

## Artigo original

**Desafios da terapia inalatória com espaçadores em crianças.**

Challenges in aerosol therapy with spacers in children.

*Leonardo S. de Farias<sup>1</sup>, Maria de Fátima B. Pombo March<sup>2</sup>, Ana Alice Ibiapina Parente<sup>3</sup>, Mariana S de Farias<sup>4</sup>, Clemax C. Sant'Anna<sup>5</sup>.***RESUMO**

O artigo visa descrever aspectos relevantes na terapia inalatória com espaçadores e aerossóis dosimetrados em crianças com asma. Foi realizada revisão não sistemática da literatura, a partir da base *Medline* e da consulta a periódicos e dados oficiais brasileiros. Poucos estudos evidenciam a importância de se utilizar, de forma adequada, a terapia inalatória em crianças, sobretudo as menores de cinco anos. As regras práticas são descritas ao final do artigo. Mesmo os profissionais de saúde cometem erros, durante a instrução do uso da terapia inalatória em crianças junto às famílias. O conhecimento e incentivo da melhor maneira de administrar esta terapia resultariam em melhor aproveitamento da medicação preventiva na asma. .

**Descritores:** asma, tratamento, criança.

**ABSTRACT**

This article aims at to describe relevant aspects in the inhaled therapy (IT) using spacers and metered-dose inhalers in children with asthma. We performed a non systematic revision of the literature using Medline database, Brazilian medical periodics and Brazilian official data. Few studies evidence the importance of using IT in an appropriate in children, mainly in under five patients. The practical rules are described at the end of the article. Even health professionals make mistakes during the instruction of the use of IT to families. The knowledge and incentive in the best practice of administering IT would result in better mangement of the preventive therapy in asthma.

**Keywords:** asthma, treatment, child.

**ASMA: CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA**

Asma é uma doença inflamatória crônica de vias aéreas, estando associada à hiperresponsividade brônquica, produzindo episódios de sibilância, dispnéia, obstrução pulmonar e tosse, principalmente à noite ou nas primeiras horas do dia. Sua prevalência varia de 1% a 18% em populações de diferentes países, estimando-se afetar 300 milhões de indivíduos.<sup>1</sup>

Segundo o DATASUS, do Ministério da Saúde do Brasil, anualmente ocorrem, em média, 300.000 a 350.000 internações por asma, constituindo-se na terceira ou quarta causa de hospitalizações pelo Sistema

Único de Saúde. No Estado do Rio de Janeiro, entre abril de 2000 e abril de 2005, ocorreram 79.571 internações pelo SUS e 29 óbitos, com uma taxa de mortalidade de 0,04% de crianças asmáticas, entre zero e 14 anos. Em todo o país, no mesmo período e na mesma faixa etária, ocorreram 1.053.599 internações e 705 óbitos, com taxa de mortalidade de 0,07%.<sup>2</sup>

A mortalidade por asma ainda é baixa, porém esta crescendo em diversos países e regiões. Nos países em desenvolvimento, essa taxa vem aumentando nos últimos 10 anos e corresponde a 5-10% das mortes por causa respiratória, com elevada proporção de óbitos domiciliares.<sup>3</sup>

1. Pós-graduando em Clínica Médica, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Fisioterapeuta da UTI Pediátrica e Neonatal do Hospital da Lagoa.

2. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Chefe do Serviço de Pneumologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3. Médica do Serviço de Pneumologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ.

4. Pós-graduando em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Farmacêutica graduada pela UFRJ.

5. Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Trabalho realizado no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Setor de Saúde da Criança e do Adolescente do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ.

**Endereço para correspondência:** Leonardo S. de Farias. Rua Barão de Itapagipe, 445, Apt. 506, Bl I, Barra da Tijuca, CEP 20261-005, Rio de Janeiro, RJ. Tel: (21) 39784131/ (21) 98568881. Email: leofisio\_farias@hotmail.com.

Classifica-se a asma de acordo com os parâmetros de função pulmonar, frequência e intensidade com que se apresente em um indivíduo: intermitente, persistente leve, persistente moderada, persistente grave.<sup>4</sup>

### TRATAMENTO PREVENTIVO DA ASMA

Um dos principais objetivos do tratamento, além de prevenir exacerbações, é manter o controle da asma por longos períodos. O tratamento preventivo inclui medidas educacionais sobre a exposição a alérgenos e outros desencadeantes específicos, através de orientação de eliminação ou controle desses fatores, especialmente os domiciliares.<sup>5</sup>

Os objetivos terapêuticos básicos são: minimizar os sintomas que limitam as atividades diárias, prevenir crises recorrentes, diminuir as visitas às emergências ou hospitalizações e manter a função pulmonar o mais próximo possível do normal.<sup>6</sup>

A terapia medicamentosa consiste no uso de fármacos capazes de produzir broncodilatação, os agonistas- $\beta_2$ , e fármacos que diminuem a inflamação nas vias aéreas, os corticosteróides.

A função dos beta-receptores no pulmão é regulada por vários mecanismos que afetam o controle do tônus da musculatura lisa peribrônquica e outras importantes respostas da asma.<sup>7</sup> Existem dois tipos de agonistas- $\beta_2$ , os de curta duração e os de longa duração. Os de curta ação são usados como medicação de resgate, no caso de crises, promovendo o alívio imediato, onde o tempo de ação varia de 2-6 horas. Os de longa ação são utilizados no tratamento e na manutenção dos sintomas da asma, já que seu tempo de ação é longo sendo superior a 12 horas.<sup>4</sup>

Por sua vez, os corticosteróides vêm sendo utilizados no tratamento da asma desde 1950. São capazes de reduzir a reatividade brônquica, aumentando o calibre das vias aéreas, e diminuir a frequência da exacerbação da asma quando utilizados regularmente.<sup>8</sup>

O controle da asma provou reduzir a mortalidade, a morbidade e o uso de serviços de saúde. A Iniciativa Global para a Asma (*Global Initiative for Asthma* – GINA) recomenda o uso de corticosteróides inalatórios para o controle das crises.

Existe uma tendência mundial, através de guias e consensos internacionais, de utilização de agonistas- $\beta_2$  de longa duração, associados aos corticosteróides inalados, para o tratamento e manutenção de pacientes com asma persistente moderada e grave, oferecendo excelentes resultados de eficácia e segurança.<sup>9-11</sup>

### TRATAMENTO COM AEROSSÓIS

Aerossóis são suspensões de diminutas partículas (líquidas ou sólidas) em um gás ou em mistura de gases, como o ar atmosférico.

O tratamento da asma por via inalatória utiliza a tendência que têm as partículas aerossolizadas para a deposição. Essas partículas, em geral, tendem a se depositar

por gravidade (sedimentação), ou por entrarem em contato com outras estruturas próximas; também aderem umas às outras, formando partículas maiores; algumas possuem uma característica de se incorporarem às moléculas de água, aumentando de tamanho. O tamanho das partículas influencia na velocidade de sedimentação.<sup>12</sup>

Atualmente, as medicações usadas para tratamento da asma são utilizadas, principalmente sob a forma de aerossóis dosimetrados (AD) - em inglês pMDI (*Pressurized Metered Dose Inhaler*), conhecidos popularmente como "bombinha" ou *spray*, e de inaladores de pó - em inglês pDPI (*Pressurized Dry Powder Inhalers*). Do mesmo modo, existe o emprego da nebulização.

A Figura 1 mostra o interior de um AD ou "bombinha", onde se vê o gás propelente, a formulação e como se dá a saída do fármaco.

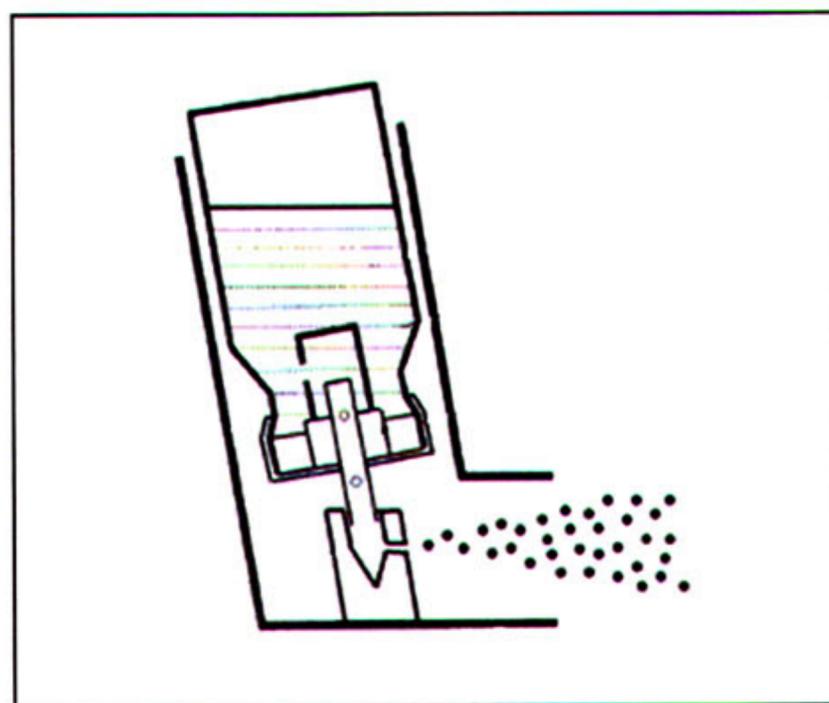


Figura 1 – Interior de um pMDI ou bombinha.

Em 2005, um artigo mostrou resultados de 394 trabalhos randomizados e controlados, dentre 2.100 publicações no Medline, de 1972 a 2000, comparando a administração de drogas broncodilatadoras, corticóides inalatórios e agentes anticolinérgicos, através de AD com espaçadores, nebulizadores e inaladores de pó. Os autores concluíram que, se todos os dispositivos forem bem selecionados e utilizados de forma adequada, a administração do fármaco seria igualmente eficaz, promovendo melhora dos sintomas clínicos.<sup>13</sup>

Os AD foram, inicialmente, desenvolvidos e comercializados para indivíduos jovens; desde então se viu a necessidade de criar adaptações para crianças, pela dificuldade de sua utilização. Crianças, sozinhas, não são capazes de realizar o procedimento coordenadamente e necessitam da ajuda dos pais ou responsável.

AD são preferíveis porque podem oferecer fármacos em doses mais baixas, promovendo, muitas vezes, o resultado esperado com maior eficiência e com menos efeitos sistêmicos indesejáveis e efeitos colaterais. O inalador ideal deve liberar a quantidade de droga em doses uniformes, ter aceitação pelos pacientes, ou seja, utilização adequada a partir de boa instrução, ser

compatível com a idade e principalmente, ser economicamente viável.<sup>14</sup>

AD têm algumas limitações quando aplicados às crianças menores de 5 anos. Dentre elas podemos destacar: deposição de grande parte do medicamento na cavidade oral e região orofaríngea, somente uma pequena quantidade do fármaco atingindo o aparelho respiratório; má utilização do dispositivo, ou seja, incoordenação entre o manuseio e o tempo certo da incursão respiratória.<sup>15</sup>

## UTILIZAÇÃO DE ESPAÇADORES

Os espaçadores surgiram no fim da década de 1970 e se desenvolveram com variadas formas e tamanhos (Figura 2). Trata-se de tubo plástico ou de metal, interposto entre a face do paciente e o dispositivo pressurizado gerador do aerossol, que se acopla ao AD.



Figura 2 – Tipos de espaçadores.

Enquanto o aerossol percorre o espaçador (Figura 3), ocorrem várias alterações: deposição, na parede do tubo, das partículas maiores e mais pesadas, devido à ação da gravidade; redução do tamanho das partículas por evaporação do propelente; diminuição da velocidade e da agitação das partículas, fazendo com que o fluxo que sai turbulento do AD se transforme em linear ou quase linear. Esse fluxo turbulento provocaria maior impacto das partículas do medicamento na cavidade orofaríngea, se a terapia inalatória fosse realizada sem o espaçador.

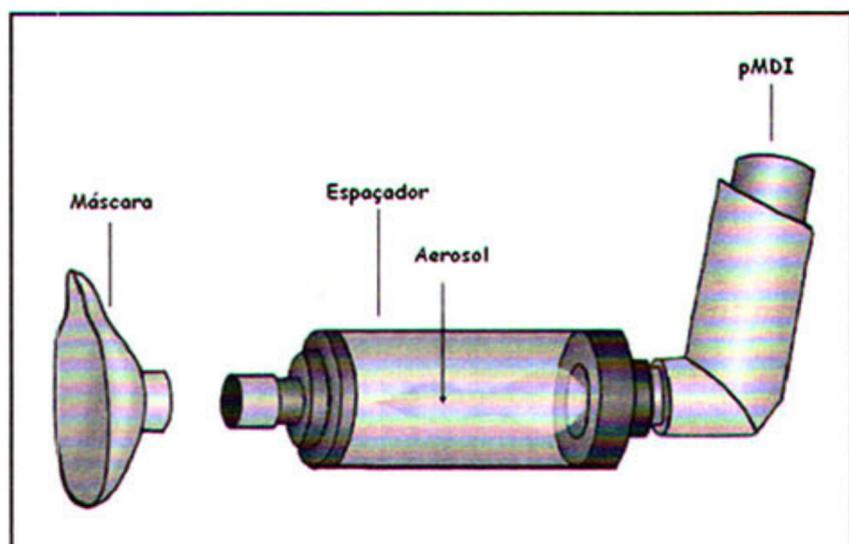


Figura 3 – Esquema mostrando corte transversal de espaçador acoplado a aerosol dosimetrado e a máscara, muito empregado em crianças.

Em termos absolutos e relativos, o espaçador diminui a quantidade do fármaco que fica retida nas vias aéreas superiores e é deglutida.<sup>12</sup>

Diversos estudos evidenciam equivalência ou vantagens do uso de espaçadores valvulados sobre os nebulizadores, para administração do medicamento em asmáticos.

A administração de medicamentos, sob a forma de aerossóis líquidos ou pó-seco ou por AD, ainda é restrita no Brasil. Podem ocorrer: confusão e erros na utilização adequada dos espaçadores; indicação incorreta do tipo de espaçador; doses baixas ou excessivas de broncodilatadores; prescrições de inaladores de pó para menores de 5 anos; crendices e vícios sobre a utilização da "bombinha" e medo de efeitos colaterais.<sup>14</sup>

A Tabela 1 mostra recomendações para prescrição de nebulizadores e dispositivos dosimetrados, associados ou não a espaçadores.

Tabela 1 – Recomendações para uso de nebulizadores e aerossóis dosimetrados (associado ou não a espaçadores).

Método de administrar aerossóis	Idade mínima
Nebulizadores de pequenos volumes	≤ 2 anos
Inaladores pressurizados com doses medidas (IPDM)	> 5 anos
IPDM + Espaçador com peça bucal	> 4 anos
IPDM + Espaçadores e máscara facial	≤ 4 anos
Inaladores pressurizados com tudo endotraqueal	Unidades de terapia intensiva
Inaladores de pó seco	≥ 5 anos

Fonte: National Asthma Education Program and Prevention, 1997 (National Heart Lung and Blood Institute).

## PRINCIPAIS MODELOS DE ESPAÇADORES UTILIZADOS PARA CRIANÇAS E JOVENS

As proporções de drogas depositadas nas vias aéreas superiores e inferiores variam de um tipo de espaçador para o outro. Deve-se, sempre, atentar para a escolha correta do espaçador.

Com base no volume corrente, podem ser adotados espaçadores com volumes de 250 mL a 500 mL, para crianças com até 3 anos, e de 500 mL a 1000 mL, para crianças acima dessa idade, jovens e adultos.<sup>12</sup> Os principais modelos são:

- Volumatic (Glaxo SmithKline) – *holding chamber* para volumes altos; capacidade de 750 mL.
- Nebuchamber (AstraZeneca, Loughbrough, United Kingdom) – *holding chamber*; capacidade de 250 mL.
- Aerochamber (Trudell, London, Ontario, Canadá) – *holding chamber*; capacidade de 145 mL.

## EFEITOS BENÉFICOS DO USO DE ESPAÇADORES

O uso de espaçadores facilita a administração do fármaco, pois reduz a necessidade dos pacientes em coordenar a inalação com a respiração, logo

após a dosagem.<sup>1,15</sup> A incoordenação ocorre, com frequência, em crianças com idade inferior a 5 anos, principalmente naquelas que possuem respiração superficial e padrões respiratórios irregulares.

A deposição do fármaco no órgão alvo é muito mais eficiente quando se utiliza o AD associado à aerocâmara. Assim, há redução da deposição do fármaco na região orofaríngea, pois o espaçador retém as partículas de maior diâmetro, que normalmente não iriam para o estado gasoso, devido ao curto espaço que percorreria desde o spray até a boca, podendo ficar retidas na cavidade oral e orofaríngea. Com o espaçador, as partículas de maior tamanho ficam retidas no interior do extenso dispositivo, devido à resistência do ar, aumentando a probabilidade das mesmas evaporarem e alcançarem seu destino final (pulmões), reduzindo a deposição orofaríngea em 80%.

Com o espaçador, cerca de 20% das partículas geradas pelo aparelho atingem o destino final, as vias aéreas inferiores, enquanto 16% são depositadas nas vias aéreas superiores e 56% ficam retidas no interior do tubo. Caso a terapia inalatória fosse realizada sem o uso da aerocâmara, haveria deposição de aproximadamente 80% nas vias aéreas superiores, incluindo a cavidade orofaríngea, reduzindo a quantidade do medicamento que chegaria aos pulmões e aumentando a probabilidade de efeitos sistêmicos indesejáveis. É recomendado seu uso sempre que possível, principalmente ao se usar corticóides inalatórios, pois, além de reduzir efeitos sistêmicos da corticoterapia, reduz o risco de candidíase oral.<sup>12</sup>

Pacientes em crise de asma necessitam de agonistas beta- $\beta_2$  e, muitas vezes, são tratados, em emergências, com nebulizadores. Tal fato ocorre pois se supõe que a utilização de AD, nesse momento, seria inadequada, devido à incoordenação causada pelo desconforto respiratório e, conseqüentemente, a administração de um elevado número de dose do medicamento sem o alcançar o efeito benéfico desejado. Nessa situação, o uso de AD com espaçador ainda é indicado, pois reduz a quantidade de fármaco que seria dado ao paciente, além de se obterem ótimos resultados, devido a uma melhor deposição do medicamento no sistema respiratório.

A máscara facial é uma vantagem para crianças muito novas que não conseguem fixar sua boca ao redor do bucal, deixando escapar parte do medicamento. Por isso deve-se dar preferência a um sistema com um espaçador com válvula unidirecional e uma máscara facial bem acoplada ao rosto da criança, principalmente em menores de 5 anos de idade (Figura 4). Como o nariz possui passagens estreitas, tortuosas e estruturas como os cornetos, nas quais as partículas podem se impactar, a inalação pela boca deve sempre ser recomendada.

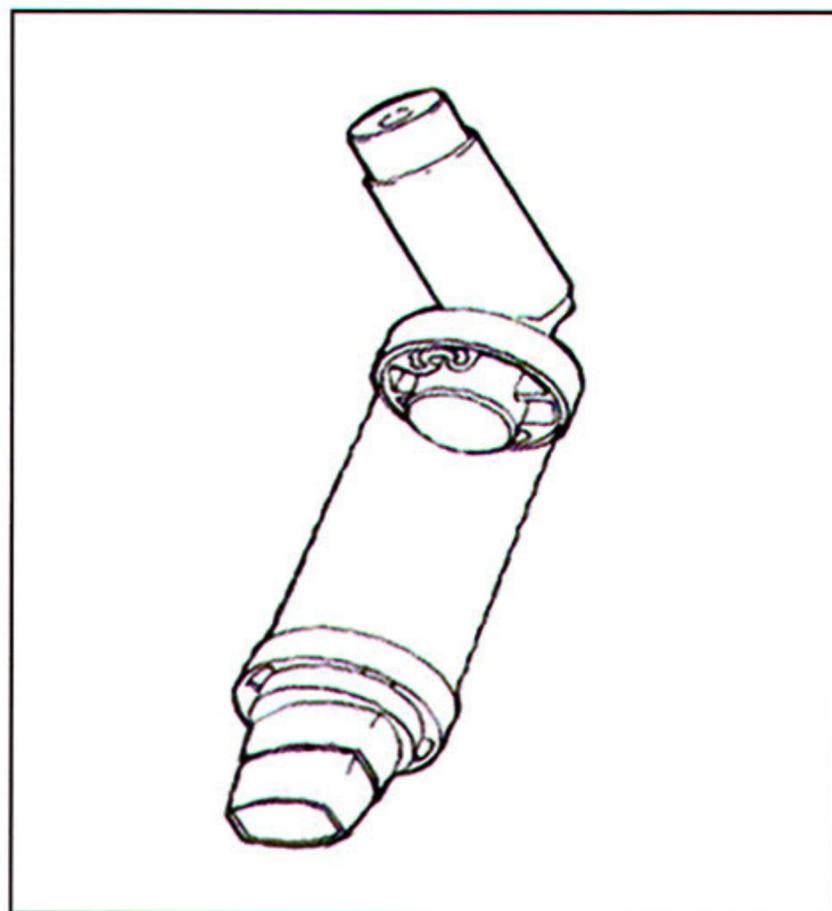


Figura 4 - Espaçador com conexão bucal

#### TÉCNICA INALATÓRIA

Deve-se, sempre, ter o cuidado de agitar bem o cilindro pressurizado, antes do uso, para homogeneizar a mistura.<sup>12</sup>

Sem a utilização do espaçador, o paciente deve inalar o medicamento de uma só vez, logo que a dose seja liberada, em uma única inspiração lenta e profunda. É necessário um sincronismo entre o disparo da dose e a inalação. O paciente deve iniciar a inspiração e, logo em seguida, acionar o aparelho e continuar inspirando lentamente.

A maioria dos pacientes tem dificuldade em coordenar esse conjunto de ações. O assincronismo entre o *spray* e a inalação do medicamento é a principal causa da falha da técnica inalatória. Essa técnica exige treinamento e cooperação do paciente, sendo difícil aplicá-la em crianças, principalmente menores de cinco anos de idade.

Os espaçadores acoplados aos inaladores pressurizados resolvem o problema da complexibilidade da técnica inalatória, pois armazenam, provisoriamente, a medicação até ser inalada, sem preocupação com a sincronia entre a respiração e o acionamento do inalador. Por isso, a terapia inalatória pode ser estender a todas as faixas etárias.

Existem 2 formas de inalar o aerossol através do espaçador:

- Ativa - acionar o aerossol no espaçador e, em seguida, inspirar lenta e profundamente, realizando uma pausa de 10 segundos ao final da inspiração. Essa técnica assegura penetração mais profunda do medicamento, além de não necessitar de sincronismo entre a inspiração e o acionamento do AD.
- Passiva ou sem coordenação - acionar o spray no interior do espaçador e pedir para que o paciente respire

normalmente, usando seu volume corrente. Dependendo do tamanho do espaçador, recomenda-se esperar de 2 a 10 inalações do conteúdo do espaçador.

### **FATORES QUE PODEM PREJUDICAR A QUANTIDADE DE DROGA IDEAL**

Múltiplas doses, em seqüência, do medicamento dentro do espaçador podem diminuir a quantidade de droga inalada pelo paciente. A administração de mais de uma dose no interior do espaçador, de uma só vez, diminui a quantidade de partículas disponíveis para a inalação do paciente: a liberação de 2 doses dentro do espaçador reduz, em 47%, o número de partículas idênticas para a inalação.<sup>12</sup>

A demora entre a administração da dose do fármaco dentro do espaçador e a inalação também pode diminuir o quanto do fármaco é absorvido pelo paciente. Isso pode variar conforme os modelos de espaçadores, mas o ideal é inspirar tão logo o medicamento penetre no espaçador. A demora de 20 segundos pode reduzir, em até 81%, o número de partículas disponíveis para inalação dentro do espaçador. Tal fato ocorre pois: haverá uma quantidade maior de partículas se impactando com a parede do espaçador, podendo ser atraídas eletrostaticamente pelo mesmo; a coalescência entre as partículas faz com que se formem outras ainda maiores, que se sedimentarão antes de chegar ao paciente. A maior eficiência é alcançada com a liberação de cada dose, individualmente, com intervalo de 20 segundos.<sup>1,12,16</sup>

O ajuste incorreto do bucal ou máscara no paciente pode levar também à redução na quantidade do medicamento; partículas do medicamento podem ser atraídas e aderidas por eletricidade estática causada pela parede interna dos espaçadores de plástico composta de policarbonato, o que diminui também o quanto de droga chegará aos pulmões após inalação do medicamento; o tamanho do espaçador indicado para o paciente influencia na quantidade de droga que será inalada, porém isso pode variar conforme o fármaco prescrito ou AD usado.

Crianças muito jovens podem usar espaçador de todos os tamanhos, mas os de baixos volumes (< 350 mL) são mais vantajosos. A escolha do espaçador pode, também, prejudicar a oferta ideal do medicamento para o paciente, caso seja feita de forma errada. A distância entre o AD e a boca do paciente (comprimento do espaçador) tem grande influência na seleção de partículas de tamanho ideal para serem inaladas. O tamanho do espaçador correlaciona-se com o tempo que o aerossol leva para transitar do AD ao paciente e, por conseguinte, com a quantidade de partículas que se sedimentarão não alcançando o alvo.<sup>12,16</sup>

### **ESPAÇADORES DE PLÁSTICO E ELETRICIDADE ESTÁTICA**

A maioria dos espaçadores utilizados atualmente é feita de plástico. Sua superfície interna, onde há contato com o medicamento, gera acúmulo de cargas

estáticas, principalmente quando manuseados pelo próprio paciente. Isso pode resultar em retenção parcial medicamentosa, atraída pela parede interna do dispositivo. Para evitar tal perda, deve-se lavar o interior do espaçador com detergente, enxaguar em água corrente e deixá-lo secar ao ar livre. Assim, o fármaco poderia chegar em maior quantidade ao seu destino final.<sup>15</sup> Existem espaçadores de plástico feitos com material antiestático, diminuindo a perda de partículas do fármaco durante a passagem do mesmo no interior do espaçador, ou espaçadores feitos de metais, que não produzem cargas eletrostáticas.

Devido às propriedades não eletrostáticas, os espaçadores de metal apresentam significativa melhora na passagem do fármaco pelo seu interior, se comparados com espaçadores de plástico. Por outro lado, não apresentaram diferença expressiva quanto a facilidade no uso, forma do espaçador, aceitabilidade por parte da criança e satisfação geral.<sup>17</sup>

### **COMO USAR O ESPAÇADOR – AEROCHAMBER**

O método correto para utilização do espaçador, para pacientes que não necessitam de ajuda, consiste em: remover a tampa do inalador (bombinha); balançar e conectar o inalador atrás do espaçador; colocar o bucal entre os lábios ou a máscara ao redor da boca e do nariz; pressionar o inalador até a saída do fármaco; respirar lento e profundamente; prender a respiração por aproximadamente 10 segundos e expirar logo depois; inspirar, em seguida, novamente dentro do espaçador sem pressionar o inalador; retirar o bucal da boca e expirar novamente.<sup>18</sup> Caso queira administrar outra dose do medicamento, o paciente deve esperar alguns segundos e reiniciar todo o processo.

No caso de pacientes que necessitam de ajuda, a seqüência é diferente. Após a acoplagem do bucal ou máscara no rosto do indivíduo com uma das mãos, o responsável deve estimulá-lo a inspirar e expirar devagar e de forma suave, até estabelecer um padrão respiratório normal. Em seguida, com a outra mão livre, deve-se pressionar o inalador (bombinha) pedindo a pessoa que continue inspirando e expirando lentamente, durante 5 vezes (aproximadamente 20 segundos). Por fim, remover o espaçador da boca do indivíduo. Caso queira administrar outra dose do medicamento, esperar alguns segundos e reiniciar o processo.

Neste método, o procedimento de manipulação do dispositivo com o espaçador não é realizado pelo paciente. É utilizado, com frequência, em pacientes pediátricos, especialmente menores de cinco anos de idade.

### **REGRAS PRÁTICAS PARA UTILIZAÇÃO DOS ESPAÇADORES**

O Quadro 1 mostrado a seguir descreve regras práticas para utilização de espaçadores em crianças.<sup>14</sup>

Quadro 1 – Regras práticas para utilização de espaçadores em crianças.

- ✓ Utilização de detergente durante a lavagem do dispositivo para reduzir a o problema da carga eletrostática nos espaçadores plásticos;
- ✓ O ideal é que o medicamento usado com o espaçador seja administrado na ausência de choro;
- ✓ Os espaçadores usados em adultos em geral são diferentes dos usados em crianças;
- ✓ Crianças com menos de 5 anos são, em geral, incapazes de utilizar aerossóis dosimetrados sem espaçadores, ou aerossóis em forma de pó;
- ✓ Quando possível, um espaçador com peça bucal é preferível aos espaçadores com máscara facial;
- ✓ A educação do paciente e seus familiares é essencial para o uso correto do espaçador e conseqüentemente a administração do fármaco, bem como adesão ao tratamento;
- ✓ Ideal após cada utilização do medicamento via espaçador, lavar a região peribucal e sempre que possível, escovar os dentes da criança reduzindo o risco de candidíase orofaríngea.

## REFERÊNCIAS

1. GINA-Guide for Asthma Management and Prevention in Children. Updated 2008.
2. DATASUS - Setor de informática do Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>,
3. Sociedade Brasileira de Asmáticos. Jornal da SBA: Edição Especial - Fisioterapia Respiratória. Disponível em: <http://www.asmaticos.org.br>.
4. Bisgaard H. Long-Acting b2-Agonists in Management of Childhood Asthma: A Critical Review of the Literature. *Pediatric Pulmonology* 2000;29:221-34.
5. IV Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, Sociedade Brasileira de Pediatria. *J Bras Pneumol* 2006;32(Supl 7):S447-S474.
6. Organização Pan-Americana da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Washington, 2002.
7. Bertram G. Katzung, Farmacologia Básica e Clínica, 10a edição. S. Paulo, Mcgraw Hill, 2007 (FALTAM CIDADE E EDITORA – VER NORMAS!!!)
8. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition. New York. Mcgraw Hill, 2001 (FALTAM CIDADE E EDITORA – VER NORMAS!!!)
9. Sekhsaria S. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids in Combination with a Long-Acting Beta2-Agonist in Asthmatic Children under Age 5. *J Asthma* 2004;41:575-82.
10. Bisgaard H. Long-acting  $\beta_2$  agonists and pediatric asthma. *Lancet* 2006;367:286-8.
11. Jackson, C.M. Benefit-risk assessment of long-acting beta2-agonists in asthma. *Drug Safety* 2004;27(4):243-70.
12. Souza LSF. Aerosoterapia na Asma da Criança. *J. Pediatr* 1998;74:189-204.
13. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Raul JL, et al. Device selection and outcome of aerosol therapy: evidence based guidelines. American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
14. Ribeiro JD. Aerossóis e espaçadores na crise aguda de asma. Evolução e hora de mudar a rotina. *J Pediatr* 2005;81:274-6.
15. Newman SP. Spacer Devices for Metered Dose Inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:349-360.
16. O'Callaghan C, Barry P. Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ* 1997;314:1061.
17. Amirav I, Tiosano T, Chamny S, Chirurg S, Oren S, Grossman Z. Comparison of efficiency and preference of metal and plastic spacer in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:249-52.
18. Ginasthma.com - Guide for Asthma Management and Prevention in Children. Acessado em dezembro de 2008. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>