbidități care exprimă atopia (rinită alergică, conjunctivită etc).

Prognosticul pe termen lung al astmului care a debutat în copilărie reprezintă o preocupare majoră. Adesea s-a sugerat că astmul din copilărie va dispărea în perioada de adult. Evidențele epidemiologice oferă puține motive de bucurie în acest sens (15, 16). Studiile recente au estimat că în 30% până la 50% din cazuri astmul dispărea la pubertate, dar reapare în perioada de adult. Până la 2/3 dintre copiii astmatici continuă să prezinte manifestări clinice în perioada de pubertate și mai târziu. S-a observat că și atunci când manifestările clinice au dispărut, parametrii funcției

Tabelul 1
Fenotipurile de *wheezing* recurent (13, 14)

Caracteristica	WR tranzitoriu precoce	WR non-atopic	WR atopic (IgE dependent)
Procentaj din toate cazurile 3 ani	60%	20%	20%
Vârsta	2 luni-3(6) ani	2 luni-10(13)ani	Sugarul mare, adult
Cauza posibilă	Alterări structurale și funcționale pulmonare	Alterarea tonusului bronșic (congenital sau dobândit)	Predispoziție ereditară pentru atopie și astm
Istoric familial (matern) de atopie	Nu	Nu	Frecvent
Dermatită atopică sau rinită alergică	Rar	Rar	Frecvent asociate
Wheezing neinfecțios	Nu	Nu	Da
IgE , Eo > 4 %	Nu	Nu	Da
Răspuns la CSI	Nu există date	Nu există date	Bun

pulmonare rămân modificate și poate persista un grad de hiperreactivitate a căilor respiratorii și tuse. Prognosticul astmului este mai prost în cazul în care există antecedente personale sau familiale de atopie. Dintre copiii cu forme severe de astm, 5-10% vor avea tot o formă severă de astm și la maturitate. Formele ușoare de astm din copilărie au un prognostic bun. În formele moderate sau severe, în timp, persistă un grad de hiperreactivitate bronșică.

IV. FACTORII CARE MODIFICĂ EVOLUȚIA ASTMULUI

În prezent au fost identificați mai mulți factori responsabili de evoluția astmului bronșic. Dintre aceștia menționăm: vârsta și severitatea debutului simptomatologic, terenul atopic, fumatul activ/pasiv, sexul, factorii genetici/familiali/etnici, poluanții din locuință și din mediu, infecțiile, conduita terapeutică (17).

1. Vârsta și severitatea debutului

Studiile pe termen lung întreprinse de Martinez FD și colab. (1995) au arătat că aproximativ 25% dintre copiii cu astm persistent au prezentat wheezing înaintea vârstei de 6 luni și 75% au avut wheezing înainte de vârsta de 3 ani. În același timp, studiul a arătat că simptomatologia clinică și funcția pulmonară evaluate la pacienții cu astm bronșic persistent nu se remit în timp. În cazul în care simptomatologia a debutat precoce, acești pacienți au un risc crescut să dezvolte obstrucție pulmonară cronică și o simptomatologie severă asociată.

2. Atopia

Copiii cu sensibilizare alimentară persistentă și cu istoric familial de atopie au un risc de 67% să dezvolte astm în următorii 5 ani. Prezența atopiei se asociază cu un risc crescut ca astmul să prezinte o simptomatologie persistentă care să se agraveze progresiv.

3. Fumatul

Importanța fumatului ca factor de risc pentru dezvoltarea sensibilizării permanente a arborelui bronșic și a astmului a fost intens studiată. În prezent se cunoaște că fumatul are un rol important în apariția bolii precum și în severitatea simptomatologiei. Expunerea ambientală la fumul de țigară în copilărie sau fumatul activ de la adolescență se asociază cu un prognostic mai sever la vârsta de adult. Fumatul conduce la apariția exacerbărilor și implicit la creșterea numărului de vizite la camera de gardă și a consumului de medicație antiastmatică, fenomene observate în special la copilul mare și adolescent (17).

4. Sexul

S-a constatat că astmul la copii este mai frecvent la băieți comparativ cu fetele. Diferența este datorată faptului că băieții au un calibru mai redus al căilor respiratorii raportat la mărimea pulmonului, un tonus muscular mai crescut al musculaturii netede bronșice, ceea ce face ca limitarea fluxului de aer să fie mai accentuată în cursul răspunsului la diferiți factori nocivi. La acestea se adaugă excesul de Ig E. Acest fenomen nu se mai regăsește la adolescenți și în perioada de adult tânăr unde repartiția pe sexe se inversează, incidența astmului fiind mai mare la fete. Această schimbare se apreciază că are legătură cu diferențele hormonale care pot să influențeze dimensiunile căilor aeriene, magnitudinea inflamației, tonusul musculaturii netede și vascularizația arborelui bronșic (15).

Înălțimea (talie) reprezintă cel mai important factor predictiv pentru evaluarea nivelului funcției pulmonare. În timpul copilăriei, funcția pulmonară crește linear cu greutatea, ceea ce determină valori aproape egale între fete și băieți. În cursul pubertății apare o modificare rapidă non-lineară a creșterii trunchiului și a taliei. Deoarece după vârsta de 2-3 ani nu se mai dezvoltă noi alveole, volumul pulmonar crește exclusiv prin lărgirea spațiilor existente. Datorită modului de dispunere a plămânului în cutia toracică, această lărgire este limitată de dimensiunile fizice ale toracelui, orice modificări asincrone ale cutiei toracice influențând direct dezvoltarea volumelor pulmonare. Modelele diferite de creștere a toracelui la pubertate determină apariția unei funcții pulmonare cu 25% mai mare la băieți decât la fete, în condițiile unei înălțimi finale postpubertare identice (18).

Durata procesului de accelerare a creșterii în cursul pubertății este egală la cele două sexe, însă la fete procesul începe mai devreme și se termină la o vârstă mai tânără decât la băieți (19, 20). Diametrul lateral al toracelui la fete nu se modifică în cursul adolescenței, în timp ce la băieți crește, e drept cu o rată de numai jumătate din cea a creșterii în lungime. Deoarece și înălțimea toracelui crește de două ori mai repede la băieți decât la fete, efectul general asupra volumelor pulmonare comparativ la cele două sexe este profund (21). Volumele pulmonare înregistrate la pubertate la talii identice sunt mai mici la fete, pe lângă modificările cutiei toracice, și datorită efectului aditiv al dezvoltării mai puțin semnificative a musculaturii (22).

Valorile absolute ale VEMS și CV sunt mai mari la băieți, comparativ cu fetele de aceeași înălțime. Cu toate acestea, standardizând statistic diferențele corporale, fetele obțin rate mai ridicate ale volumului expirator forțat și rapoarte mai mari VEMS/CV. Aceste diferențe pot fi explicate prin creșterea diferită a căilor respiratorii comparativ cu parenchimul pulmonar și spațiile aerate.

La fete, creșterea căilor respiratorii este proporțională cu creșterea parenchimului pulmonar, în timp ce la băieți este mai lentă, ceea ce generează apariția unei discrepante între căile respiratorii și dimensiunea plămânului. Mai mult, datele existente identifică la băieți o creștere în lățime (dar nu în lungime) a traheii și după ce procesul de creștere în înălțime a încetat, ceea ce nu se întâmplă la fete (la care dimensiunile finale sunt practic atinse la vârsta de 14 ani) (23).

5. Factorii genetici/etnici

Studiile întreprinse pe perechi de gemeni au demonstrat că factorii genetici sunt responsabili de aproximativ 50% din susceptibilitatea unui individ pentru astm. În prezent au fost identificate mai multe regiuni cromozomiale care conțin gene candidate pentru atopie și astm. Un interes deosebit a fost suscitată de studierea polimorfismului genetic responsabil de etiologia astmului și de severitatea acestuia. Acest polimorfism poate să includă reglarea imunității naturale și a răspunsului imun Th1/Th2, răspunsul musculaturii netede etc.

Există unele dovezi care par a susține existența unor diferențe (de prevalență, de severitate ș.a.) ale astmului bronșic, între diferite grupuri etnice. Aceste diferențe par însă legate, în principal, de factorii specifici de mediu pentru fiecare grup considerat și în mai mică măsură de particularitățile biologice ale grupului.

În prezent au fost identificați factorii de risc responsabili pentru persistența astmului bronșic după debutul pubertății. Aceștia sunt: persistența *wheezing*-ului persistent și/sau continuu, obezitatea, debutul precoce al pubertății, sexul feminin, reducerea funcției pulmonare, persistența hiperreactivității bronșice, episoadele de sinuzită acută, testele cutanate pozitive pentru atopie (17).

6. Tratamentul

Haahtela T și colab. (1995) au demonstrat că introducerea corticoterapiei inhalatorii la mai mult de 2 ani de la debutul simptomelor astmatice este mai puțin eficientă decât în cazul utilizării medicației din primul an de la debut (24). Panhuysen și colab. au arătat că remiterea astmului după un interval de 25 de ani (obiectivată prin absența hiperreactivității pulmonare) este asociată cu un interval mai scurt între debutul simptomelor și instituirea tratamentului antiinflamator (25). Mai multe studii prospective, controlate, au arătat că terapia prelungită cu corticoizi inhalatori s-a asociat cu îmbunătățirea semnificativă a funcției pulmonare concomitent cu reducerea hiperreactivității bronșice la copiii cu astm persistent moderat. Aceste efecte benefice au fost tranzitorii, pacienții revenind la statusul inițial după ce medicația a fost oprită.

V. ASTMUL LA PUBERTATE ȘI ADOLESCENȚĂ

Adolescența este o perioadă de intense modificări de natură fizică, emoțională, psihologică și socială. Această perioadă ar trebui să fie una foarte activă, în care adolescenții se străduiesc să-și diminueze dependența de părinți și să-și câștige libertatea de a lua propriile decizii. Astmul bronșic și modul în care este controlat terapeutic, pot împiedica asupra acestor modificări și pot accentua stresul prezent ca parte normală a adolescenței (26, 27). Deoarece părinții au fost până atunci singurii responsabili pentru modul de tratament al astmului, adolescenții pot folosi prezența bolii ca mijloc de exprimare al dezacordului cu părinții. Percepția lor este că îi pedepsesc pe părinți, și nu pe ei înșiși. În consecință, mulți adolescenți încetează să mai ia medicația, sau și-o administrează incorect. Unii dintre ei chiar se expun voluntar efectelor nocive ale fumatului (activ sau pasiv). Rezultatul este că spitalizările și decesele datorate astmului sunt deseori mai frecvente la adolescenți decât la copii sau la adulți (28).

Diagnosticul de astm bronșic este mai ușor de stabilit la adolescenți decât la copiii mici, deoarece se îngustează considerabil spectrul morbidităților care se pretează la diagnostic diferențial din punct de vedere al simptomatologiei, iar efectuarea testelor funcționale pulmonare este mult mai facilă. Cu toate acestea, este descurajant cât de frecventă este subdiagnosticarea astmului bronșic la această vârstă. Siersted HC, Boldsen J și colab. (1998) au arătat că o treime dintre adolescenții danezi cu vârste de 12-15 ani au astm bronșic nedagnosticat (29). Lipsa diagnosticului s-a asociat cu activitate fizică redusă, index crescut al masei corporale, probleme sociale și familiale și fumat pasiv. La fetele astmatice absența diagnosticului a fost înregistrată de două ori mai frecvent comparativ cu băieții (69% vs. 33%), iar simptomatologia s-a caracterizat prin tuse cronică și mai rar prin *wheezing* sau dispnee expiratorie (29). Deși lipsa unui diagnostic corect reprezintă o cauză importantă de morbiditate la adolescenți, este limpede că există și o rată inacceptabil de înaltă a simptomelor persistente, chiar în cazurile unde s-a stabilit un diagnostic precoce și s-a inițiat o terapie adecvată. La un procent redus de pacienți, lipsa controlului eficient al bolii reflectă existența unui astm bronșic deosebit de sever sau refractar. La alții, problema este reprezentată de inițierea unei terapii incorecte sau inadecvate. Cu toate acestea, la mulți adolescenți astmatici simptomatici, un factor de risc important în evoluția nefavorabilă a bolii este complianța redusă. Într-un studiu întreprins de Coutts și colab., s-a înregistrat electronic complianța la medicația inhalatorie pe care au primit-o un lot de adolescenți. S-a stabilit o lipsă de utilizare a medicației de fond la 55% dintre pacienții studiați (30).

Termenul de „compliance”, utilizat în context medical, se referă la auto-administrarea unui tratament prescris. În cazul adolescenților, este de preferat termenul de „concordanță”, care trebuie să evite nuanța paternalistă a primului, și să reflecte evidența unui parteneriat stabilit între pacient și medic, bazat pe acceptarea unei înțelegeri privind tratamentul cel mai adecvat.

Există numeroase motive (31) pentru care adolescenții sunt reticenți în auto-administrarea medicației pentru astm, în special a terapiei de fond (*controller*). Aceste motive sunt ilustrate în tabelul 2. Tinerii adesea au rețineri în administrarea medicației deoarece nu vor să pară diferiți de colegii lor. Mulți adolescenți sunt furioși, sau simt că au înregistrat un eșec personal în momentul diagnosticului pozitiv. Se tem de efectele secundare ale corticoterapiei inhalatorii, citând, de exemplu, întârzierea instalării pubertății (31). Nu trebuie să surprindă prezența unor concepții precum: restricționarea activităților cotidiene, „nu sunt ascultați sau crezuți de adulți”, teama față de o boală omniprezentă în tot cursul vieții.

Un element deosebit de important în ameliorarea evoluției bolii îl reprezintă îmbunătățirea compliancei la medicația de fond prin elaborarea unor strategii de către medicii curanți în colaborare cu familia și cu pacientul.

Modelul paternalist tradițional, în care medicul decide ce este mai bun pentru pacient, este sortit eșecului în fața adolescentului dornic de autonomie. Este de preferat abordarea ținută pe nevoile pacientului, în care medicul ascultă, identifică și se adresează îngrijirilor adolescentului. Folosirea întrebărilor deschise, de genul: „ce te supără sau te îngrijorează mai mult la astmul tău?”, sau „ce părere ai despre medicația inhalatorie?”, identificarea atât a temerilor cât și a obiectivelor adolescentului, permite motivarea acestuia să urmeze planul terapeutic, în urma unui proces continuu supus negocierii.

Impactul pe care școala îl joacă în ceea ce privește starea de sănătate a adolescenților cu astm reprezintă un element cheie în ameliorarea calității vieții acestora. Pornindu-se de la afirmația potrivit căreia astmul bronșic reprezintă afecțiunea cronică responsabilă de cele mai multe zile de absenteism școlar, se impune promovarea unor programe educaționale referitoare la astm inițiate atât în rândul pacienților elevi, cât și în rândul profesorilor care să cuprindă: informații pentru profesori

Tabelul 2

Factorii care influențează lipsa de compliance la terapia de fond (modificat după Fitzgerald D., 2001)

Fizice/stare de sănătate	<ul style="list-style-type: none"> • pubertatea • îngrijorare privind starea generală de sănătate și creșterea • îngrijorare privind astmul bronșic, ca boală • îngrijorare privind medicația
Emoționale/psihologice	<ul style="list-style-type: none"> • dorința de autonomie • presiunea și/sau aprobarea colegilor • senzația de a fi diferit • impulsurile sexuale • comportamentul de risc • negarea bolii și a necesității tratamentului • respingerea sfaturilor primite
Sociale	<ul style="list-style-type: none"> • părăsirea locuinței părinților • fumatul (activ sau pasiv) • organizarea sistemului de sănătate • costul medicației

referitoare la recunoașterea simptomatologiei din astm; o strategie corectă referitoare la astmul indus de efort (90% din cei cu astm își declanșează crizele datorită efortului); posibilitatea de a dispune de medicație de urgență în caz de exacerbare; un plan terapeutic scris pentru toți tinerii cu astm din școală.

VI. CONCLUZII

Sumarizând datele din literatură, se pot face următoarele observații și totodată recomandări cu importanță practică în privința ameliorării *management*-ului astmului bronșic la adolescenți: incidența în continuă creștere a astmului (până la 1 din 5 adolescenți sunt afectați) la adolescenți; un procent important de tineri sunt subdiagnosticați, și în același timp tratați necorespunzător; la acest grup de vârstă se impune identificarea nevoilor speciale care, de cele mai multe ori sunt ignorate sau neglijate; morbiditatea prin astm este mai mare la adolescenți comparativ cu celelalte categorii de vârstă, deci inițierea și supravegherea atentă a terapiei; compliancea deficitară la tratament este mai frecventă la acest grup decât la adulți sau la copii; modalitățile de îngrijire și de consiliere pentru adolescenții cu astm bronșic sunt deseori necunoscute și ignorate de către medicul curant; abordarea ținută, bazată pe nevoile individuale ale adolescentului poate conduce la formarea unui parteneriat între acesta și medic, cu agrearea unui plan de acțiune simplu și prezentat în scris.

BIBLIOGRAFIE

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *NIH Publication No 02-3659*, issued 1995 (updated 2005).
2. **World Health Organization** – *The Health of Young People*, WHO, Geneva, 1993.
3. **Moon L, Meyer P, Grau J** – Australian's youth: their health and well being. *Australian Institute of Health and Welfare*, Canberra, 1999.
4. **Robertson CF, Dalton MF et al** – Asthma and other atopic diseases in Australian children. *Med J Aust* 1998, 168, 434-438.
5. **Russell G** – Asthma in the transition from childhood to adulthood. *Thorax*, 2002, 57, 96-97.
6. **Yunginger JW, Reed CC et al** – A community-based study of epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1992. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146 (4), 888-894.
7. **Mannino DM, Homa DM et al** – Surveillance for asthma-United States 1960-1995. CDC Surveillance Summaries. *MMRW Morb Mortal Wkly Rep*, 1998, 47 (1), 1-27.
8. **Martin AJ, McLennan LA, Landau LI** – The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J*, 1980, 280, 1397-1400.
9. **Martin AJ, McLennan LA, Phelan PD** – Asthma from childhood to age 21: the patient and his disease. *Br Med J Clin Res*, 1982, 284, 380-382.
10. **Buist AS** – Asthma mortality: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol*, 1987, 80, 319-325.
11. **Martinez FD, Simon Godfrey (eds)** – In: *Wheezing Disorders in the preschool child*, Martin Dunitz, Tazlor & Francis Group, London, New York, 2003, 127-136.
12. **Martinez FD, Wright AL, Taussig LM** – Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995, 332 (3), 133-138.
13. **Peggy I, Wakefield, Sockrider MM** – A new approach to wheezing in infants and preschoolers. First of two parts: Shedding light on a difficult diagnosis. *Contemporary Pediatrics*, 2005.
14. **Peggy I Wakefield, Marianna M. Sockrider** – A new approach to wheezing in infants and preschoolers. Second of two parts: Toward o more effective treatment. *Contemporary Pediatrics*, 2005
15. **Guilbert T, Krawiec M** – Natural History of asthma. *Pediatr Clin N Am*, 50 (2003), 523-538.
16. **Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS** – Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140, 1325-1330.
17. **Guerra S, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ et al** – Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 170, 78-85.
18. **DeGroot EG, van Pelt W, Borsboom GJ, Quanjer PH, van Zomeren BC** – Growth of lung and thorax dimensions during the pubertal growth spurt. *Eur Respir J*, 1988, 1, 102-108.
19. **Gerver WJ, de Bruin R** – Growth velocity: a presentation of reference values in Dutch children. *Horm Res*, 2003, 60, 181-184.
20. **Gerver WJM, de Bruin R** – Paediatric morphometrics, Utrecht, The Netherlands: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1996.
21. **Hibbert ME, Couriel JM, Landau LI** – Changes in lung, airway, and chest wall function in boys and girls between 8 and 12 yr. *J Appl Physiol*, 1984, 57(2), 304-308.
22. **Becklake MR, Kauffmann F** – Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*, 1999, 54(12), 1119-1138.
23. **Griscom NT, Wohl ME** – Dimensions of the growing trachea related to age and gender. *Am J Roentgenol*, 1986, 146, 233-237.
24. **Hahtela T** – The importance of inflammation in early asthma. *Respir Med*, 1995, 89, 461-462.
25. **Panhuysen CIM, Vonk JM, Koeter GH et al** – Adult patients may outgrow their asthma. A 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155, 1267-1272.
26. **Roche N** – Clinical practice guidelines: medical follow-up of patients with asthma-adults and adolescents. *Respir Med*, 2005, 99(7), 793-815.
27. **Zweiman B** – Persistence of asthma symptoms during adolescence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 114(3), 711.
28. **Couriel J** – Asthma in adolescence. *Paed Resp Rev*, 2003, 4(1), 233-258.
29. **Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N** – Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild project. *BMJ*, 1998, 316, 651-657.
30. **Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY** – Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch. Dis Child*, 1992, 67, 332-333.
31. **Fitzgerald D** – Non-compliance in adolescents with chronic lung disease: causative factors and practical approach. *Paediatr Respir Rev*, 2001, 2(3), 2.