

Sistemas de inalação na asma: vantagens e desvantagens

Inhalation systems for asthma: advantages and disadvantages

Gisele Pena de Oliveira¹, Walter Araújo Zin²,
Patricia Rieken Macedo Rocco³

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(3): 251-57

A administração de medicamentos por inalação possibilita grandes concentrações da droga diretamente nas vias aéreas, reduzindo os efeitos sistêmicos adversos. Há muitos inaladores disponíveis no mercado, cada um com suas vantagens e desvantagens. O inalador dosimetrado pressurizado (pMDI) constitui o sistema de inalação mais usado, porém necessita de treinamento para assegurar uma adequada coordenação em seu uso. O inalador de pó seco (DPI) é mais fácil de usar do que o pMDI, mas sua eficácia pode variar de acordo com o fluxo inspiratório. Os nebulizadores dispensam uma manobra respiratória coordenada ou um grande esforço respiratório, mas são pesados e seu uso requer algum tempo. Como há evidências fisiopatológicas sugerindo que o processo inflamatório da asma acomete não somente as vias aéreas centrais, como, também, as vias aéreas periféricas e o parênquima pulmonar, estão sendo desenvolvidos novos inaladores para administrar medicamentos às vias aéreas mais distais.

Descritores: nebulizador, asma, inalador.

ABSTRACT

Drug delivery via inhalation is the ideal method for the treatment of asthma because it allows large drug concentrations into the airways, reducing systemic side effects. Many inhalers are available and each one has its advantages and disadvantages. The pressurized metered-dose inhaler (pMDI) is widely used; however, it requires an adequate coordination of the patient. The dry powder inhaler (DPI) is easier to use than pMDI, but its efficacy may vary according to the inspiratory flow rate. Nebulizers do not require a coordinated breathing maneuver or a strong inspiratory effort, but are heavy and time-consuming. Pathological and physiological evidence suggest that the inflammatory process in asthma extends beyond the central airways to the distal airways and the lung parenchyma. In this context, new devices aiming the delivery of asthma drugs to more distal airways are being developed, in order to improve the inhalation therapy.

Keywords: nebulizer, asthma, inhaler.

1. Estagiária de Aperfeiçoamento. Laboratório de Investigação Pulmonar.

2. Professor Titular. Laboratório de Fisiologia da Respiração.

3. Professora Adjunto IV. Laboratório de Investigação Pulmonar.

Local de realização: Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde.

Endereço para correspondência: Patricia Rieken Macedo Rocco, MD, PhD.

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Ilha do Fundão 21949-900 Rio de Janeiro – RJ. Tel: (21) 2562-6530, Fax: (21) 2280-8193. E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Artigo recebido para publicação no dia 25/08/2005 e aceito no dia 23/09/2005, após revisão.

Introdução

A asma é uma doença que acomete aproximadamente 7-10% da população. Dados do DATASUS mostram que, no Brasil, a doença é responsável por quase 400 mil internações hospitalares/ano no SUS, a um custo superior a 200 milhões de reais. Segundo os dados do GINA (*Global Initiative for Asthma*)¹, há 300 milhões de pessoas com a doença no mundo.

Define-se a asma em função de suas três principais características: inflamação crônica das vias aéreas, reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e hiperresponsividade brônquica a uma variedade de estímulos². O conceito de que a asma representa uma doença de caráter inflamatório foi estabelecido há mais de cem anos com base na análise de amostras de grandes vias aéreas de pacientes asmáticos obtidas durante necrópsias³. Devido à dificuldade em se estudar a periferia pulmonar, foi considerada, por muito tempo, como uma doença de vias aéreas centrais. Entretanto, evidências recentes sugerem que o processo inflamatório se estende das vias aéreas centrais até as periféricas, comprometendo, também, o parênquima pulmonar. Porém, há controvérsias quanto ao local onde a inflamação mostra-se mais intensa⁴⁻¹⁰. A natureza crônica do processo inflamatório pode levar ao remodelamento da via aérea, acarretando irreversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e prejuízo da função pulmonar^{10,11}.

O *National Asthma Education and Prevention Program* publicou, em 2002, diretrizes para o diagnóstico e tratamento da asma¹². Dentre os

medicamentos que devem ser usados na terapia da asma, os corticosteróides e os β_2 agonistas apresentam os melhores resultados, sendo preferida a via inalatória para a administração desses medicamentos².

Há vários inaladores disponíveis no mercado e muitas divergências na literatura acerca de sua eficácia clínica. Eles se dividem em inaladores dosimetrados pressurizados (*pressurized Metered Dose Inhalers – pMDIs*) e inaladores de pó seco (*Dry Powder Inhalers – DPIs*). Os pMDIs necessitam de um propelente para gerar o aerossol, que pode ser o hidrofluoroalcano (HFA) ou o clorofluorocarbono (CFC)^{13,14}. Quando usado um sistema pMDI, a deposição pulmonar do aerossol é otimizada com o uso de espaçadores. Dessa forma, torna-se maior a quantidade do fármaco depositada nas vias aéreas, e a depositada na cavidade oral (responsável pelos efeitos extrapulmonares da medicação) fica reduzida¹⁵⁻¹⁷. A inalação da medicação através dos DPIs depende apenas do fluxo inspiratório gerado pelos usuários. Há, também, a opção de gerar o aerossol através de nebulizadores mecânicos. Nesse caso, um fluxo de ar ou de oxigênio nebuliza a solução contendo o medicamento.

Esta revisão tem como objetivo ressaltar as principais características dos inaladores disponíveis no mercado, além de expor as perspectivas futuras com base nos recentes avanços no entendimento da fisiopatologia da asma.

A tabela 1 lista as principais vantagens e desvantagens de cada um dos três tipos de inaladores (Tabela 1).

Tabela 1- Principais vantagens e desvantagens dos pMDIs, DPIs e nebulizadores.

Inaladores	Vantagens	Desvantagens
pMDIs	Pequenos	Necessitam manobra inalatória coordenada
	Manobra inalatória de curta duração	Requerem inaladores ou câmaras de contenção
	Portáteis	Alta deposição na orofaringe
	Custo mais baixo que DPIs	Não estão disponíveis para todas as formulações utilizadas no controle da asma
DPIs	Disponíveis em modelos ativados pela respiração	Necessitam de propelentes
	Pequenos	A maioria necessita de alto fluxo inspiratório para um ótimo desempenho
	Manobra inalatória de curta duração	Grande variabilidade da dose que chega aos pulmões
	Portáteis	Sinais de irritação nas vias aéreas em pacientes sensíveis à inalação do pó seco
Nebulizadores	Não necessitam de propelentes	Não estão disponíveis para todas as formulações utilizadas no controle da asma
	Não necessitam de espaçadores	Mais caros que os pMDIs
	Capazes de administrar altas doses do medicamento	A inalação do fármaco tem longa duração
	Convenientemente para pacientes hospitalizados e crianças	Alto custo
	A manobra de inalação dispensa coordenação	Necessitam uma fonte de energia
	Não necessitam de propelentes	Pesados e incômodos

Deposição pulmonar do aerossol

A deposição pulmonar do medicamento constitui um fator determinante para a eficácia de aerossóis inalados. Durante a inalação, uma porção pequena da dose prescrita penetra nos pulmões, enquanto a maior parte colide com os tecidos na região da orofaringe, sendo, posteriormente, deglutida^{18,19}. A dose depositada nos pulmões pode ser eliminada pelo *clearance* mucociliar, fenômeno que ocorre de modo mais importante nas vias aéreas centrais, ou pode ser absorvida pela corrente sanguínea^{19,20}.

Os métodos utilizados para avaliar a deposição de um aerossol, após a inalação, são a farmacocinética e a cintigrafia gama. Tais técnicas refletem aspectos diferentes: a farmacocinética utiliza medidas indiretas de amostras do plasma ou da urina para diferenciar a absorção de medicamento pelo trato gastrointestinal daquela realizada pelas vias aéreas traqueobrônquicas e região alveolar, demonstrando quanto da dose inalada pode efetivamente produzir o efeito clínico; a cintigrafia (em duas ou três dimensões) produz imagens que possibilitam a determinação direta da distribuição do aerossol nas diversas regiões do pulmão²¹.

A morfologia das vias aéreas, o tamanho e a aerodinâmica das partículas, o *clearance mucociliar* e o fluxo inspiratório durante a manobra de inalação são alguns dos fatores que influenciam a deposição das partículas de aerossol nos pulmões, afetando, por conseguinte, a eficácia da medicação inalada^{15,18,22,23}.

A difusão, a sedimentação e o impacto da droga na parede das vias aéreas são os principais mecanismos responsáveis pela deposição das partículas. O impacto das substâncias ocorre principalmente na via aérea superior, e é proporcional ao tamanho da partícula, enquanto que a difusão e a sedimentação predominam nas vias aéreas mais distais²³. O tamanho da partícula do aerossol parece estar intimamente relacionado à deposição pulmonar da droga. Partículas menores que 3 μm sofrem pequeno impacto nas vias aéreas centrais, tendendo a se depositar na periferia pulmonar. Partículas menores que 2 μm depositam-se nos alvéolos ou são exaladas²⁴⁻²⁸. Por outro lado, partículas maiores que 3 μm se depositam nas vias aéreas mais centrais^{24,29}. O aerossol produzido por pMDIs e DPIs contém uma percentagem de partículas menores que 6 μm inferior a 40%³⁰.

O fluxo inspiratório desenvolvido durante a manobra de inalação também altera o padrão de distribuição da droga no pulmão: fluxos altos aumentam a deposição da substância em vias aéreas mais centrais, reduzindo sua distribuição pulmonar, independentemente do tamanho da partícula²⁴.

A eficácia da terapia inalatória também estará prejudicada se a dose administrada não alcançar o sítio de ação e/ou os receptores para o medicamento administrado. Os receptores para os fármacos β_2 agonistas e antagonistas muscarínicos-3 (M3), por exemplo, não se encontram distribuídos uniformemente pelo pulmão. Alguns estudos evidenciaram que os receptores β_2 adrenérgicos se apresentam em alta densidade no epitélio dos bronquíolos, enquanto receptores M3 têm maior densidade nas células submucosas das vias aéreas centrais. Desta forma, para produzir boa eficácia terapêutica, os medicamentos β_2 agonistas e os antagonistas M3 devem ser administrados de modo a produzir maior deposição na periferia do pulmão e grandes vias aéreas, respectivamente^{20,31}.

Desenvolvimento dos inaladores

Utiliza-se a administração de drogas diretamente aos pulmões há muitos séculos. No século XVII, preparações anticolinérgicas à base de ervas eram usadas em cigarros para o tratamento da asma. Cigarros, charutos e também medicamentos adicionados à água fervente foram amplamente utilizados no século XIX³². Na última metade do século XX, a via inalatória tornou-se importante meio de administração de medicamentos, já que apresentava as seguintes vantagens: 1) o medicamento se depositava diretamente no local de ação; 2) o início de ação era mais rápido; 3) havia menor ocorrência de efeitos sistêmicos adversos; 4) necessitava-se de menor quantidade da droga para se atingir determinado efeito terapêutico^{26,32-34}.

Os primeiros aparelhos utilizados para inalação de medicamentos em forma de aerossol foram os nebulizadores, nos anos 50³². Os inaladores dosimetrados (MDIs) são conhecidos para terapia de inalação desde 1960 e utilizavam, como gás propelente, o sistema clorofluorocarbono (CFC). Em 1987, com o reconhecimento de que o CFC liberado na atmosfera era responsável pela destruição da camada de ozônio, foi firmado acordo multinacional (Protocolo de Montreal) determinando que os sistemas geradores de aerossol à base de CFC fossem retirados do mercado. Considerando-se que essa proibição poderia representar risco para milhões de usuários de medicação inalável, as companhias farmacêuticas tiveram um prazo para desenvolver novos sistemas com outros propelentes. Dentre as opções encontradas para substituir o CFC estavam os hidrofluoroalcanos (HFAs), HFA 134a e HFA 227, que apresentavam propriedades físicas e químicas similares às do CFC, porém com algumas diferenças. Por exemplo, os HFAs têm alta polaridade, o que resulta em pequena solubilidade em surfactante, lecitina e ácido oléico^{35,36}. Além disso, algumas formulações, como o dipropionato

de beclometasona, apresentam maior percentagem de (micro) partículas menores que $2,1 \mu\text{m}^{37}$ no aerossol produzido pelo pMDI-HFA do que no aerossol do pMDI convencional, resultando maior deposição pulmonar³⁸. Logo, várias companhias farmacêuticas passaram a investir na pesquisa e desenvolvimento da tecnologia para administração de medicamentos via inalatória, através de inaladores ambientalmente corretos. Entretanto, apesar do prejuízo ambiental, ainda se utiliza amplamente os pMDIs-CFC³⁹⁻⁴².

Nebulizadores

Os nebulizadores antecederam os inaladores dosimetrados, predominando do final do século XIX até 1955, quando foi lançado o primeiro MDI. Esses aparelhos representam alternativas sem propelentes para a terapia inalatória e não necessitam de uma manobra respiratória coordenada ou esforço inspiratório grande e, por conseguinte, são bastante utilizados em idosos, crianças e pacientes hospitalizados. Além disso, os nebulizadores constituem a única forma disponível para se administrar doses muito altas de algumas drogas inaladas, como, por exemplo, antibióticos e mucolíticos para o tratamento da fibrose cística. Nesses casos, a dose necessária para se alcançar eficácia excede a capacidade de carga de DPIs e pMDIs^{32,43}.

Os nebulizadores podem ser de dois tipos: nebulizador do tipo *jet* (ou pneumático), que utiliza ar comprimido ou oxigênio para aerossolização de um líquido, e nebulizador ultrasônico, que utiliza o efeito piezoelétrico de um cristal para gerar o aerossol. Ambos produzem uma percentagem de partículas de 1-5 μm entre 25 a 50%^{43,44}. A penetração intra-pulmonar da droga, estimada pela técnica de cintigrafia para o nebulizador do tipo *jet*, aproxima-se de 4,2% da dose prescrita⁴⁴.

Apesar de serem relativamente ineficientes, pesados, incômodos e consumirem tempo, estes aparelhos continuam sendo utilizados freqüentemente.

Inaladores dosimetrados

Inaladores dosimetrados pressurizados (pMDIs) são portáteis, convenientes e fornecem múltiplas doses. O medicamento encontra-se em solução ou suspensão em um frasco pressurizado com o gás propelente. A dose estipulada é liberada mecanicamente pelo paciente, que deve inspirar lentamente em sincronia com a produção de *spray* pelo aparelho. O *spray* de muitos pMDIs contém propelentes, cujas partículas se movem com grande velocidade, e, portanto, facilmente colidem e ficam retidas nas mucosas da boca e da orofaringe. Como resultado, somente uma pequena

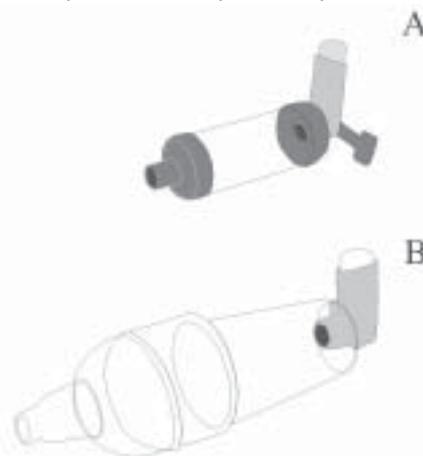
fração da dose alcança os pulmões. Como consequência da rápida expulsão do aerossol pelo inalador, muitos pacientes têm dificuldades em coordenar a ativação do aparelho com a inspiração e acabam por realizar uma técnica de inalação inadequada^{26,45}. Além disso, alguns pacientes interrompem a inalação quando o aerossol atinge a orofaringe, principalmente quando o propelente é o CFC⁴⁵. Tais limitações fazem variar a quantidade e o local de deposição da droga nas vias aéreas, além de contribuir para os efeitos sistêmicos adversos. De fato, foi demonstrado que uma porção mínima de pacientes usando pMDIs convencionais realiza a manobra de inalação corretamente^{17,45}.

Algumas medidas foram propostas para tentar contornar as desvantagens dos pMDIs. A coordenação necessária para usar um inalador dosimetrado, por exemplo, pode ser facilitada quando este é usado com um espaçador^{15,17,35}.

Espaçadores são artefatos desenvolvidos para minimizar as dificuldades de coordenação⁴⁶ e aumentar a deposição pulmonar. Tais efeitos são possíveis pela lentificação sofrida pelo aerossol ao percorrer uma distância maior até alcançar a boca do paciente, ao mesmo tempo em que o propelente evapora, contribuindo, também, para diminuir a velocidade do *spray*. Os principais tipos de espaçadores são: a) tubo simples; b) câmaras de contenção (de pequeno ou grande volume, geralmente contendo uma válvula unidirecional no bucal). A figura 1 apresenta esquematicamente os principais tipos de espaçadores.

O pMDI ativado pela respiração representa uma alternativa para minimizar o problema da coordenação. Como exemplos, podem ser citados: o Autohaler™ (3M Health Care, St Paul, MN, EUA) e o Easi-Breathe™ (Ivax Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido), ambos não disponíveis, até o momento, no

Figura 1 - Principais tipos de espaçadores. Acima: espaçador tipo tubo simples; abaixo: espaçador tipo aerocâmara.



mercado do Brasil. Estes inaladores têm o frasco inserido em um aparelho de tamanho similar ao pMDI tradicional e a inalação do paciente dispara uma mola, que libera a dose automaticamente. Alguns estudos demonstraram a maior eficiência do Autohaler™, em relação aos pMDIs convencionais, em depositar medicamento nos pulmões de pacientes adultos que apresentam dificuldades em coordenar a manobra de inalação e, também, em crianças, mas não aumenta a deposição na ausência desta descoordenação^{15,47}.

Inaladores de pó seco

Os inaladores de pó seco (DPIs) foram desenvolvidos após os pMDIs. Desde o lançamento do primeiro DPI, o SpinHaler, para inalação de cromoglicato, já se tinha conhecimento da maior limitação dos pMDIs: a necessidade de coordenação entre a ativação do aparelho e o ciclo respiratório. O SpinHaler foi criado com o intuito de minimizar este problema, uma vez que era ativado pela respiração⁴⁸. Subseqüentemente foram desenvolvidos vários modelos desta categoria de inalador. Há no mercado DPIs que administram múltiplas doses, doses únicas, recarregáveis e até aqueles que oferecem ao paciente um *feedback* quanto à correta manobra de inalação⁴⁹.

Os DPIs produzem um aerossol mais estável e não necessitam de propelentes, sendo, portanto, uma alternativa para os CFC-MDIs. As formulações em pó podem vir em uma forma pura, tal como a budesonida no Turbuhaler® ou misturada com um excipiente inativo, geralmente a lactose. O fluxo aéreo desenvolvido no início da inspiração desagrega o pó que fica aglomerado no recipiente armazenador, devido a forças de coesão, determinando o tamanho das partículas do aerossol³⁹⁻⁴².

Há vários modelos de DPIs no mercado, sendo a maioria desenhada para liberar o medicamento por fluxo inspiratório alto durante a manobra de inalação, assim potencializando a deposição pulmonar do mesmo. De fato, estudo utilizando a cintigrafia bidimensional em indivíduos saudáveis demonstrou a dependência da deposição pulmonar em relação ao fluxo inspiratório⁵⁰. Eles podem ser classificados em: a) dose única, como o sistema de cápsulas para inalação, Aerolizer® e o Handihaler®; b) os de múltiplas doses individuais, como o Diskus®, que contém um disco cartucho com um determinado número de doses individuais, oferecendo melhor proteção contra a umidade; c) os de múltiplas doses, como o Turbuhaler® e o Pulvinal®, que apresentam um reservatório onde fica armazenado o pó para inalação e um carregador para seleção da dose estipulada.

Os DPIs exigem força muscular inspiratória e função pulmonar adequadas, o que limita o seu uso em crianças

muito jovens, idosos e pacientes com doença pulmonar grave. Para tentar contornar este problema, alguns DPIs novos, para atuarem a fluxos inspiratórios mais baixos, estão sendo desenvolvidos e lançados no mercado. O Spiros®, por exemplo, é um DPI ativado por fluxos em torno de 15 L/min, o que o torna vantajoso para pacientes pediátricos, idosos e aqueles com comprometimento grave das vias aéreas^{36,51}.

Devido à grande variabilidade de fluxo inter e intra-paciente, a proporção da dose que chega aos pulmões varia consideravelmente³⁹⁻⁴². Além disso, quando utilizados de forma inadequada, o pó contido no reservatório destes inaladores pode absorver umidade do fluxo expiratório dos pacientes, aumentando significativamente a coesão das partículas e diminuindo a geração de partículas diminutas. Portanto, apesar de se basearem em uma técnica de inalação mais simples que a dos pMDIs, muitos usuários cometem erros durante o uso dos DPIs, como a geração de um fluxo lento durante a inalação e a expiração para dentro do aparelho⁴⁵.

Muitos estudos compararam o desempenho clínico de pMDIs e DPIs. Löfdahl e cols.³⁹, por exemplo, utilizando apenas metade da dose de um pMDI convencional no Turbuhaler®, obtiveram broncodilatações similares. Bondesson e cols.⁴⁰ constataram que o salbutamol inalado via Turbuhaler® causou maior broncodilatação e efeitos extrapulmonares do que o pMDI, refletindo maior deposição da droga no pulmão e conseqüente absorção desta para a circulação sistêmica. Derom e cols.⁴¹ usaram uma dose 3,14 vezes maior com um pMDI para obter o mesmo efeito broncodilatador da terbutalina utilizada com o Turbuhaler®.

Nova tecnologia em inaladores

O Respimat® SMI (Boehringer Ingelheim) é um inalador de última geração, desenvolvido recentemente com o intuito de promover melhor deposição pulmonar do que aquelas dos pMDIs e DPIs e reduzir a deposição de medicamento na orofaringe. Até o momento, ele se encontra disponível somente na Alemanha, com a combinação brometo de ipratrópio/fenoterol (Berodual® Respimat®). O Respimat® SMI não necessita de propelentes, contém múltiplas doses (120 por cartucho), e usa as propriedades mecânicas de uma mola para gerar a nuvem de aerossol a partir de uma solução. O elemento chave deste novo dispositivo é um sistema com múltiplos canais de filtro, extremamente finos, que geram uma nuvem de aerossol cinco vezes mais lenta do que o pMDI-CFC convencional, com uma alta fração de partículas finas (menores que 5,8 µm de diâmetro). Além disso, estima-se a fração de partículas menores que 1 µm em torno de menos de 1%^{13,30,52}.

Em um estudo randomizado fase II, o Respimat® SMI provocou um aumento do VEF₁ significativamente maior do que o obtido com a maior dose do pMDI-CFC¹⁴. Kunkel e cols.¹³ também realizaram um estudo em adultos asmáticos e observaram que ambas as doses, 160/400 mg e 320/400 mg, produziram broncodilatação equivalente àquela de 320/800 mg via CFC-MDI. Vincken e cols.⁵² constataram que a dose de brometo de ipratrópio/fenoterol via Respimat® SMI pode ser de duas a quatro vezes menor, com igual eficácia, em relação àquela administrada por um pMDI-CFC. Estudo feito com cintigrafia pulmonar constatou que o Respimat® SMI apresentou maior deposição pulmonar e menor deposição na orofaringe de fenoterol ou flunisolida em comparação com o pMDI com e sem espaçador³⁵.

Considerações

Recomenda-se a medicação inalatória dado à sua alta razão terapêutica, em outras palavras, grandes concentrações dos medicamentos são liberadas diretamente nas vias aéreas com potentes efeitos terapêuticos e poucos efeitos sistêmicos. Cada sistema de inalação existente no mercado (MDI, DPI e nebulizador) apresenta vantagens e desvantagens. Idealmente, a escolha do sistema deve levar em consideração a opção do usuário, sua capacitação em utilizá-lo, o objetivo do tratamento e o custo (Tabela 2), sendo a eficiência global modulada por todos estes fatores. Segundo as diretrizes sugeridas pela *Global Initiative on Asthma*, os inaladores devem ser portáteis, exigir uma técnica de inalação simples (especialmente para crianças), com mínima necessidade de cooperação e coordenação, não necessitar de energia e ser de fácil manutenção¹. Portanto, fazem-se fundamentais novas pesquisas para desenvolver inaladores capazes de produzir uma ampla distribuição pulmonar e, ao mesmo tempo, serem acessíveis a diferentes classes de usuários.

Tabela 2- Fatores que influenciam a escolha do inalador e a deposição pulmonar do medicamento.

Escolha do inalador	Deposição pulmonar do medicamento
Dose prescrita	Técnica de inalação
Deposição desejada	Características do paciente
Habilidade do paciente	Característica do aerossol
Aceitação do paciente	Gravidade da doença
Custo	

Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Hisbello Campos pelas sugestões que tanto contribuíram para a execução deste artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GINA Executive Committee. Inhaler charts for use with GINA documents. [Access 2005 May 5]. Available from: URL: www.ginasthma.com
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma 1997 National Institutes of Health Bethesda, MD: Publication Number 97-4051.
- Figura 1. Representação esquemática dos principais tipos de espaçador. A) Espaçador tipo tubo simples; B) espaçador tipo aerocâmara.
- Tulic MK, Hamid Q. Contribution of the distal lung to the pathologic and physiologic changes in asthma: potential therapeutic target Roger S. Mitchell lecture. *Chest* 2003;123(Suppl 3):348-55.
- Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992;72(3):1016-23.
- Carrol N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am J Rev Respir Dis* 1993;147(2):405-10.
- Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1220-5.
- Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1505-10.
- Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):447-52.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-45.
- Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanco MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8):829-37.
- Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002;53:477-98.
- Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respiratory Care* 2004;49(7):783-92.
- Kunkel G, Magnussen H, Bergmann K, Juergens UR, de Mey C, Freund E, et al. Respimat (a new soft mist inhaler delivering fenoterol plus ipratropium bromide provides equivalent bronchodilation at half the cumulative dose compared with a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. *Respiration* 2000;67(3):306-14.
- Goldberg J, Freund E, Beckers B, Hinzmann R. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler. *Eur Respir J* 2001;17(2):225-32.
- Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clark SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991;46(10): 712-6.
- Fowler SJ, Wilson AM, Griffiths EA, Lipworth BJ. Comparative *in vivo* lung delivery of hydrofluoroalkane-salbutamol formulation via metered-dose inhaler alone, with plastic spacer, or with cardboard tube. *Chest* 2001;119(4):1018-20.
- Vella C, Grech V. Assessment of use of spacer devices for inhaled drug delivery to asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(3):258-61.

18. Newman SP, Paiva D, Moren F, Sheahan NF, Clarke SW. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981;36(1):52-5.
19. Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VH, Short MD, Spiro SG. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1993;48(5):506-11.
20. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(6):1559-68.
21. Bondesson E, Bengtsson T, Borgström L, Nilsson LE, Norrgren K, Trofast E, Wollmer P. Planar gamma scintigraphy—points to consider when quantifying pulmonary dry powder aerosol deposition. *Int J Pharm* 2003;258(1-2):227-40.
22. Anhoj J, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1819-22.
23. Heyder J. Mechanisms of aerosol particle deposition. *Chest* 1981;80(Suppl 6):820-3.
24. Dolovich M, Ryan G, Newhouse MT. Aerosol penetration into the lung. Influence on airway responses. *Chest* 1981;80(Suppl 6):834-6.
25. Matthys H. Inhalation delivery of asthma drugs. *Lung* 1990;168 Suppl:645-52.
26. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J* 1996;72(845):151-6.
27. Paiva, D. Efficacy and safety of inhalation therapy in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respirology* 1997;2 (Suppl 1):5-10.
28. Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, Underwood SR, Barnes PJ. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. *J Appl Physiol* 2003;95(5):2106-12.
29. Dolovich MB, Sanchis J, Rossman C, Newhouse MT. Aerosol penetration: a sensitive index of peripheral airways obstruction. *J Appl Physiol* 1976;40(3):468-71.
30. Van Noord JA, Smeets JJ, Creemers JP, Greenhorst LP, Dewberry H, Cornelissen PJ. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel 'soft mist' inhaler. A randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, crossover, dose-ranging study in asthmatic patients. *Respiration* 2000;67(6):672-8.
31. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(3):541-7.
32. Dessanges JF. A history of nebulization. *J Aerosol Med* 2001;14(1):65-71.
33. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *Jornal de Pneumologia* 2002;28(Suppl1):1-28.
34. Kallstrom TJ. Evidence-based asthma management. *Respir Care* 2004;49(7):783-92.
35. Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of RESPIMAT with conventional metered-Dose inhalers with and without spacer devices. *Chest* 1998;113(4):957-63.
36. Nelson H, Kemp JP, Bieler S, Vaughan LM, Hill MR. Comparative efficacy and safety of albuterol sulfate Spiros inhaler and albuterol sulfate metered-dose inhaler in asthma. *Chest* 1999;115(4):329-35.
37. Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, Tiddens HA. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Chest* 2003;123(6):2083-8.
38. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12(6):1346-53.
39. Löfdahl CG, Andersson L, Bondesson E, Carlsson LG, Friberg K, Hedner J, et al. Differences in bronchodilating potency of salbutamol in Turbuhaler as compared with a pressurized metered-dose inhaler formulation in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J* 1997;10(11):2474-8.
40. Bondesson E, Friberg K, Soliman S, Löfdahl CG. Safety and efficacy of a high cumulative dose of salbutamol inhaled via Turbuhaler or via a pressurized metered-dose inhaler in patients with asthma. *Respir Med* 1998;92(2):325-30.
41. Derom E, Borgström L, Van Schoor JV, Löfroos AB, Pauwels R. Lung deposition and protective effect of terbutaline delivered from pressurized metered-dose inhalers and the Turbuhaler in asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1398-402.
42. Newhouse MT, Patel P, Parry-Billings M. Protection against methacholine-induced bronchospasm: salbutamol pMDI versus Clickhaler DPI. *Eur Respir J* 2003;21(5):816-20.
43. Weber A, Morlin G, Cohen M, Williams-Warren J, Ramsey B, Smith A. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(4):249-60.
44. Reyckler G, Keyeux A, Cremers C, Veriter C, Rodenstein DO, Liistro G. Comparison of lung deposition in two types of nebulization. intrapulmonary percussive ventilation vs jet nebulization. *Chest* 2004;125(2):502-8.
45. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(5):439-46.
46. Demirkan K, Tolley E, Mastin T, Soberman J, Burbeck J, Self T. Salmeterol administration by metered-dose inhaler alone vs metered-dose inhaler plus valved holding chamber. *Chest* 2000;117(5):1314-8.
47. Devadason SG, Huang T, Walker S, Troedson R, Le Souëf PN. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003;21(6):1007-11.
48. Robson RA, Taylor BJ, Taylor B. Sodium cromoglycate: spincaps or metered dose aerosol. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11(4):383-4.
49. Munzel U, Marchall K, Fyrnys B, Wedel M. Variability of fine particle dose and lung deposition of budesonide delivered through two multidose dry powder inhalers. *Curr Med Res Opin* 2005;21(6):827-33.
50. Newman SP, Pitcairn GR, Hirst PH, Bacon RE, O'Keefe E, Reiners M, et al. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. *Eur Respir J* 2000;16(1):178-83.
51. Ahrens RC, Hendeles L, Clarke WR, Dockhorn RJ, Hill MR, Vaughan LM, et al. Therapeutic equivalence of Spiros dry powder inhaler and Ventolin metered dose inhaler. A bioassay using methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1238-43.
52. Vincken W, Bantje T, Middle MV, Gerken F, Moonen D. Long-term efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol via Respimat® Soft Mist® Inhaler (SMI) versus a pressurised metered dose inhaler in asthma. *Clin Drug Invest* 2004;24(1):17-28. ■