

Early intervention with inhaled corticosteroids in asthma treatment

Flávio Sano, Dirceu Solé, Charles K. Naspitz

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia – Depto de Pediatria – UNIFESP-EPM

Resumo

Objetivos: O tratamento com corticosteróides inalados por tempo prolongado é capaz de atenuar e/ou até mesmo suprimir os sintomas da asma. Eles atuam eficientemente sobre a inflamação presente nas vias aéreas, principal substrato fisiopatológico da doença. Como resultado, poderá ocorrer diminuição e/ou desparecimento dos sintomas e uma melhora na função pulmonar.

Métodos: Dentre os parâmetros de resposta a este tratamento, são os sintomas os que mais rapidamente regridem; a função pulmonar melhora gradualmente, enquanto a hiper-responsividade pode persistir por meses ou mesmo anos.

Resultados: Além da melhora da asma, os corticosteróides inalados podem também modificar a evolução da doença se prescritos precocemente e por período suficientemente longo.

Conclusões: Neste artigo discutiremos a intervenção precoce com esta classe de droga, um conceito atual no tratamento da asma.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(3):124-129 asma, inflamação, intervenção, corticosteróides inalados

Abstract

Objectives: It is now well documented, in both adults and children, that long-term treatment with inhaled corticosteroids suppresses the disease by affecting the underlying airway inflammation. As a result, symptoms disappear and lung function improves.

Methods: The outcome parameter responding most rapidly to the initiation of inhaled corticosteroid therapy is symptoms; peak expiratory flow values improve more gradually, while improvements in airway hyper-responsiveness may continue over many months or even years.

Results: In addition to suppressing the disease, it appears that inhaled corticosteroid therapy may also modify the disease outcome if prescribed early and long enough.

Conclusions: In this article, we will discuss the early intervention with anti-inflammatory medication, especially with

Em resumo, vários estudos demonstram que pacientes com asma leve freqüentemente são tratados de modo insuficiente e que a intervenção precoce com CI oferece melhores resultados clínicos que o retardo na sua introdução.

Duração do tratamento

Apesar do tratamento com CI por período prolongado, as alterações inflamatórias das vias aéreas não são totalmente revertidas mesmo naqueles pacientes com asma leve^{23, 34}. A questão que surge é por quanto tempo após o controle dos sintomas clínicos, o tratamento com CI deveria ser continuado? Até o momento, somente um número limitado de estudos em adultos e crianças aborda esta questão.

Adultos

A interrupção do tratamento com CI por curto período (quatro semanas) tem sido acompanhada por deterioração da hiper-responsividade brônquica após algumas semanas³⁵. Estes pacientes apresentavam sintomas persistentes por um longo período antes da introdução do CI.

Juniper *et al*²⁹ observaram que o controle da asma após um ano de tratamento com CI foi mantido em média por três meses após a redução da dose³⁰. Haahtela *et al*³⁶ observaram que pacientes que utilizaram CI por dois anos, ao suspendê-lo e continuarem com placebo, apresentaram declínio leve e gradual da função pulmonar. Este declínio demonstrou-se estatisticamente significativo após três anos da interrupção do tratamento. Cinco pacientes não apresentaram esta diminuição da função pulmonar.

Van Schayck *et al*³⁷ trataram por dois anos, somente com broncodilatadores, um grupo de pacientes com asma persistente, seguido de tratamento com dipropionato de beclometasona por outros dois anos. Quando o tratamento foi suspenso, os pacientes com função pulmonar anormal apresentaram piora acelerada do VEF1, quando comparados àqueles com função pulmonar normal. Os investigadores concluíram favoravelmente à interrupção do tratamento com CI após dois anos nos pacientes do último grupo.

Osterman *et al*³⁸ avaliaram adultos com diagnóstico de

corticosteroids, a current concept in asthma therapy.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(3):124-129 asthma, inflammation, intervention, inhaled corticosteroids

Efeitos dos corticosteróides sobre o processo inflamatório e hiper-responsividade brônquica

Os corticosteróides são comprovadamente eficazes no controle da inflamação das vias aéreas de asmáticos e atuam de múltiplas maneiras sobre as células participantes deste processo. Estudos em pacientes asmáticos, têm confirmado por bió-

psias, que os corticosteróides são capazes de reduzir o número e a ativação das células inflamatórias presentes nas vias aéreas¹⁻⁵. Resultados semelhantes têm sido observados em lavado bronco-alveolar (LBA) de asmáticos, após a utilização de budesonida, com redução do número de eosinófilos e da concentração de proteína catiônica eosinofílica, marcador da ativação dos eosinófilos^{6, 7}. Estes efeitos parecem ser decorrentes da inibição da síntese de citocinas promovida pelas células inflamatórias e estruturais. Foi observado também, uma redução dos linfócitos T CD4+ ativados (CD4+/CD25+) no LBA após utilização de corticosteróides inalados (CI)⁸. As alterações estruturais do epitélio brônquico com destruição e desagregação celular, também podem ser restauradas e a relação entre as células ciliares e as células caliciformes normalizada, após três meses de tratamento com CI¹. Existem evidências sobre a redução da espessura da membrana basal com a utilização dos CI³.

Reduzindo a inflamação das vias aéreas, os CI efetivamente reduzem a hiper-responsividade brônquica em adultos e crianças asmáticos⁹. O tratamento por tempo prolongado com CI tem sido associado à redução da reatividade brônquica à histamina, a agonistas colinérgicos, a alérgenos (fase imediata e tardia), ao exercício, à poluição, ao ar frio, à bradicinina, à adenosina e a irritantes como o dióxido de enxofre e ao metabisulfito. A redução da hiper-responsividade geralmente ocorre após semanas ou meses de tratamento. A magnitude desta redução varia de paciente para paciente e geralmente não se extingue completamente. Isto pode refletir a supressão da inflamação, porém com a persistência de alterações estruturais, que não podem ser revertidas com o tratamento com os corticosteróides.

Eficácia clínica em adultos e crianças

Estudos controlados têm demonstrado que os CI são eficazes no tratamento da asma tanto em adultos¹⁰ quanto em crianças^{11, 12} independentemente da sua gravidade. Sua eficácia compreende a redução dos sintomas e exacerbações, melhora da função pulmonar, diminuição da necessidade de broncodilatadores como medicações de alívio e diminuição do número de internações¹³.

asma há menos de um ano e que foram tratados com budesonida inalada na dose de 400 mcg/dia por um ano. Eles apresentaram melhora acentuada da função pulmonar e redução da hiper-responsividade brônquica, quando comparados ao placebo. Os pacientes foram acompanhados por outros seis meses sem CI. Durante este período, os tratados com budesonida mantiveram a hiper-responsividade brônquica cerca de 50% inferiores aos valores obtidos com outros tratamentos sem CI.

Crianças

Estudo em crianças comparando doenças obstructivas com asma grave persistente, objetivando avaliar o tratamento a longo prazo com budesonida (28-36 meses) e beta 2 agonista isoladamente³⁹, concluiu que o grupo tratado com CI evoluiu melhor em todos os parâmetros avaliados e a remissão completa foi observada em 60% das crianças. Algumas crianças apresentaram piora dos sintomas a partir de seis meses do término do estudo.

Para a maioria das crianças, o tratamento com CI parece suprimir os mecanismos inflamatórios da doença, podendo promover a remissão da doença, porém não a sua cura^{40, 41}. Entretanto, como nos adultos, estudos em crianças observaram a evolução dos pacientes por um período de dois anos de tratamento contínuo e ainda não existem estudos avaliando a evolução dos pacientes com tratamento iniciado precocemente após o início dos sintomas da doença.

Considerações finais

A instituição da intervenção precoce com corticoterapia inalatória, possibilita atuação sobre a inflamação brônquica já presente, mesmo nos estágios iniciais da asma. Desta forma, podemos obter como benefícios um controle mais eficaz dos sintomas, melhora da função pulmonar e diminuição da hiper-responsividade brônquica. Além destes benefícios, os corticosteróides inalados, se prescritos precocemente, podem também modificar a evolução da doença.

Referências bibliográficas

1. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2 agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992; 90:32-42.
2. Djukanovic R, Wilson JW, Britten YM. Effects of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 145:674-699.
3. Trigg CJ, Manolagas ND, Wang J. Placebo-controlled immunopathological study of four months inhaled corticosteroids in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150:17-22.
4. Van Hal PT, Overbeek SE, Hoogsteden HC. Eicosanoids and lipocortin-1 in BAL fluid in asthma: effects of smoking and inhaled glucocorticoids. *J. Appl. Physiol.* 1995; 81:548-555.
5. Burke C, Power CK, Norris A, Condez A, Schmekel B, Poulter LW.

Os corticosteróides sistêmicos (orais, parente-rai) são eficazes no manejo da asma grave, porém seu uso por tempo prolongado, está associado a efeitos colaterais indesejáveis, algumas vezes graves, relacionados à dose e ao tempo de tratamento. Estudos têm demonstrado que o CI é capaz de possibilitar a redução, ou eliminação da necessidade da corticoterapia sistêmica, com manutenção do controle dos sintomas e da função pulmonar, mesmo que para isso, algumas vezes seja necessário utilizar-se altas doses de CI¹⁴.

Melhora acentuada dos sintomas clínicos e da função pulmonar podem ser observados, mesmo com a utilização de baixas doses (em torno de 100 mcg/dia) em crianças com asma moderada e grave¹⁵⁻¹⁷; sendo que a melhora clínica e da função pulmonar geralmente precede a redução da hiper-responsividade brônquica¹⁸.

Estudos utilizando CI em lactentes e crianças em idade pré-escolar com formas graves da doença, demonstraram melhora dos sintomas clínicos em pacientes que não respondiam a outras terapêuticas¹⁹⁻²¹, porém observou-se acentuada resposta individual, o que levou os autores à conclusão de que as doses de CI nesta faixa etária, devem ser individualizadas. Uma grande dificuldade no manejo terapêutico destes pacientes é a escolha de um meio de administração dos CI de um modo uniforme e eficiente. Outra dificuldade encontrada na prática clínica diária é a diferenciação entre os lactentes com sibilância recorrente, os que têm asma, dos que têm sibilância induzida por infecções virais; devendo o tratamento mais adequado com CI diferir nestes dois grupos.

Benefícios da intervenção precoce com CI

Apesar dos CI terem sido inicialmente introduzidos com a finalidade de reduzir a necessidade de corticoterapia sistêmica e seus efeitos colaterais, a utilização destes produtos no tratamento da asma tem expandido significativamente. Atualmente, os CI são considerados medicamentos de primeira linha no tratamento da asma em pacientes com sintomas persistentes. Os manuais de tratamento, resultantes dos diversos consensos realizados em vários países, têm indicado a introdução de tratamento antiinflamatório para pacientes que requerem uso regular de medicação beta 2 agonista e/ou que apresentem sintomas persistentes.

A intervenção precoce com agentes antiinflamatórios, especialmente os CI, é um conceito introduzido na década de 90. Evidências de atividade inflamatória significativa mesmo em pacientes com quadros iniciais, leves e de curto período de tempo, foram demonstradas por biópsia brônquica^{22, 23}, escarro induzido e LBA. Desta forma, o reconhecimento da asma, mesmo nas suas formas leves, como uma doença fundamentalmente inflamatória, tem sugerido a utilização de CI em estágios cada vez mais precoces no seu manejo²⁵. A relação entre inflamação e alterações da função respiratória com a hiper-responsividade brônquica, ainda não foi completamente estabelecida; pois

Lung function and immunopathological changes after inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 1992; 5:73-79.

6. Duddridge M, Ward C, Hendrick DJ, Walters EH. Changes in bronchoalveolar lavage inflammatory cells in asthmatic patients treated with high dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Eur. Respir. J.* 1993; 6:489-497.
7. Adelroth E, Rosenhall L, Johansson AS, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchial-veolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142: 91-99.
8. Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Inhaled beclomethasone dipropionate down-regulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149:86-90.
9. Barnes PJ. Effects of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141:S70-S76.
10. De Jong J, Van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1996; 153: 70-75.
11. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir. Med.* 1995; 89:363-368.
12. Perera BJ. Efficacy and cost effectiveness of inhaled steroids in asthma in a developing country. *Arch. Dis. Child.*, 1995; 72: 312-316.
13. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir. Med.* 1994; 88:373-381.
14. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW. Fluticasone propionate reduces oral prednisolone use while it improves asthma control and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1467-1473.
15. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95:29-33.
16. Larsen JS, de Boisblanc BP, Schaberg A. Magnitude of improvement in FEV1 with fluticasone propionate (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149:A214.
17. MacKenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, Taylor M, Havnen J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur. J. Pediatr.* 1993; 152:856-860.
18. Shapiro GG. Childhood asthma: update. *Pediatr. Rev.* 1996; 13:403-412.
19. Ilangoan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, Noviski N, Warner JO. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch. Dis. Child.* 1993; 68:356-359.
20. Godfrey S, Avital A, Rosler A, Mandelberg A, Uwytyed K. Nebulised budesonide in severe infantile asthma. *Lancet* 1987; 2:851-852.
21. Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano F. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:1703-1708.
22. 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; 139:806-817.

hiper-responsividade brônquica sem si-nais de inflamação tem sido relatada²⁴.

Clinicamente, a asma pode apresentar-se de forma leve e episódica, ou por outro lado de forma grave, com sintomas persistentes. Nas formas graves tem sido recomendado o início imediato dos corticosteróides sistêmicos. Quando o diagnóstico de alterações de função pulmonar não é tão óbvio, o tratamento subsequente geralmente utilizado, são repetidos cursos de medicação beta 2 agonista. É comum que o paciente tenha sintomas compatíveis com asma durante meses, ou mesmo anos, antes que o diagnóstico correto seja feito²⁶. Durante este intervalo de tempo, a doença já pode ter evoluído em alguns casos para estágios com sintomas persistentes, podendo ter havido graus variados de comprometimento da função pulmonar^{27, 28}. Diante destes fatos, a pergunta que emerge é: poderia a intervenção precoce com CI evitar a deterioração da função pulmonar? Vários estudos têm fornecido resultados relevantes para esta questão.

Intervenção precoce com CI em adultos

Juniper *et al*²⁹, estudaram adultos com asma leve persistente por período de tempo variado e que não receberam CI no período sintomático, e apenas medicação beta 2 agonista para atenuação dos sintomas. Estes pacientes apresentaram melhora significativa da hiper-responsividade brônquica quando tratados com budesonida na dose de 400 mcg/dia por período de um ano. Adicionalmente, uma dramática melhora dos sintomas foi observada. Estas observações evidenciaram ser o tratamento somente com beta 2 agonista, não suficiente para pacientes normalmente considerados como tendo asma leve bem controlada. Os benefícios do tratamento com CI ainda permaneceram por três meses após a interrupção do tratamento³⁰.

Estes dados foram corroborados por O'Byrne *et al*³¹, que compararam a eficácia do esquema de tratamento com broncodilatadores quando necessário associados a doses diárias de 400 mcg de budesonida, com a utilização de broncodilatadores isoladamente. Apesar dos pacientes terem sido considerados por seus médicos como tendo asma leve e que portanto, não necessitariam de CI, diferenças clínicas relevantes foram observadas entre os dois grupos em favor dos pacientes que utilizaram a budesonida. À semelhança das observações de Juniper *et al*²⁹, este estudo também revela tratamento insuficiente para pacientes diagnosticados como tendo asma leve, fornecendo subsídios para a indicação de intervenção precoce com CI para pacientes com sintomas frequentes da doença.

Intervenção precoce com CI em crianças

Estudos em crianças indicam que os sintomas por elas apresentados, algumas vezes são mais importantes, mesmo nos asmáticos leves, do que os julgados pelos médicos que as assistem. Desta forma o tratamento insuficiente é comum. Quando crianças com asma leve foram tratadas com baixas

23. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147:697-704.
24. Chapman ID, Foster A, Morley J. The relationship between inflammation and hyperreactivity of the airways in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 168-171.
25. Koskela K, Haahtela T, Laitinen LA. Asthma Programme in Finland 1994-2004. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26(Suppl.1):1-24.
26. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:640-647.
27. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1994; 39:131-136.
28. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 70:171-179.
29. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142:832-836.
30. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87:483-489.
31. O'Byrne PM, Cuddy L, Taylor DW, Birch S, Morris J, Syrotuik J. Efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids in patients considered to have mild asthma in primary care practice. *Can. Respir. J.* 1996; 3:169-175.
32. Price JF, Russel G, Hindmarsh PC, Weller P, Heaf DP, William J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24:178-186.
33. Verbene AA, Frost C, Bogaard JM, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared to inhaled corticosteroid in children with mild to moderate asthma (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:A408.
34. Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 423-327.
35. Jenkins CR, Woolcock AJ. Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: a comparative study. *Thorax* 1988; 43:378-384.
36. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331:700-705.
37. Van Schayck CP, Van den Broek PJ, den Otter JJ, Van Herwaarden CL, Molema J, Van Weel C. Periodic treatment regimens with inhaled steroids in asthma or chronic obstructive pulmonary disease: is it possible? *J.A.M.A.* 1995; 274:161-164.
38. Osterman, K, Carlholm M, Ekelund J. Effect of one year daily treatment with 400 micrograms budesonide (Pulmicort Turbuhaler) in newly diagnosed asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1997; 10:2210-2215.

doses de budesonida ou fluticasona (100 mcg/dia); observou-se melhora acentuada dos sin-tomas clínicos, dos valores de pico de fluxo expiratório matutino e vespertino e na função pulmo-nar^{11, 32}.

Um estudo de longo prazo oferece informações importantes em relação aos benefícios clínicos e a importância da intervenção precoce com CI em crianças¹³. O tratamento com budesonida foi comparado com outras drogas utilizadas no trata-mento da asma (beta 2 agonista, teofilina e cromoglicato dissódico) em 278 crianças por um pe-ríodo de três a seis anos. Melhora significativa foi observada na função pulmonar, na variação diária do pico de fluxo expiratório, nos sintomas e no número de hospitalizações no grupo tratado com budesonida. Além disso, estes pacientes apresen-taram melhor evolução da função pulmonar ao longo do período, quando comparados aos que não receberam CI. O efeito benéfico foi observa-do principalmente naqueles que iniciaram a corti-coterapia dentro dos dois primeiros anos após fei-to o diagnóstico. Crianças que iniciaram precoce-mente o tratamento com corticosteróides apre-sentaram melhora significativa da função pulmo-nar ao longo dos anos, comparadas às que inicia-ram CI alguns anos após o início dos sintomas. A dose cumulativa ao longo dos quatro anos e meio do estudo foi significativamente menor nos paci-entes que iniciaram CI precocemente, do que na-queles que a iniciaram após cinco anos do início dos sintomas. O decréscimo do VEF1 anual no grupo controle foi 1,3% menor que o valor pre-visto. Estes dados, juntamente com os dados so-bre melhora da função pulmonar e dose cumula-tiva de CI nos pacientes que iniciaram precoce-mente o tratamento, sugerem que esta intervenção precoce pode prevenir o remodelamento das vias aéreas e o desenvolvimento de alterações estru-turais irreversíveis em crianças. Também sugerem que a intervenção precoce com CI pode prevenir o risco de sub-tratamento, ou seja, obtenção de resultados terapêuticos inferiores aos que seriam obtidos com utilização dos CI.

Corroborando estes dados, Verbene *et al*³³ ob-servaram que crianças tratadas por um ano com budesonida evoluíram com melhora signifi-cante da função pulmonar, redução das exacerbações, melhores pico de fluxo pela manhã e noturno, e controle dos sintomas crônicos, que as tratadas com 50 mcg de salmeterol administrados duas ve-zes ao dia. Houve uma tendência a piora na evo-lução da função pulmonar e hiper-responsividade brônquica nas crianças tratadas apenas com salmeterol.



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000

39. Van Essen Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved?: Dutch CNSLD Study Group. *Eur. Respir. J.* 1994; 7:63-68.
40. Van Essen Zandvliet, EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Ef-fects of 22 months of treatment with inhaled cor-ticosteroids and/or beta-2-agonist on lung func-tion, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma: The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146:547-554.
41. Waalkens HJ, Van Essen Zandvliet EE, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol K. The ef-fect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. *Dutch CNSLD Study Group. Eur. Respir. J.* 1993; 6:652-656.

Endereço para correspondência

Dr. Flávio Sano
Rua dos Otonis, 725 - Vila Clementino
04025-002 - São Paulo - SP
Tel: 0XX-11-576-4426