

Conceitos Atuais do Tratamento da Asma Brônquica

Rafael Stelmach, Alberto Cukier, Francisco S. Vargas
São Paulo, SP

Classicamente a asma é definida como moléstia caracterizada pela variabilidade do fluxo aéreo. Nos últimos anos evidenciou-se que a constrição da musculatura, o edema da mucosa e a secreção, responsáveis pela obstrução brônquica, são dependentes de inflamação da mucosa, desencadeada por mediadores liberados, principalmente pelos eosinófilos¹. Como consequência, o pilar fundamental do tratamento que, por longos anos, esteve baseado na utilização de broncodilatadores, foi transferido para as drogas antiinflamatórias, particularmente os corticóides inalatórios².

Patogenia

Se um indivíduo sensível é submetido a um estímulo alergênico, ocorre, nas vias aéreas, uma imediata liberação de mediadores a partir dos mastócitos, como histamina, leucotrienos, prostaglandinas, bradicinina, fator ativador de plaquetas e acetil-colina. Como consequência, há contração da musculatura lisa dos brônquios, secreção mucosa e edema das vias aéreas. Em decorrência, o fluxo aéreo se reduz, o que desencadeia a sintomatologia. Alguns destes mediadores atraem outras células, como eosinófilos e neutrófilos que, por sua vez, liberam novos mediadores e enzimas, aumentando o dano celular³. Em alguns pacientes ocorre a chamada reação dual, em que, aproximadamente 6h após o estímulo inicial, ocorre uma segunda redução do fluxo⁴.

Este ciclo de destruição celular leva à exposição de terminações nervosas, facilitando o acesso dos mediadores aos receptores irritativos. O aumento da transmissão dos estímulos resulta, por sua vez, em transmissão reflexa da mensagem, com consequente aumento do tônus das vias aéreas. Este estado de hiperreatividade brônquica permanece por vários dias após o estímulo. Caso novos estímulos, da mesma ou de outra natureza, ocorram, perpetua-se a hiperreatividade que se correlaciona com o grau de intensidade da asma.

Antes de iniciar o tratamento, há que se classificar a intensidade da asma, obedecendo a critérios clínicos e funcionais⁵. Em linhas gerais, asma leve caracteriza-se por

sintomatologia ocasional (≤ 2 vezes por semana), história progressiva sem internações e necessidade infrequente de atendimentos de emergência. Já os pacientes com asma moderada apresentam sintomatologia mais freqüente e contam história progressiva de crises mais acentuadas. Os indivíduos classificados como asma grave têm sintomatologia praticamente contínua, já estiveram internados, inclusive tendo necessitado de cuidados intensivos, freqüentemente ventilação mecânica. Quando disponível, a espirometria revela prova normal ou obstrução leve no 1º grupo e a determinação do pico de fluxo expiratório máximo (FEM) domiciliar registra pequena variabilidade diária (< 20%) com valores próximos aos normais. Da mesma forma que os dados clínicos, estes parâmetros funcionais são progressivamente piores na asma moderada e grave⁶.

Tratamento

O objetivo inicial do tratamento do paciente asmático é a reversão do broncoespasmo, com consequente normalização da função pulmonar. Uma vez obtida a estabilidade funcional, a ênfase passa a ser a prevenção de novos surtos agudos, através da redução da hiperreatividade brônquica e da inflamação das vias aéreas^{7,8}.

Parte importante do tratamento é a educação do paciente. O caráter perene da moléstia deve ser claramente discutido, orientando-se para a impossibilidade de cura, ao mesmo tempo enfatizando a possibilidade do controle sintomático. O doente deverá também ser orientado a reconhecer os sintomas e a sua intensidade, e as medidas que deverá tomar em caso de exacerbações^{9,10}. Considerando que, muito mais habitualmente do que imaginamos, tanto o médico quanto o paciente subvalorizam a intensidade da obstrução, todos os consensos têm preconizado a determinação domiciliar seriada do FEM, como medida objetiva do grau de comprometimento funcional. Finalmente, deverá ser orientado um controle ambiental tão rigoroso quanto possível^{11,12}.

O tratamento medicamentoso está diretamente relacionado à intensidade da asma, porém a classificação em asma leve, moderada ou grave, aplica-se a determinado período da evolução clínica, na medida que um mesmo paciente pode ser classificado de maneira diferenciada, na dependência de múltiplos fatores entre os quais destacam-se a resposta individual à exposição

alergênica e à resposta clínica a medicação antiinflamatória¹³.

Broncodilatadores

Beta-adrenérgicos - Os agentes beta-adrenérgicos têm a propriedade de relaxar a musculatura lisa, produzindo assim alívio do broncoespasmo. Bloqueiam a resposta imediata ao estímulo alergênico, porém não possuem atividade antiinflamatória. Esta curta duração de ação é uma de suas desvantagens, pois não bloqueiam a fase tardia da resposta dual¹⁴.

Os primeiros agentes beta-adrenérgicos disponíveis possuíam atividade beta 1 e beta 2, o que acarretava uma maior incidência de efeitos colaterais, particularmente ao nível cardíaco. Atualmente são disponíveis beta-adrenérgicos com atividade primordialmente beta 2, para os quais têm se dado preferência (tab. I)¹⁵.

Prática comum, principalmente em Pronto Socorro, é a utilização da via subcutânea; entretanto, trabalhos recentes têm demonstrado que a via inalatória provoca broncodilatação tão rápida e eficaz quanto a injetável (subcutânea ou endovenosa), com menor incidência de efeitos colaterais.

A via oral é provavelmente a forma de administração mais freqüentemente utilizada em nosso meio para uso ambulatorial. Sua principal vantagem é a facilidade de administração; entretanto, como parte da dose administrada é metabolizada no fígado, é necessária uma dose maior do que a utilizada por via inalatória para obtenção de idêntico efeito, o que acarreta uma maior incidência de efeitos colaterais. Outro inconveniente é o início de ação tardio em relação à administração de aerossóis.

A via inalatória é considerada, atualmente, a ideal para administração de beta-adrenérgicos. Por ser uma via direta de administração as doses necessárias são muito inferiores às orais. A veiculação do aerossol pode ser feita por nebulização ou por *spray* com resultados similares.

Especial menção deve ser feita ao problema dos *sprays*. Quando foram lançadas no mercado europeu, na década de 60, as "bombinhas" foram consideradas como um grande avanço terapêutico. Entretanto, com o uso indiscriminado, foram relatadas mortes relacionadas à sua utilização. Como conseqüência elas passaram a ser vistas pelos pacientes e por significativa parcela dos médicos como medicamentos de risco, que deveriam ser evitados ou, quando muito, utilizados em última instância. Este comportamento prevalece em nosso meio até hoje. Porém, foi reiteradamente constatado que o aumento da incidência de óbitos era decorrência em parte da toxicidade do gás freon propelente do *spray*, que já não é mais utilizado atualmente, associado ao uso abusivo desta forma de administração por pacientes que insistem na sua utilização reiterada, mesmo não obtendo alívio do broncoespasmo,

Tabela I - Beta-adrenérgicos por via inalatória disponíveis no mercado

Droga	Nome comercial	Dose	Fórmula
Salbutamol	Aero-Clenil	100mcg	Aerossol
	Aerolin	100mcg	Aerossol
Salbutamol (associado)	Aerotide	100mcg	Aerossol
	Clenil-compositum	100mcg	Aerossol
Fenoterol	Berotec	100, 200mcg	Aerossol
Fenoterol (associado)	Duovent	100mcg	Aerossol
Terbutalina	Bricanyl	500mcg	Pó
Salmeterol	Serevent rotadisks	50mcg	Pó
	Serevent spray	25mcg	Aerossol

prolongando assim o quadro de insuficiência respiratória, com conseqüente desenvolvimento de fadiga respiratória¹⁶. Do exposto, fica claro que a administração por *spray* é a forma ideal de uso dos beta-adrenérgicos. Entretanto, a eficácia é dependente em grande parcela da utilização adequada, ou seja, o paciente deve acionar o *spray*, colocado a aproximadamente 5cm de sua boca, durante uma inspiração máxima lenta, seguida de apnéia e expiração lenta, sendo estas manobras precedidas de uma expiração máxima.

Uma alternativa ao uso da formulação *spray*, mantendo-se a via inalatória, é a apresentação *turbohaler* onde o beta-adrenérgico em pó é aspirado por uma inspiração profunda. Esta apresentação dispensa o uso de gases propelentes e atende às preocupações ecológicas modernas de preservação da camada de ozônio. Alguns pacientes apresentam tosse seca conseqüente à irritação de vias aéreas superiores.

Existem no mercado, atualmente, novas fórmulas de beta-adrenérgicos de ação prolongada para ser usada duas vezes ao dia, facilitando a posologia e com indicação específica em pacientes com crises noturnas¹⁷. A maioria dos autores tem aconselhado a utilização de broncodiladores de demanda, ou seja, apenas em caso de sinais de obstrução brônquica, aos pacientes com asma leve e moderada. Admite-se que a utilização contínua de broncodiladores nestes pacientes poderia, paradoxalmente, acarretar um pior controle clínico, por induzir a uma hipossensibilização dos receptores beta-adrenérgicos brônquicos. Outro mecanismo proposto advoga que, ao manterem uma maior broncodilatação, permitiriam um maior contato da mucosa brônquica com os fatores desencadeantes e, portanto, facilitariam o agravamento da inflamação brônquica.

Teofilina - A velha teofilina continua, apesar de algumas opiniões em contrário, broncodilatador de grande valia no nosso meio¹⁸⁻²⁰. Concorre para isso particularmente o seu menor preço e a facilidade de administração. Atua tanto na resposta imediata quanto na tardia. Seu mecanismo exato de ação ainda não foi completamente estabelecido. Além do efeito broncodilatador, sabidamente inferior ao dos beta-adrenérgicos, reconhece-se na teofilina um efeito

estimulador da musculatura respiratória^{21,22}.

Até há 20 anos, as doses preconizadas variavam para mais ou para menos de maneira empírica, cotejando-se os efeitos benéficos em relação aos colaterais. Com o advento de métodos de quantificação de sua concentração sérica, de fácil realização, foi determinado que os níveis séricos ideais encontram-se entre 5 e 20,mg/ml²³. Esta estreita faixa terapêutica, acima da qual a incidência de efeitos colaterais, por vezes muito graves, aumenta perigosamente, aliada ao fato de que inúmeros fatores endógenos e exógenos interferem em seu metabolismo, são os motivos fundamentos em que se baseiam os críticos que julgam não haver lugar para a teofilina no tratamento de doenças obstrutivas. Estes autores excetuam apenas a asma noturna, em que a forma de ação prolongada ainda é considerada como medicamento de primeira escolha²⁴. Outros autores, entretanto, ressaltam que as teofilinas de ação prolongada, desde que adequadamente administradas, permitem controle do broncoespasmo na maioria dos pacientes, aliando assim eficácia à facilidade de administração.

A via endovenosa é preconizada em crises agudas. A sua administração correta impõe a injeção de dose de "ataque" (contra-indicada nos pacientes que fizeram uso de teofilina nas 24h precedentes) de 6mg/kg de peso de aminofilina (que contém aproximadamente 80% de teofilina) diluídas em soro fisiológico em 20min, seguida de dose de manutenção em gotejamento contínuo (tab. II). A injeção endovenosa de dose de ataque de maneira rápida, prática comum em todo o país, é procedimento de alto risco, colocando o paciente sob risco de vida.

A via oral é geralmente utilizada em tratamento ambulatorial. São disponíveis duas apresentações: ação rápida e ação prolongada. Esta última é a preferida, pois permite a administração de apenas duas doses diárias na maioria dos pacientes (tab. III).

A sua utilização em nebulização é ineficaz. Doses superiores a 600mg/dia não são recomendáveis sem monitorização dos níveis séricos, pois freqüentemente

conduzem a níveis tóxicos.

Anticolinérgicos - Os anticolinérgicos, medicação de grande valia no tratamento dos bronquíticos crônicos e enfisematosos, apresentam menor eficácia em asmáticos, sendo indicados apenas como terapêutica complementar em casos não controlados com os outros broncodilatadores²⁵.

Os anticolinérgicos, sulfato de atropina e brometo de ipratrópio, inibem a atividade da acetil-colina (tab. IV). O sulfato de atropina somente é utilizado em fase aguda no ambiente hospitalar, uma vez que a sua absorção está associada ao aparecimento de efeitos colaterais. O brometo de ipratrópio é praticamente isento de efeitos colaterais. Tem um início de ação tardio, porém duradouro, quando comparado aos beta-adrenérgicos.

O brometo de ipratrópio é indicado, pela maioria dos autores, como tratamento alternativo ou concomitante aos beta-adrenérgicos e/ou teofilina, tanto na fase aguda quanto na fase de manutenção da asma brônquica.

Corticosteróides

A demonstração da importância dos fenômenos inflamatórios na geração do broncoespasmo provocou, nos últimos anos, uma mudança nos conceitos sobre a utilização dos corticosteróides (CE), particularmente por via inalatória, no tratamento da asma^{26,27}.

Os CE exercem sua atividade antiinflamatória através da inibição da infiltração celular e da liberação de mediadores. Possuem, também, um efeito potencializador da ação dos beta-adrenérgicos. A sua utilização, por períodos curtos, inibe a fase tardia da resposta dual a alérgenos, ao passo que a administração, por períodos prolongados, inibe tanto a fase aguda quanto a tardia.

A via inalatória, a princípio tida como alternativa de tratamento daqueles pacientes que necessitavam de doses baixas de CE por via oral para se manterem assintomáticos (até 10mg de prednisona/dia), é atualmente aceita como a primeira opção de tratamento para a asma moderada. A maioria dos pacientes é controlada com doses convencionais, de até 500mcg/dia^{28,29}. Entretanto, em vários casos são necessárias doses maiores, de até 2mg/dia, para um controle sintomático adequado. Admite-se que a administração de CE por via inalatória por período prolongado reduza a hiper-reatividade brônquica, sendo este efeito mais eficaz que o dos CE administrados por via oral. Os efeitos colaterais, que necessariamente têm de ser considerados quando se

Tabela II - Doses de manutenção de aminofilina por via endovenosa

	Calculada (mg/kg/h)	Dose habitual (mg/dia)
Não fumantes	0,5-0,7	900
Fumantes	0,9	1300
Cimetidina associada	0,3-0,4	600
Insuficiência hepática	0,2-0,25	450
Cor pulmonale	0,25-0,3	500

Tabela III - Xantinas de ação prolongada mais freqüentemente utilizadas

Nome comercial	Composição/unidade
Eufilin AP	150,250,350mg
Talofilina	100,200,300mg
Teofilina bermácia retard	100,200,300mg
Teolong	100,200,300mg
Bamifilina	300,600mg

Tabela IV - Anticolinérgicos por via inalatória disponíveis no mercado

Droga	Nome comercial	Dose	Fórmula
Ipratrópio (associado)	Atrovent	20mcg/puff	Aerossol
	Atrovent gotas	12,5mcg/gota	Solução
	Duovent	20mcg/dose	Aerossol

Tabela V - Composição e doses dos corticosteróides inalatórios

Droga (Nome comercial)	Composição	Dose becl/dia	Nº de jatos
Dipropionato de beclometasona			
(Aldecina, Beclisol)	0,05mg/dose	0,2-1,6mg	4-8
(Clenil forte)	0,25mg/dose	0,5-2,0mg	2-4
(Beclisol 250)	0,25mg/dose	0,5-2,0mg	
Beclometasoua + Salbutamol			
(Aerotide)	0,05mg becl/dose	0,10mg	4-6
	0,10mg salb./dose		
(Clenil compositum)	,05mgbecl/dose	0,2-1,6mg	4-6
	0,10 mg salb./dose		

utilizam CE, são nitidamente inferiores às formas sistêmicas³⁰. A maioria dos autores define que em doses de até 800mcg/dia a absorção sistêmica é desprezível, ficando os efeitos colaterais restritos a problemas locais, pouco freqüentes, como candidíase oral. No mercado brasileiro, o único CE de uso inalatório é a beclometasona (tab. V)³¹.

A via endovenosa é utilizada apenas em crises agudas³². O momento ideal da indicação de sua utilização é bastante discutido. Vários trabalhos têm demonstrado que a sua indicação precoce, seguida de período curto de administração por via oral (10 a 14 dias), está associada a menor incidência de recidivas da sintomatologia, sem a ocorrência de efeitos colaterais marcantes.

A via oral está indicada tanto na fase aguda quanto no tratamento de manutenção. É recomendável iniciar-se o tratamento com doses altas (40 a 60mg de prednisona/dia), seguida de redução gradual. Uma vez que se opte pela introdução de CE, estes devem ser mantidos por período de 10 a 14 dias como já referido.

Cromoglicato dissódico e cetotifeno

O cromoglicato dissódico inibe a liberação de mediadores a partir dos mastócitos, bloqueando assim as respostas aguda e tardia ao estímulo antigênico. Admite-se, atualmente, que possa também reduzir a hiperreatividade brônquica, quando utilizado por longo período³³. A administração do cromoglicato é inalatória, sendo disponíveis *sprays* e cápsulas perfuráveis cujo conteúdo é inalável por sistema *spinaler* (tab. VI).

Tabela VI - Antiinflamatórios não esteróides disponíveis no mercado

Droga	Nome comercial	Dose	Fórmula
Cromoglicato dissódico	Intal	5mg	Aerossol
		20mg	Pó
		0,5mg/gota	Solução para nebulização
Cetotifeno	Zaditen/Asmen/Asdron	1mg	Comprimidos
	Asmalergin/Nemesil	0,0lm/gota	Solução oral

Considerando-se a praticamente inexistência de efeitos colaterais, o cromoglicato é uma alternativa à beclometasona na prevenção do broncoespasmo, particularmente em crianças.

Admite-se que o cetotifeno tenha mecanismo de ação similar ao do cromoglicato, com a vantagem de possibilidade de administração por via oral. Entretanto, há autores que contestam a sua eficácia.

Proposta terapêutica

Há a necessidade de individualizar o tratamento às peculiaridades de cada caso; entretanto, alguns princípios básicos são apresentados a seguir.

Nos pacientes que apresentem crises esporádicas, a conduta mais adequada é tratar apenas os surtos agudos. Na maioria destes casos a utilização de broncodilatadores, particularmente beta-adrenérgicos por via inalatória, é suficiente para reverter a sintomatologia. Nos casos de asma noturna, a opção mais adequada é a administração de beta-adrenérgicos ou teofilina de ação prolongada à noite.

Para o tratamento de pacientes com asma moderada, há duas possibilidades terapêuticas. Classicamente estes pacientes são medicados com broncodilatadores. Uma opção seria a utilização de betaadrenérgicos ou teofilina administrados de maneira contínua. Nos casos em que cada broncodilatador isoladamente for ineficaz, a combinação entre betaadrenérgicos e teofilina ou a associação destes com brometo de ipratrópio pode reverter o broncoespasmo.

Nos últimos anos tem surgido uma nova corrente que considera indicado o tratamento antiinflamatório, aceitando-se a hipótese de que a repetição do broncoespasmo nestes doentes estaria relacionada à manutenção de estado de hiperreatividade, induzida pela perpetuação do processo inflamatório. Atualmente, em adultos, temos dado preferência pela utilização precoce de beclometasona e sua manutenção por período prolongado. Considerando-se que, apesar dos efeitos colaterais serem raros, há relatos de desenvolvimento de síndrome cushingóide com a inalação de CE, é recomendável, sempre que possível, a substituição por cromoglicato ou cetotifeno. Há divergências quanto à utilização de broncodilatadores neste esquema terapêutico, uns acreditando que devam ser utilizados rotineiramente para manter fluxo aéreo normal e, outros, sugerindo sua administração somente por ocasião de broncoespasmo, de maneira a servir como controle da eficácia dos agentes antiinflamatórios.

Nos portadores de asma grave há, habitualmente, a indicação de utilização de CE oral. Como já salientado, somos favoráveis à sua instituição precoce, visto que ocorre uma reversão mais rápida e duradoura da sintomatologia nestes pacientes. Associado ao CE oral, inicia-se a administração de beclometasona. Nestes pacientes,

recomenda-se o uso de broncodilatadores regularmente. Uma vez obtida a normalização dos fluxos, a conduta passa a seguir aquela descrita para a asma moderada.

Em conclusão, várias das medidas discutidas neste artigo, como espirometria e medidas seriadas do FEM, são difíceis ou até impossíveis de serem realizadas na grande maioria dos locais de atendimento. Entretanto, o diagnóstico de asma é ainda estritamente clínico e a

educação dos pacientes sobre o problema que os acomete requer, antes de mais nada, que se converse com eles. Finalmente, alguns tabus devem ser deixados de lado pela comunidade médica. Não se admite, na década de 90, que asmáticos sejam orientados por seus médicos de que a utilização de “bombinhas” deve ser evitada e que CE são medicamentos a serem indicados apenas em última instância.

Referências

1. Barnes PJ - New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1013-26.
2. Reed CE - Basic mechanisms of asthma: role of inflammation. *Chest* 1988; 94: 175-90.
3. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST - Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-17.
4. Hopewell PC, Miner RT - Pathophysiology and management of severe asthma. *Clin Chest Med* 1984; 12: 623-34.
5. American Thoracic Society - Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
6. International Consensus Report On Diagnosis And Treatment Of Asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 601-41.
7. Hay IFC, Higenbonam TW - Has the management of asthma improve? *Lancet* 1987; 12:609-11.
8. Barker AF - Strategies in managing asthma. *West J Med* 1989; 150: 303-8.
9. Scalabrini DMF, Guedes MS - Asma brônquica: tratamento da intercrise. *Rev Paul Med* 1988; 106: 271-7.
10. Cockcroft DW, Hargreave FO - Ambulatory treatment of bronchial asthma. *Med Clin North Am* 1990; 74: 837-50.
11. Ratto OR, Santos ML, Romaldini H, Freire CAR - Tratamento da asma brônquica, no período intercrises, em adultos. *J Pneumologia* 1982; 8: 97-103.
12. Pereira CAC - Tratamento de manutenção da asma no adulto. *Rev Paul Med* 1988; 106: 287-301.
13. Barnes PJ - Drug Therapy: A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989; 321:1517-25.
14. Tattersfield AE - Bronchodilators: New developments. *Br Med Bull* 1992; 48: 190-204.
15. Mcfadden Jr ER - Beta2 receptor agonist: metabolism and pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:91-7.
16. Inman WHW, Adelstein AM - Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurized aerosols. *Lancet* 1969; ii: 279-85.
17. Löfdahl CG, Chung KF - Long-acting b2-adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 4:218-26, 1991.
18. Newhouse MT - Is theophylline obsolete? *Chest* 1990; 98: 1-3.
19. Niewoehner DE - Theophylline therapy: a continuing dilemma. *Chest* 1990; 98: 5.
20. Jenne JW - The 10 most common questions about theophylline. *Clin Pulmonary Med* 1994; 1:1-10.
21. Cukier A, Terra Fº M, Yen CC, Santos SRCJ, Vargas FS - Teofilina - Conceitos atuais. *Rev Paul Med* 1984; 102: 27-30.
22. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R - Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311: 349-53.
23. Cukier A, Santos SRCJ, Terra Fº M et al - Níveis séricos de teofilina e velocidade de administração por via endovenosa. *Rev Hosp Clin Fac Med SP* 1987; 42: 115-17.
24. Romaldini H, Barghouthi O, Nakatani J, Fernandes ALG - Níveis séricos de um novo composto de teofilina de liberação lenta em asmáticos. *J Pneumol* 1987; 13: 66-70.
25. Gross NJ - Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease. London: Franklin Scientific Publications 1993.
26. Morris H - Mechanisms of action and therapeutic role of corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 1-13.
27. Woolcock AJ - Use of corticosteroids in treatment of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 975.
28. Jenkins CR, Woolcock AN - Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: a comparative study. *Thorax* 1988; 43: 378-84.
29. Lorentzon S, Boe J, Eriksson G, Persson G - Use of inhaled corticosteroids in patients with mild asthma. *Thorax* 1990; 45: 733-5.
30. Farrer M, Francis AJ, Pearce SJ - Morning serum cortisol concentrations after 2mg inhaled beclomethasone dipropionate in normal subjects: effect of a 750ml spacer device. *Thorax* 1990; 45: 740-42.
31. Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK - Do large volume spacer devices reduce the systemic effects of high dose inhaled corticosteroids? *Thorax* 1990; 45: 736-9.
32. Fitzgerald JM, Hargreave FE - The assessment and management of acute life-threatening asthma. *Chest* 1989; 95: 888-94.
33. Cockcroft DW, Murdock BA - Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 73440.