

Diagnóstico e Tratamento da Asma Brônquica

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia

Sociedade Brasileira de Pediatria

Elaboração Final: 28 de Agosto de 2001

Coordenador: Fritscher CC

Editores: Fiterman J, Pereira CAC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Revisão de literatura e consensos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C: Relatos e séries de casos clínicos.

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

1. Definir parâmetros para o diagnóstico clínico-funcional e de gravidade para asma brônquica.
2. Normatizar etapas para o tratamento de manutenção e procedimentos terapêuticos na crise de asma.

DEFINIÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas manifestando-se por obstrução ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou pelo tratamento, com episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar^{1,2}(C).

A asma pode ser controlada na maioria dos pacientes. Quando controlada, os sintomas diurnos e noturnos são incomuns, o uso de broncodilatadores de alívio torna-se infrequente, o número de crises diminui, o absenteísmo à escola ou trabalho se reduz e a atividade física mantém-se normal, bem como a função pulmonar. Em geral, estes objetivos são obtidos com mínimo uso de medicamentos. Com o controle da doença, serão evitados os atendimentos em emergências e as hospitalizações. Se a asma não for bem controlada, ela pode tornar-se crônica com limitação permanente ao fluxo aéreo, levar à limitação física e social significativa, e até causar a morte por ataques graves³⁻⁶(B).

DIAGNÓSTICO⁷(D)

O diagnóstico da asma deve ser baseado em condições clínicas e funcionais.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- um ou mais dos seguintes sintomas: dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã.

- sintomas episódicos.

- melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma (broncodilatadores, antiinflamatórios esteróides).

- diagnósticos alternativos excluídos.

PERGUNTAS QUE DEVEM SER FEITAS AOS PACIENTES (OU PAIS) PARA SE FAZER O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ASMA:

- tem ou teve episódios recorrentes de falta de ar?

- teve alguma crise ou episódios recorrentes de sibilância?

- tem tosse persistente, particularmente à noite ou ao acordar?

- acorda por tosse ou falta de ar?

- tem tosse, sibilância, aperto no peito após atividade física?

- apresenta tosse, sibilância ou desenvolve aperto no peito após exposição a alérgenos como mofo, poeira de casa e animais ou irritantes como fumaça de cigarros e perfumes ou após resfriados ou alterações emocionais como risada ou choro?

- usa alguma medicação quando os sintomas ocorrem? com que frequência?

- os sintomas são aliviados quando a medicação é usada?

DIAGNÓSTICO FUNCIONAL

Espirometria

- obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do VEF1 (inferior a 80% do previsto) e da relação VEF1/CVF (inferior a 75%).

- diagnóstico de asma é confirmado pela presença de obstrução ao fluxo aéreo que desaparece ou melhora significativamente após broncodilatador (aumento do VEF1 de 7% em relação ao valor previsto e 200 ml em valor absoluto, após inalação de beta-2 agonista de curta duração)⁸(D).

Testes adicionais (quando a espirometria for normal)

- teste de broncoprovocação com agentes

broncoconstritores (metacolina, histamina, carbacol) para demonstrar a presença de hiper-responsividade brônquica⁹(B).

- medidas de VEF1 antes e após teste de exercício, demonstrando-se após o esforço queda significativa da função pulmonar (acima de 10 a 15%)¹⁰(B).

- medidas seriadas do pico do fluxo expiratório (PFE) auxiliam no diagnóstico de asma quando demonstra-se variabilidade aumentada nos valores obtidos pela manhã e à noite (acima de 20% em adultos e de 30% em crianças)⁹(B).

CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE (QUADRO 1)

A asma pode ser classificada segundo sua gravidade. Estudos demonstram variações nas gravidades da asma, correlacionando à frequência de uso de broncodilatador (B2), sintomas noturnos, classe de medicação necessária para o controle, dose de corticóide inalatório utilizada, número de hospitalizações e alterações funcionais pulmonares¹¹⁻¹³(A).

TRATAMENTO

OBJETIVOS DO TRATAMENTO DA ASMA⁸(D)

- sintomas ausentes ou mínimos (noturnos, ao acordar, com exposição a irritantes).

- atividades normais no trabalho e escola e com exercícios incluindo atividades de lazer.

- função pulmonar normal ou próxima do máximo individual (PFE e VEF1 \geq 90% do MVP, VEF1/CVF na faixa normal).

- ausência de crises, idas à emergência e hospitalizações.

Quadro 1 - Classificação da Gravidade da Asma

	Sintomas diurnos	Sintomas noturnos	PFE ou VEF1	Variabilidade PEF
Intermitente	nenhum ou < 2/semana	<2/mês	>80%	<20%
Persistente Leve	3-4/semana	3-4/mês	>80%	20-30%
Persistente Moderada	diariamente	>5/mês	>60 e <80%	>30%
Persistente Grave	contínuos	frequente	<60%	>30%

- uso de Bd para alívio desnecessário ou ocasional (≤ 2 vezes/semana).
- efeitos adversos da medicação mínimos ou ausentes.

ETAPAS DO MANEJO DA ASMA⁸(D)

• Estabelecer o diagnóstico de asma baseado em critérios objetivos.

- Determinar a gravidade e o tipo da asma.
- Estabelecer a melhor função pulmonar.
- Manter a função pulmonar alvo por:
 - > medicação ótima;
 - > evitando desencadeantes/agravantes.
- Escrever um “plano de ação” para exacerbações.
- Educar o paciente e a família.
- Revisar o tratamento regularmente.

PRINCÍPIOS DE TRATAMENTO

A terapia deve focalizar de forma especial a redução da inflamação, evitando-se o contato com alérgenos e enfatizando o uso precoce de agentes antiinflamatórios, os quais protegemos indivíduos da progressiva perda da função pulmonar¹⁴(A).

A dose inicial do corticóide inalatório é dependente da gravidade do quadro, indicando-se 200 a 250 mcg, conforme o produto, a cada 12 horas. Para casos de maior gravidade, indica-se corticóide sistêmico até melhora e estabilização. Quanto aos broncodilatadores, deve ser usado beta-2 de curta duração até controle e/ou estabilização. Se após a estabilização persistir limitação ao fluxo aéreo, usar beta-2 de longa duração. Isto resultará em supressão mais rápida da inflamação, restauração da função pulmonar, maior confiança no tratamento e alívio rápido dos sintomas¹⁵(A).

Usualmente, em menos de 30 dias, pode-se reduzir o tratamento farmacológico com o objetivo de identificar a terapia mínima que mantenha o controle. A dose do CI deve então ser reduzida de 25 a 50% a cada 2 – 3 meses após controle⁸(D).

Retornos regulares, a cada 1- 6 meses são essenciais⁸(D). Sempre que o controle esperado não for obtido antes de quaisquer mudanças deve-se considerar⁸(D):

- adesão do paciente ao tratamento prescrito e à técnica correta do uso das medicações;
- aumento temporário no tratamento antiinflamatório;

- fatores agravantes/desencadeantes que diminuam o controle devem ser identificados e corrigidos.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO EM ADULTOS

Asma Intermitente (Etapa I)^{8,16}(D)

Controle ambiental, educação, beta-2 de curta duração inalado quando necessário para alívio dos sintomas até 2 vezes/semana, uso de beta-2 de curta (ou longa) duração ou antileucotrieno antes de exercício. Se houver necessidade do uso de beta-2 mais de 2 vezes/semana, passar para etapa a seguir.

Asma Persistente Leve e Moderada (Etapas II e III)¹⁷⁻²¹(A)

Controle ambiental, educação, beta-2 de curta duração inalado quando necessário para alívio dos sintomas até 2 vezes/semana, tratamento de manutenção: em adultos iniciar em geral pela etapa mais elevada (III), pelas razões expostas acima, e reduzir após 1 a 3 meses para etapa abaixo (II), uma vez obtido o controle. Em crianças e adolescentes, pode-se iniciar com corticóide inalatório (CI) em doses baixas e se o controle for obtido, pode-se considerar a mudança para outros fármacos.

Etapa II

CI em baixas doses (200 a 500 mcg de beclometasona ou equivalente) ou,

Cromoglicato ou nedocromil ou antileucotrienos.

Etapa III

CI em doses baixas/médias, e

Broncodilatador de longa duração, especialmente para sintomas noturnos: teofilina de

liberação lenta e antileucotrienos podem ser considerados, especialmente para pacientes que apresentam asma induzida por aspirina, ou

CI em doses elevadas (> 500 mcg/dia de beclometasona ou equivalente).

Asma Persistente grave (Etapa IV e V)^{15,17-23}(A)

Controle ambiental, educação, beta-2 de curta duração, inalado quando necessário para alívio dos sintomas.

Etapa IV

CI em altas doses, e

Broncodilatador de ação prolongada e/ou antileucotrieno e/ou teofilina de longa duração.

Etapa V

Todos os itens da etapa IV, e

Corticóide oral em dose mínima para controle da doença.

DISPOSITIVOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE AEROSSÓIS (D)

Nebulímetros pressurizados (NEPS)

Os NEPS continuam sendo os dispositivos mais usados para administração de fármacos.

As etapas corretas para o uso do nebulímetro pressurizado são: agitar vigorosamente, retirar a tampa, situar a 2 dedos da boca em posição vertical (bocal para baixo), expirar até final do volume corrente ou mais, iniciar inspiração lenta e acionar, inspirar até a capacidade pulmonar total, sustentar a respiração por 10 segundos, soltar o ar, repetir após 15 a 30 segundos.

NEPS com espaçadores

Os espaçadores de maior volume podem aumentar a deposição pulmonar. As maiores indicações para uso dos espaçadores são: 1) facilitar a técnica de uso dos nebulímetros - especialmente em crianças e idosos; 2) reduzir a tosse de pacientes com vias aéreas hipersensíveis resultante de diluentes presentes nos sprays; 3) possibilitar o uso de nebulímetros na crises de asma em substituição aos nebulizadores de jato - relação dose de broncodilatador via nebulímetro acoplado ao espaçador/nebulizador de jato = 1/6 ou 1/7; 4) reduzir a deposição oro-faríngea dos corticóides - redução dos efeitos adversos locais e sistêmicos.

Inaladores de pó seco (IPS)

Os IPS são acionados pela respiração, eliminando a necessidade de sincronizar a inalação com o disparo. Indicações: 1) Se houver preferência do paciente. 2) Se o controle da broncoconstrição é inadequado com o uso de NEP por má técnica, apesar de instruções repetidas. 3) Se o controle da asma é inadequado com o uso de corticóide inalado com outros dispositivos. 4) Em pacientes com tosse ou broncoconstrição com o uso de NEP ou rouquidão com corticóides inalados.

Nebulizadores

Nebulizadores de jato são reservados para crises de asma grave, crianças menores de 3 anos e para pacientes que não conseguem usar corretamente nebulímetro associado a espaçador ou inaladores de pó seco²⁴⁻³⁰ (A).

MONITORAÇÃO^{27,28}(B)

O PFE deve ser medido imediatamente após acordar, antes do uso de broncodilatador. O PFE matinal pré-Bd, expresso como percentagem do melhor PFE individual é considerado o melhor índice de avaliação da gravidade da asma. O

melhor valor do PFE (MVP) deve ser conhecido para cada paciente^{31,32}(B).

Pacientes com asma persistente grave, asma lábil, que tiveram crises com risco de vida, nos quais o controle não foi obtido com múltiplas medicações (incluindo corticóides inalados em doses moderadas ou orais) e aqueles com percepção não confiável ou insensíveis ao grau de obstrução, devem adquirir um equipamento para medir o PFE a longo prazo.

A espirometria deve ser realizada na avaliação do controle da asma sempre que houver mudança no esquema terapêutico, e para avaliar a manutenção do melhor valor funcional. Prefere-se realizá-la fora da crise.

ENCAMINHAMENTO AO ESPECIALISTA^{9,16}(D)

- Quando há dúvida sobre o diagnóstico da doença (asma vs DPOC, tosse persistente, dispnéia de causa inaparente).
- Paciente com provável asma ocupacional.
- Paciente com asma de difícil controle – asma instável, sintomas contínuos apesar de altas doses de corticóide inalatório ou necessidade de uso de corticóide sistêmico para controle.
- Piora da asma na gravidez.
- Paciente com adesão pobre e problemas psicossociais.
- Paciente com alta hospitalar recente.
- Entidades clínicas complicando a asma (sinusite crônica, refluxo gastroesofágico persistente grave).

TRATAMENTO DA CRISE DE ASMA³³ (D)

A causa da morte por asma é asfixia na quase totalidade dos casos. Tratamento excessivo não é a causa, por isso é preciso identificar os seguintes aspectos que indicam maior risco para os pacientes:

- 3 ou mais visitas à emergência ou 2 ou mais hospitalizações por asma nos últimos 12 meses;
- uso recente ou freqüente de corticóide parenteral;
- ataque grave prévio necessitando intubação;
- uso de 2 a 3 tubos de spray de BD/mês;
- problemas psicossociais;

Quadro 2

Intensidade da crise de asma em adultos ¹¹⁻¹³ (A)			
Achado	Leve/moderada	Grave	Muito grave
Pico do fluxo (% melhorou previsto)	> 50%	30 - 50%	< 30%
Gerais	Masc. em geral > 250 l/min Fem. em geral > 200 l/min Normais	Masc. em geral 120 - 250 Fem. em geral 100 - 200 Normais	Masc. < 120 l/min Fem. < 100 l/min ou não mensurável Cianose, sudorese, exaustão. Não pode falar.
Estado mental	Normal	Normal	Agitação, confusão, sonolência.
Retração esterno-cleidomastoideo	Ausente ou leve	Moderada	Acentuada ou em declínio (exaustão)
FC (bpm)	≤ 110	> 110	> 140 SAT O ₂ ≤ 92%
Sibilos	Ausentes/localizados ou difusos	Idem	Ausentes (com MV↓) localizados ou difusos

- co-morbidade - doença cardiovascular ou psiquiátrica;
- asma lábil, com marcadas variações de função pulmonar e grandes respostas a Bd (> 30% VEF1 previsto);
- má percepção do grau de obstrução.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser baseado, além do quadro clínico, na avaliação objetiva da limitação ao fluxo aéreo pela espirometria ou PFE, quando⁵(B):

• O tratamento inicial envolve o uso de O₂, altas doses repetidas de beta-2 inalado (associado ou não a anticolinérgico) e corticóide sistêmico. Todos os pacientes com SatO₂ ≤ 95% devem receber O₂³⁴(D).

• A administração de doses altas e repetidas de beta-2 por via inalatória a cada 20 – 30 minutos constitui a primeira medida de tratamento³⁵(A).

• O efeito do beta-2 por nebulizador de jato é o mesmo daquele obtido por spray acoplado a

espaçador. A administração por NEP, com espaçador valvulado de grande volume, é eficaz mesmo em casos de crise muito grave (VEF1 < 30%) e pode resultar em reversão mais rápida da obstrução. Em adultos, o efeito máximo, em geral, é obtido com 8 – 16 jatos do spray, 4 - 5 jatos devendo ser fornecidos a cada 15 minutos; em crises graves pode se fornecer 8 jatos a cada 10 – 15/minutos ou 1 jato/minuto. O limite de dose deverá ser estabelecido observando-se FC > 140 bpm, tremor grosseiro e eventuais extrassístoles³⁵(A).

- Na crise grave os anticolinérgicos devem ser associados aos beta-2³⁶(A).

- Aminofilina não tem indicação como tratamento inicial. Em pacientes graves, hospitalizados, ela poderá ser considerada como tratamento adjuvante^{37,38}(A).

- Corticosteróides reduzem a inflamação, aceleram a recuperação e reduzem o risco de crise fatal³⁹(A). Os pacientes atendidos na emergência devem usar corticosteróides precocemente^{40,41}(A). O uso oral e IV tem efeito equivalente. Os pacientes com alta da emergência que tiverem usado corticosteróides, devem ser dispensados com prescrição de corticosteróide oral por 5 a 10 dias (adultos na dose 40mg/dia e na criança 1mg/Kg/dia, Máx 40mg/dia)^{42,43}(A).

MEDIDAS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

A resposta ao tratamento inicial representa o critério mais útil para determinar o provável desfecho com respeito à admissão e alta, e necessidade de tratamento posterior. Se após 3 tratamentos com beta-2 inalado em doses adequadas o PFE persistir abaixo de 1/3 do previsto, é improvável que o tratamento na emergência, incluindo aminofilina IV e

corticóides, reverta o quadro em curto prazo, devendo o paciente ser internado⁴⁴(A).

TRANSFERÊNCIA PARA UTI^{8,16}(D)

- Melhora mínima ou piora do PFE após Bds.
- PaO₂ < 60 mmHg ou queda da SatO₂ a despeito de oxigenioterapia.
- PaCO₂ > 45 mmHg.
- Exaustão ou respiração débil.
- Confusão ou sonolência.
- Inconsciência.
- Parada respiratória.

MEDICAMENTOS (D)

Broncodilatadores inalados

Fenoterol ou Salbutamol com PFE > ou < 30% respectivamente, 2,5 – 5,0 mg (10 – 20 gotas) em 4 ml de SF, nebulizados com 6 – 8 l/min de O₂ até acabar, ou

Fenoterol ou Salbutamol com PFE > ou < 30% respectivamente, 400 - 800 mcg ou (4 a 8 jatos) por spray com espaçador valvulado de grande volume. Agitar spray e disparar na câmara. Inspirar e sustentar > 5 s. Repetir jato a cada 30 – 60 s. Se após repetidas doses a resposta é ausente ou pobre, adicionar: brometo de ipratrópio 0,5 mg (40 gotas) ou 120 mcg (6 jatos) por espaçador.

Corticóides

Hidrocortisona 200 mg IV ou metilprednisona 40 – 80 mg IV ou,

Prednisona 30 – 60 mg VO.

Doses subseqüentes de hidrocortisona: 3mg/Kg de peso 4/4 horas até sair da crise.

Broncodilatador parenteral

Aminofilina:

- dose de ataque 6 mg/kg em 20 min por infusão;
- reduzir dose à metade se usou teofilina nas últimas 12 horas.

Terbutalina:

- 0,25 – 0,50 mg SC.
- Melhora clínica e PFE > 60 – 70% do previsto ou do melhor valor do paciente. Antes da alta as circunstâncias do episódio e o manejo a longo prazo devem ser revistos.

Antes da alta, considere se o paciente necessita:

- Um curso de prednisona oral até revisão médica (deve ser o usual);
- Iniciar ou aumentar a dose de corticosteróides inalatório;
- Nos casos graves, reavaliação em 24 horas;

- Encaminhamento ao especialista – asma persistente grave ou de risco.

- Antes da alta, assegure que o paciente:
- Saiba usar a bombinha corretamente e tenha a medicação;
- Marque consulta de reavaliação;
- Saiba o que fazer em nova crise.

EDUCAÇÃO EM ASMA^{8,16}(D)

É de fundamental importância que tanto médicos como pacientes estejam bem informados sobre a natureza da doença e os recursos disponíveis para seu controle. Em caso contrário, tanto os esquemas terapêuticos poderão ser equivocados como os pacientes poderão não aderir ao tratamento. A maneira de proceder a EA dependerá por um lado dos recursos do serviço/clínica/consultório, e por outro das características dos pacientes. Recomenda-se o uso de folhetos, manuais, cursos rápidos, reuniões de grupo, conforme as características dos pacientes e a disponibilidade do serviço assistencial.

O médico deve a cada consulta lembrar ao paciente e familiar sobre os princípios básicos do tratamento da asma, enfatizando o que for mais relevante para o caso individual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-57.
2. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al. Damage of epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599-606.
3. Kelly WJW, Hudson I, Raven J, et al. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:26-30.
4. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mild-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:14-20.
5. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1997; 70:171-9.
6. Sherrill D, Sears MR, Lebowitz MD, et al. The effects of airway hyperresponsiveness, wheezing, and atopy on longitudinal pulmonary function in children: a 6-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:78-85.
7. Boushey HA. Clinical diagnosis in adults. In: Barnes P, et al, editors. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
8. Pereira CAC, Naspitz C. II Consenso Brasileiro de Manejo da Asma. 1998.
9. Ribeiro M, Silva RCC, Pereira CAC. Diagnóstico de asma: comparação entre o teste de broncoprovocação e a variabilidade do pico de fluxo expiratório. *J Pneumol* 1995; 21:217-24.
10. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, et al. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; 7:43-9.
11. Ellman MS, Viscoli CM, Sears MR, et al. A new index of prognostic severity for chronic asthma. *Chest* 1997; 112:582-90.
12. Morris N, Abramson MJ, Rosier MJ, et al. Assessment of the severity of asthma in a family practice. *J Asthma* 1996; 33:425-39.
13. Wahlgren DR, Hovell MF, Matt GE, et al. Toward a simplified measure of asthma severity for applied research. *J Asthma* 1997; 34:291-303.
14. Tukiainen H, Taivainen A, Majander R, et al. Comparison of high and low dose of inhaled steroid, budesonide, as an initial treatment in newly detected asthma. *Respir Med* 2001; 94:678-83.
15. Woolcock A, Lundback B, Ringdal, et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1481-8.
16. NIH Publication. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. 1997. NIH. 1; p. 97-4051.
17. Knorr B, Matz J BJ, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. A randomized, double-blind trial. *Pediatric montelukast study group. JAMA* 1998; 279:1181-6.

18. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339:147-52.
19. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhoen RJ, et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double blind trial. Montelukast clinical research study group. *Arch Intern Med* 1998;158: 1213-20.
20. Schwartz HJ, Blumesthal M, Brady R, et al. A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? *Chest* 1996; 109:945-52.
21. Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:177-83.
22. Verberbe AA, Frost C, Roorda RJ, et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The dutch paediatric asthma study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:688-95.
23. Wilding P, Clark M, Coon JT, et al. Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study. *BMJ* 1997; 314:1441-6.
24. Ahrens RC. Inhaled drugs for treatment of asthma: nothing is ever as simple as it seems. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:260-2.
25. Barry PN, O'Callaghan. Inhalation drug delivery from seven different spacer devices. *Thorax* 1996; 51:835-40.
26. Chapman KR, Friberg K, Balter MS, et al. Albuterol via turbuhaler versus albuterol via pressurized metered-dose inhaler in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:59-63.
27. Clark DJ, Lipworth BJ. Effect of multiple actuations, delayed inhalation and antistatic treatment on the bioavailability of salbutamol via a spacer device. *Thorax* 1996; 51:981-4.
28. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, et al. Emergency department treatment of severe asthma: metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993; 103:665-72.
29. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, et al. Clinical effect diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur J Respir Dis* 1998; 11:350-4.
30. Dahlen B, Kumlin M, Margolskee DJ, et al. The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirine-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1018-26.
31. Miller MR, Dickinson AS, Hitching DJ. The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax* 1992; 47:904-9.
32. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, et al. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1320-5.

33. Brenner B, Kohn MS. The acute asthmatic patient in the ED: to admit or discharge. *Am J Emerg Med* 1998; 16:69-75.
34. Gluckman TJ, Corbridge T. Management of respiratory failure in patients with asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:79-85.
35. Rodrigo C, Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED:MDI versus hand-held nebulizer. *Am J Emerg Med* 1998; 16:637-42.
36. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of Ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999; 34:8-18.
37. Hart SP. Should aminophylline be abandoned in the treatment of acute asthma in adults? *QJM* 2000; 93:761-5.
38. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79:405-10.
39. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: A controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:605-9.
40. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, et al. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: a randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999; 33:487-94.
41. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD002178.
42. Afilalo M, Guttman A, Colacone A, et al. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1999; 33:304-9.
43. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J* 2000; 7:61-7.
44. McFadden ER Jr, Strauss L, Hejal R, et al. Comparison of two dosage regimens of albuterol in acute asthma. *Am J Med* 1998; 105:12-7.