



Budesonida inalatória em crianças com asma aguda

Nebulized budesonide to treat acute asthma in children

Geórgia K. M. Milani¹, Nelson A. Rosário Filho², Carlos A. Riedi³, Bonald C. Figueiredo⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia de budesonida na forma de suspensão, em dose única para inalação, como tratamento adjunto ao β_2 inalatório, comparada com dose única de prednisona por via oral, em pacientes com crise aguda de asma.

Método: Estudo prospectivo, randômico, paralelo, duplo-cego, duplo-placebo. Foram selecionadas 49 crianças, com idade entre 2 e 7 anos, em crise aguda de asma, que, após inalação com salbutamol (0,15 mg/kg), foram divididas em três grupos. O grupo I foi tratado com placebo via oral e inalatório; o grupo II, com prednisona via oral (1 mg/kg) e placebo inalatório; e o grupo III, budesonida inalatória (2 mg) e placebo via oral. As avaliações foram realizadas pela aplicação de um escore clínico e medida da saturação transcutânea da hemoglobina, seqüencialmente até 72 horas. Caso o escore clínico fosse igual ou superior ao da avaliação inicial, e a saturação inferior à primeira avaliação, a inalação com β_2 adrenérgico era repetida.

Resultados: A melhora do escore clínico foi progressiva a partir de 30 minutos, e não houve diferença significativa nos três grupos estudados. Ocorreu aumento significativo da saturação da hemoglobina em relação ao valor inicial, com 2 horas no grupo prednisona, 4 horas no grupo budesonida e 24 horas no grupo placebo.

Conclusão: O número de inalações com broncodilatador foi semelhante nos três grupos, com uma média de 2,9 no grupo placebo; 2,7 no grupo prednisona; e 2,5 no grupo budesonida. Em geral, as drogas estudadas foram bem toleradas, com efeitos colaterais semelhantes ao placebo. A administração de dose única de budesonida inalatória associada ao salbutamol, na crise moderada de asma, promoveu melhora clínica comparável à da prednisona oral. A recuperação da saturação transcutânea da hemoglobina foi mais rápida com prednisona.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):106-12: Budesonida, asma aguda, corticóide inalatório, prednisona.

Abstract

Objective: To investigate the efficacy of a single dose of inhaled budesonide as compared to oral prednisone in patients with acute asthma.

Methods: Randomized double-blind, double-dummy and placebo-controlled clinical trial. Forty-nine children aged 2 to 7 years with acute asthma were randomized in three groups after receiving nebulized salbutamol (0.15 mg/kg). Group I received placebo both as tablets and nebulization, group II was treated with a single dose of oral prednisone (1 mg/kg) and inhaled placebo, and group III received a single dose of placebo tablet and nebulized budesonide (2 mg). Patients were evaluated in terms of symptom score and transcutaneous hemoglobin saturation. Nebulized salbutamol was repeated in case of increasing symptom score or lower saturation.

Results: Progressive clinical improvement was observed in all three groups. However, a significant increase in hemoglobin saturation was observed after 2 hours with prednisone, 4 hours with budesonide, and 24 hours with placebo.

Conclusion: A combination of single-dose nebulized budesonide and salbutamol may be as effective as oral prednisone to improve symptom severity, but the latter increases hemoglobin saturation in exacerbation of asthma.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):106-12: Budesonide, acute asthma, prednisone, inhaled steroids.

Introdução

A asma tem sido descrita como uma doença que apresenta broncoconstrição reversível, hiper-responsividade brônquica e aumento da produção de muco. A

caracterização da asma como uma doença inflamatória é mais recente, e provocou uma mudança nas estratégias de tratamento. Maior enfoque passou a ser dado às medicações antiinflamatórias¹.

Os glicocorticóides são potentes agentes antiinflamatórios, eficazes no controle da asma e supressão da inflamação das vias aéreas. Embora ainda seja incerto o mecanismo de sua ação molecular, avanços importantes têm ocorrido que facilitaram a compreensão de sua ação²⁻⁴.

1. Mestre em Pediatria, UFPR.

2. Doutor, Professor titular, Departamento de Pediatria, UFPR.

3. Professor substituto, Departamento de Pediatria, UFPR.

4. Doutor, Professor adjunto, Departamento de Pediatria, UFPR.

Artigo submetido em 11.08.03, aceito em 24.11.03.

Os Consensos para o Manejo da Asma recomendam o uso de corticóide por via oral em episódios agudos moderados, que apresentaram resposta incompleta ou recaída dos sintomas após a utilização de β 2-agonista inalatório. Nas exacerbações graves, o uso de corticóide é obrigatório^{1,5}.

Em situações de emergência, os pacientes com asma devem usar corticóide sistêmico precocemente, pois têm recuperação mais rápida e menor risco de hospitalização e de asma fatal⁵.

Na crise aguda de asma, geralmente os corticóides são administrados por via sistêmica. O corticóide inalatório é efetivo no tratamento da asma crônica, porém, o seu papel na crise aguda ainda não está definido⁶.

Poucos estudos analisam a ação do corticóide inalatório na doença respiratória aguda. A comparação do uso de corticóide por via oral com o inalatório tem demonstrado eficácia semelhante para os dois tratamentos, porém, com menor número de reagudizações no segundo caso^{7,8}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de budesonida na forma de suspensão, em dose única (2 mg) para inalação, como tratamento adjunto ao β 2 inalatório, comparada com dose única de prednisona por via oral em pacientes com crise aguda de asma.

Métodos

Participaram do estudo 49 crianças com crise moderada de asma aguda, que procuraram o Serviço de Pronto-Atendimento Pediátrico do Hospital de Clínicas da UFPR.

Crise aguda de asma moderada foi definida pela presença de sibilos audíveis, uso de musculatura acessória, aumento da frequência respiratória e incapacidade de andar ou emitir mais de três ou cinco palavras entre cada respiração⁵.

Os critérios de inclusão foram: crise aguda de asma com tempo de evolução maior que 6 horas; história de três crises anteriores; idade entre 2 a 7 anos, de ambos os sexos; escore clínico para avaliação da gravidade da crise de asma superior ou igual a 8.

Os critérios de exclusão foram: doença cardiopulmonar crônica ou aguda concomitante; uso de corticóide sistêmico nos 14 dias que antecederam a crise ou corticóide inalatório nas 72 horas prévias; crise grave ou que necessitasse internação imediata (incluindo pacientes com intenso esforço respiratório, alteração do nível de consciência, bradicardia, saturação de oxigênio inferior a 88% em ar ambiente, risco de fadiga respiratória); história de doença renal, hepática, cardiopatia congênita ou anemia falciforme; estridor concomitante; vômitos recorrentes; piora clínica durante o período de avaliação.

Os pacientes foram divididos de forma randômica em três grupos (Tabela 1):

- Grupo I (n = 15): placebo por via inalatória e por via oral.
- Grupo II (n = 17): placebo por via inalatória e corticóide por via oral.
- Grupo III (n = 17): budesonida por via inalatória e placebo por via oral.

O delineamento do estudo é prospectivo, paralelo, duplo-cego e duplo-placebo. Ao chegarem no setor de Pronto-Atendimento Pediátrico, todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, aferição de escore clínico e medida transcutânea da saturação de hemoglobina, por oxímetro da marca NONIN (Onyx 9500, NONIN MEDICAL INC; MN - USA).

Todos os pacientes foram tratados com broncodilatador (salbutamol - 0,15 mg/kg diluído em 3 ml de solução salina isotônica) por via inalatória. Foi utilizado nebulizador com peça bucal PARI LC plus, com sistema valvulado

Tabela 1 - Características dos pacientes na admissão

	Placebo (GI) n = 15	Prednisona (GII) n = 17	Budesonida (GIII) n = 17
Idade (meses)	49,6±15,6	51,1±18,7	47,3±16,3
Sexo (M : F)	9 : 6	8 : 9	8 : 9
Nº de internações prévias	1 (7%)	3 (19%)	3 (19%)
Duração da sibilância (h)	26,1±21,1	16,8±9,9	29,7±28,4
Escore clínico	10,0±1,7	9,7±1,3	9,9±1,4
Saturação de O ₂ (%)	91,0±2,1	91,6±1,5	91,8±2,0
Freq. cardíaca (BCM)	141,9±13,3	136,2±16,4	133,9±19,4
Freq. respiratória (IRM)	44,2±10,6	42,3±8,7	45,6±9,2

Os valores estão expressos em média±DP.

(PARIJET, Germany), adaptado ao ponto de saída de oxigênio hospitalar, com fluxo de 6 l/min. O paciente permaneceu na posição sentada, com duração aproximada da inalação de 15 minutos.

As avaliações do escore clínico (Tabela 2) e medida da saturação de hemoglobina foram repetidas 15 minutos após a inalação e consideradas como valores basais.

Neste momento, conforme seleção, para cada paciente foi administrado placebo ou prednisona por via oral, na dose de 1 mg/kg, por uma enfermeira não envolvida no estudo. A randomização foi realizada em blocos de seis, no momento da inclusão do paciente no estudo. A medicação foi armazenada em cápsulas idênticas de 1 mg, 5 mg e 20 mg. Caso o paciente não ingerisse a cápsula, era realizada a sua diluição em 3 ml de água, chá ou groselha. Se ocorresse vômitos, aguardava-se 15 minutos para repetir a administração da medicação.

Imediatamente após a ingestão, foi iniciado a inalação com budesonida, suspensão para inalação 0,5 mg/ml, num volume de 4 ml (dose total de 2 mg), ou com um volume igual de placebo, com fluxo de O₂ de 6 l/min.

Os pacientes foram mantidos em observação por 4 horas. Avaliações de escore clínico e saturação de hemoglobina foram realizadas em 30 minutos, 60 minutos, 2 horas e 4 horas.

Caso os pacientes mantivessem o mesmo escore clínico ou houvesse piora da saturação de hemoglobina durante as avaliações acima citadas, eram repetidas as inalações com broncodilatador.

Após 4 horas de observação, foi indicada alta hospitalar para os pacientes que apresentavam melhora clínica, prescrito broncodilatador por via inalatória, e orientado o retorno do paciente em 24 e 72 horas.

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador. Os que não apresentaram resposta ao tratamento foram encaminhados ao médico plantonista do Pronto-Atendimento, e seguia-se a conduta de rotina do serviço.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas. Todos os pais e pacientes foram informados da natureza do estudo e consentiram na sua participação.

O escore clínico empregado neste estudo foi baseado em escores clínicos previamente utilizados em estudos sobre asma aguda, na população pediátrica^{9,10}.

O escore era composto pelos seguintes parâmetros: frequência respiratória, sibilos, tiragem, dispnéia e saturação de hemoglobina. A pontuação de cada parâmetro variou entre zero e três, com pontuação máxima do escore equivalente a 15.

Para o cálculo amostral o desfecho levado em conta foi a diferença no escore clínico. O tamanho da amostra foi estimado de acordo com o desvio padrão estimado do escore clínico para detectar uma variação em relação ao grupo placebo de 10%. Para um erro alfa de 0,05, e beta de 0,03, o tamanho da amostra necessário foi de 30 crianças.

Foram utilizados a análise de variância (ANOVA) e os testes não-paramétricos Wilcoxon para amostras relacionadas, Mann-Whitney para amostras independentes (pelo

Tabela 2 - Escore clínico

	0	1	2	3
Frequência respiratória (IRM)*	< 30	31-45	46 a 60	> 61
Sibilos	Ausentes	Final da expiração	Toda expiração	Inspiratórios e expiratórios ou MV abolido
Tiragem	Ausente	Retração intercostal	Retração intercostal ou supraesternal	Batimento de aleta nasal
Dispnéia	Ausente	Atividade e fala normal	Diminuição de atividade. 5 a 8 palavras por sentença	Concentra-se na respiração. < 5 palavras por sentença
Saturação O ₂	99-100%	96-98%	93-95%	< 93%

* Para pacientes com idade superior a 6 anos: FR < 20 IRM, escore 0; 21-35, escore 1; 36-50 IRM, escore 2; > 50 IRM, escore 3.

software Primer of Biostatistics), e Qui-Quadrado, com correção de Yates e Exato de Fisher (pelo software Epi-Info), para amostras independentes e relacionadas. O nível de significância mínimo adotado foi de 5%.

Resultados

Entre as 49 crianças que participaram do estudo, 15 foram admitidas no grupo I, 17 no grupo II e 17 no grupo III. Seis pacientes previamente selecionados não concluíram o estudo. Para a avaliação de 24 horas, compareceram 44 pacientes, 13 do grupo I, 15 do grupo II e 16 do grupo III. Em 72 horas, compareceram 43 pacientes, 13 do grupo I, 14 do grupo II e 16 do grupo III. Apenas um paciente (grupo I) foi excluído do estudo, por apresentar piora clínica após a avaliação de 60 minutos, e encaminhado para a avaliação do plantonista do Pronto-Atendimento pediátrico. O paciente foi internado após a realização da rotina de atendimento do setor.

Como ilustra a Figura 1, todos os grupos apresentaram resposta similar à dose inicial de salbutamol, com uma diminuição do escore clínico observada em 30 minutos, o que sugere um efeito precoce do β_2 -agonista. As diferenças entre os grupos, com relação ao escore clínico, não foram significativas em nenhum momento da avaliação.

A saturação de hemoglobina apresentou evolução diferente entre os grupos (Figura 2). O valor médio da saturação inicial foi de $91,0 \pm 2,1\%$ no grupo placebo. Um aumento significativo nesse grupo ocorreu apenas em 24 horas, com média de $94,6 \pm 1,8$ ($p < 0,05$).

Melhora significativa da saturação de hemoglobina com relação aos valores basais ocorreu após 2 horas no grupo que usou prednisona ($p < 0,05$), e em 4 horas no grupo budesonida ($p < 0,01$). Não ocorreu diferença significativa na saturação de hemoglobina entre os três grupos no período avaliado.

O número de inalações com broncodilatador foi semelhante nos três grupos, com uma média de 2,9 no grupo placebo; 2,7 no grupo prednisona; e 2,5 no grupo budesonida. Necessidade de mais de três inalações foi maior no grupo prednisona, com cinco pacientes (29%), comparado ao grupo placebo, com três pacientes (21%), e ao grupo budesonida, com dois pacientes (11%), porém, sem diferença estatística significativa.

Em geral, as drogas estudadas foram bem toleradas. Tosse foi observada em dois pacientes que utilizaram nebulização com budesonida, e em um paciente que inalou o placebo. Em todos os casos, o sintoma foi bem tolerado e o tratamento continuado.

Dois pacientes do grupo prednisona e um paciente do grupo placebo apresentaram vômitos após receber a medicação.

Discussão

O reconhecimento da asma como uma doença inflamatória tem implicações no diagnóstico, tratamento e prog-

Escore clínico

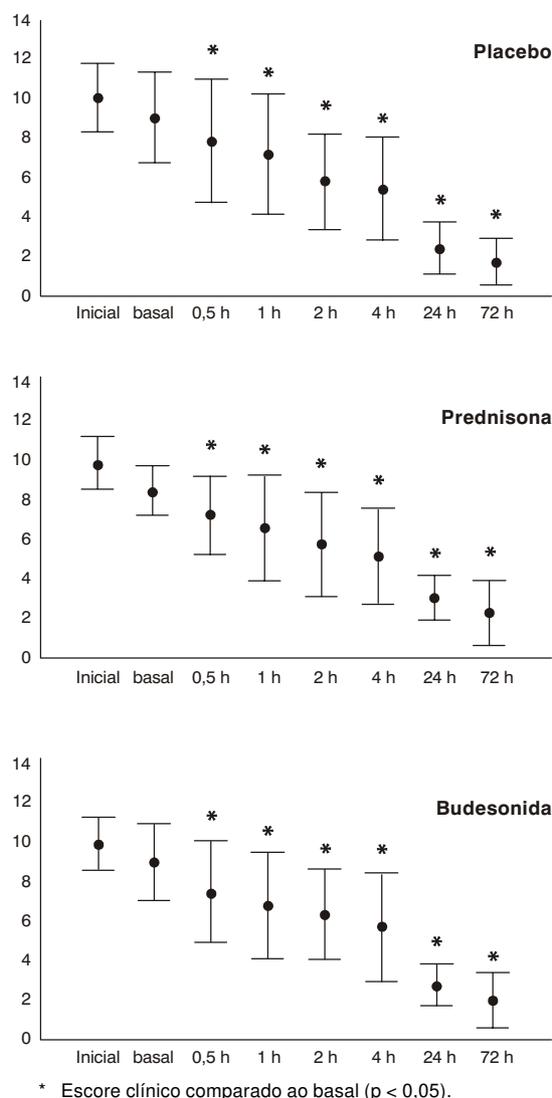


Figura 1 - Variações do escore clínico (média±DP) nas diferentes avaliações

nóstico da doença. Ao contrário do que ocorre na asma crônica, em que a utilização de corticóide inalatório é considerada primeira linha de tratamento, na asma aguda o benefício do seu uso ainda é discutido.

Consensos nacionais e internacionais de tratamento da asma recomendam o uso de corticóides sistêmicos no tratamento da crise aguda de asma. Corticóides orais previnem a progressão da exacerbação da doença e diminuem os índices de hospitalizações, devido a uma melhora na tensão arterial de oxigênio e função pulmonar^{5,11-15}.

A avaliação do tratamento foi realizada por meio de um escore clínico e medida da saturação de hemoglobina. A importância dos escores clínicos na indicação de internação hospitalar ou gravidade da crise de asma foi demonstrada em alguns estudos^{10,16,17}. A oximetria pode ser útil na avaliação contínua de mudanças rápidas no curso da oxige-

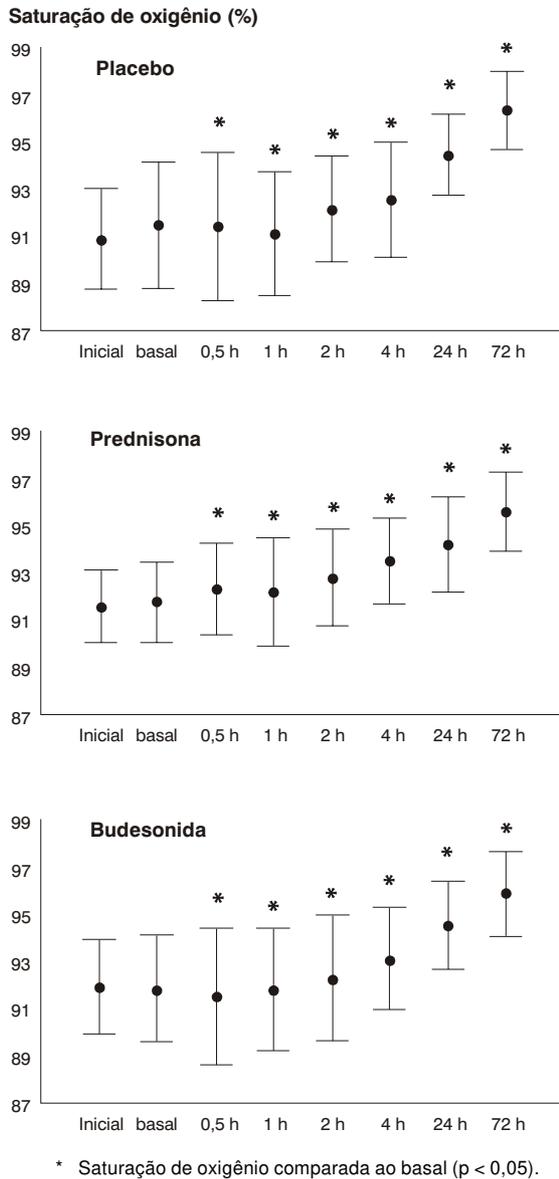


Figura 2 - Variações da saturação de oxigênio (média±DP) nas diferentes avaliações

nação sanguínea e na avaliação do efeito do tratamento em pacientes com asma, em diferentes estágios de obstrução brônquica. É um método que fornece dados objetivos, podendo ser realizado em pacientes de qualquer faixa etária, uma vez que não é invasivo e não requer sedação ou cooperação ativa do paciente¹⁸.

Nesse estudo, foi realizada uma inalação inicial com salbutamol em cada paciente, porém, o protocolo permitia repetir a inalação, conforme critérios já mencionados. A média de número de inalações com broncodilatador foi maior no grupo placebo, porém, o número de pacientes que precisou realizar mais de três inalações durante a crise foi maior no grupo prednisona, apesar da diferença não ser significativa entre os grupos.

Apenas um paciente foi internado, justamente o que apresentou o maior escore clínico¹⁴, e a mais baixa saturação (88%). É provável que a menor frequência de pacientes internados seja uma consequência dos critérios de exclusão estabelecidos, já que pacientes com crises mais graves e com esforço respiratório mais intenso não eram admitidos no estudo.

Melhora progressiva do escore clínico foi obtida em todos os grupos, nos 3 dias de estudo. Variação significativa não ocorreu entre os grupos.

O uso de corticóides tem demonstrado resultados conflitantes na melhora do escore clínico, medida do pico de fluxo expiratório (PFE) e duração de internamento hospitalar em pacientes com asma aguda¹²⁻¹⁴. Essa diversidade de resultados pode ser justificada por uma considerável variação individual, o que é compatível com a heterogeneidade de resposta do paciente asmático ao tratamento¹⁴.

Dose única de prednisolona em crianças internadas com asma aguda melhorou o pico de fluxo expiratório após 3 horas. Não foi observada melhora em crianças abaixo dos 2 anos, mas acima dessa idade, os pacientes que utilizaram prednisolona apresentaram diminuição do escore clínico 5 horas após a admissão, por até 24 horas, o que sugere que dose única de prednisolona oral pode diminuir a necessidade de internação¹³.

A budesonida no tratamento de crises agudas de sibilância e dispnéia em lactentes é acompanhada de melhora clínica mais rápida e redução do período de hospitalização quando comparada a brometo de ipratrópio¹⁹.

A redução da hipoxemia pode ser o único parâmetro de melhora da asma aguda tratada com glicocorticoide endovenoso²⁰. Neste estudo, a saturação de oxigênio aumentou em todos os grupos, porém, mais precocemente no grupo prednisona do que no grupo budesonida, ou grupo placebo. Nenhuma diferença significativa na análise dos gases sanguíneos foi encontrada por Younger et al. ao associar corticoide endovenoso no tratamento da asma aguda em crianças²¹.

O mesmo ocorreu em outro estudo, em que, apesar dos benefícios clínicos e espirométricos resultantes do uso do corticoide, a inexistência de um aumento paralelo do VEF₁ e PaO₂ não foi surpresa para os autores, que consideraram a hipoxemia quase resistente à terapia da asma²².

Os resultados das pesquisas com corticóides inalados em asma aguda são muito variáveis, já que não existe uma dose padronizada para utilização do medicamento no quadro agudo. Os estudos apresentam regimes terapêuticos diferentes, com dosagens variadas e diferentes tipos de glicocorticoides.

A avaliação de asma aguda moderada, tratada com prednisolona ou budesonida (1.600 µg), associadas ao terbutalino inalado, mostrou evolução semelhante do escore clínico e do PFE durante as primeiras 4 horas de avaliação e nos 7 dias que sucederam a crise²³. Resultados semelhantes foram obtidos em adultos com asma aguda, após o uso de proprionato de fluticasona⁸.

A maioria dos estudos com corticóides inalatórios na asma aguda compara o tratamento com corticóides orais, sem incluir um grupo placebo. Um estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e duplo-placebo avaliou 135 pacientes que procuraram o hospital em crise aguda grave de asma. Os autores não observaram diferença com relação à melhora clínica nas primeiras 24 horas, ao comparar a budesonida à prednisolona²⁴.

No entanto, Devidayal *et al.* observaram melhora significativa na saturação de hemoglobina, frequência respiratória e escore de sintomas em crianças com asma que receberam budesonida, ao compararem com prednisolona²⁵.

Um estudo aberto, que comparou os efeitos da budesonida nebulizada e prednisolona sobre a função pulmonar durante 24 horas em crianças internadas por asma aguda, demonstrou que os tratamentos eram equivalentes²⁶. Porém, em outra avaliação, a melhora do VEF₁ após 24 horas foi mais evidente com budesonida inalada do que com prednisolona oral²⁷. Doses repetidas de budesonida durante 3 dias resultaram em índice pulmonar e função pulmonar semelhantes à prednisolona em estudo aberto²⁸. Resultados diferentes foram obtidos por Schuh *et al.* ao avaliarem crianças maiores de 5 anos com asma aguda grave. Os pacientes tratados com fluticasona por inalador dosimetrado apresentaram pior resposta ao tratamento quando comparados aos que foram medicados com prednisolona oral²⁹. Ocorreu aumento de VEF₁ de 9,4% no grupo fluticasona e 18,9% no grupo prednisolona após 4 horas de tratamento.

Dose única de budesonida suspensão (2 mg) ou placebo foram comparadas em asmáticos tratados com prednisolona e inalações frequentes de salbutamol. O índice pulmonar e de hospitalizações foram semelhantes, mas a alta foi mais precoce com budesonida. Isso sugere que a budesonida inalada possa ser efetiva como adjunto da prednisolona no tratamento da asma aguda em lactentes³⁰. Em nosso estudo, a melhora do escore clínico em todos os grupos após 30 minutos pode refletir uma resposta à medicação broncodilatadora, utilizada em dose adequada, por um nebulizador eficaz, na fase imediata de recuperação.

O aumento precoce na saturação de hemoglobina (em 2 horas no grupo prednisolona e em 4 horas no grupo budesonida) não foi observado por outros autores²⁷. Existem algumas limitações aos estudos que utilizam drogas nebulizadas na asma aguda. Não há nenhum método ideal que estime a dose inalada por crianças e lactentes. Doses e esquemas terapêuticos diferentes foram utilizados nos diversos estudos sobre corticóides inalados e poderiam justificar a divergência nos resultados. Uma dose ideal para controlar a crise aguda de asma não foi estabelecida.

As evidências existentes não recomendam o uso de corticóide inalatório para o tratamento de exacerbações de asma em crianças³¹.

Concluiu-se que dose única de budesonida inalatória não mostrou superioridade ao tratamento convencional com prednisolona oral na crise moderada de asma.

Referências

1. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol.* 2002;28 Suppl 1:1-28.
2. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:159-68.
3. Laitinen LA, Laitinen A. Remodeling of asthmatic airways by glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:153-8.
4. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:169-76.
5. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:1-17.
6. De Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, *et al.* Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:14-20.
7. Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley II JF, Decker JM, Henretig FM, Joffe MD. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann of Emerg Med.* 1995;26:480-86.
8. Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax.* 1996;51:1087-92.
9. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr.* 1995;126:639-45.
10. Morgenstern GK, Rosário NA, Ferrari FP, Cat R, Carreiro JE, Caleffe LG. Uso de escore clínico para a avaliação da gravidade da crise de asma. *J Pediatr (Rio).* 1998;74:455-60.
11. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* 1990;86:350-6.
12. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the Emergency Department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics.* 1993;92:513-18.
13. Storr J, Barrell E, Barry W, Lenney W, Hatcher G. Effect of a single dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet.* 1987;18:879-82.
14. Kattan M, Gurwitz D, Levison H. Corticosteroids in status asthmaticus. *J Pediatr.* 1980;96:596-9.
15. McFadden Jr ER. Inhaled glucocorticoids and acute asthma. Therapeutic breakthrough or nonspecific effect? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:677-8.
16. Kerem E, Tibshirani R, Canny G, Bentur L, Reisman J, Schuh S, *et al.* Predicting the need for hospitalization in children with acute asthma. *Chest.* 1990;98:1355-61.
17. Fischl MA, Pitchenik A, Gardner LB. An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1981;305:783-9.
18. Holmgren D, Sixt R. Effects of salbutamol inhalations on transcutaneous blood gases in children during the acute asthmatic attack: from acute deterioration to recovery. *Acta Paediatr.* 1994;83:515-19.
19. Sano F, Naspitz CK, Solé D, Pedersen S. Nebulized budesonide in the treatment of acute episodes of wheeze in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:59.
20. Pierson WE, Bierman CW, Kelley VC. A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics.* 1974;54:282-8.
21. Younger RE, Gerber PS, Herrod HG, Cohen RM, Crawford LV. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus in childhood. *Pediatrics.* 1986;80:225-30.
22. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER Jr. Glucocorticoids in acute asthma. A critical controlled trial. *Am J Med.* 1983;74:845-51.
23. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, Mansour Y, Shalitin S, Nussinovitch M, *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.
24. Mitchell CA, Alpers JH, Morton SM, Raggoley CJ. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. *Eur Respir J.* 1995;8:490A.
25. Devidayal, Singhi S, Kurnar L, Jaysree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999;88:835-40.

26. Curtis P. Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: a pilot study. *Eur Resp J*. 1995;8:S470.
27. Matthews EE, Curtis PD, Mclain BI, Morris LS, Turbitt ML. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr*. 1999;88:841-3.
28. Nuhöglu Y, Bahceciler NN, Barlan IB, Mujdat-Basaran M. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbation in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:318-22
29. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:689-94.
30. Sung L, Osmond MH, Klassen TP. Randomized controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad Emerg Med*. 1998;5:209-13.
31. Hendeles L, Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbation of asthma in children. *J Pediatr*. 2003;142(2 Suppl):26-33.

Correspondência:
Nelson A. Rosário Filho
Departamento de Pediatria
Rua General Carneiro, 181
CEP 80.060-900 - Curitiba, PR
Tel.: (41) 339.4486
Fax: (41) 339.7043
E-mail: alergia@hc.ufpr.br