

Efeito de broncodilatador através das câmaras de suspensão "Jet" e "Fisonair"*

MARIA AMÉLIA CARVALHO DA SILVA SANTOS¹, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA²

Vinte pacientes com obstrução reversível ao fluxo aéreo foram avaliados de modo cruzado em dias diferentes quanto à resposta ao salbutamol 200mcg, administrado por diferentes câmaras de expansão: *Jet* (103ml) e grande câmara de suspensão *Fisonair* (750ml). Houve maior aumento da resposta com *Fisonair*: 0,32L comparado com *Jet*: 0,26L ($p = 0,02$). A resposta com *Jet* foi 21% menor (IC: -7 a -35%). (*J Pneumol* 1997;23(3):137-140)

Bronchodilating effect with two spacer devices: Jet® and Fisonair®

Two spacer devices for aerosol inhalation were compared by a crossover study of FEV₁ response to 200 µg of salbutamol in 20 asthmatics evaluated in separate days. Fisonair® (750 ml reservoir) use led to an average 0.32 L increase in FEV₁, which was significantly higher than the 0.26 L obtained with Jet® (103 ml reservoir) (p = 0.02). Bronchodilator response with Jet® was 21% lower (CI: -7 to -35%) than with Fisonair®.

Descritores – Asma. Aerossóis. Espaçadores.

Key words – Asthma. Aerosols. Delivery systems.

INTRODUÇÃO

No tratamento da obstrução reversível ao fluxo aéreo são preferidos broncodilatadores e corticosteróides inalados devido ao emprego de menores doses, diminuição de efeitos sistêmicos e rápido início de ação^(1,2). Entretanto, muitos pacientes têm grande dificuldade no uso do inalador pressurizado⁽³⁾. O nebulímetro convencional pode ser utilizado de duas maneiras diferentes: o aerossol pode ser liberado dentro da boca ou a 4-5cm da mesma, sendo esta última recomendada pela *American Thoracic Society*⁽⁴⁾. O uso correto da técnica leva a uma maior liberação intrapulmonar da droga e reduz a incidência de náuseas. As instruções típicas para o uso são inalar do volume residual até a capacidade

pulmonar total, inspirar lenta e profundamente, sustentar a inspiração por cinco a dez segundos e repetir a próxima inalação após um minuto^(4,5).

O desenvolvimento de câmaras de suspensão tem tornado mais fácil o uso e maior o aproveitamento da medicação, sendo indicadas para inabilidade de coordenação do disparo com a inspiração; interrupção da inspiração pelo impacto na faringe do propelente frio; administração de altas doses de beta-agonistas nas crises em substituição ao nebulizador de jato; para diminuir a deposição das drogas na orofaringe e, conseqüentemente, deglutição e absorção, sendo recomendada para esteróides inalados principalmente em altas doses para reduzir os efeitos sistêmicos, com redução do risco de supressão hipotálamo-pituitária-adrenal e candidíase orofaríngea^(3,6-9).

As câmaras de suspensão variam de tamanho (volumes de 120 até 1.000ml), configuração, válvula que separa o gás inspirado do expirado, volume inalado e taxa de fluxo⁽⁶⁾. Eles permitem que as partículas fiquem maior tempo em suspensão e que haja maior evaporação do propelente^(6,10). Efeito clínico, atividade sistêmica e custo-efetividade do tratamento, principalmente com o uso de corticosteróides tópicos, estão relacionados com a dose liberada para os pulmões. Esta dose é grandemente dependente do espaçador usado. Muitos países têm regulamentos rigorosos relativos a formulações orais das drogas e requerem do fabricante informações exatas a respeito da biodisponibilidade antes que a licença do produto seja concedida. Entretanto, existem poucas exigências a respeito da eficiência das câmaras de suspensão e a proporção da dose nominal liberada é rara-

* Trabalho realizado no Serviço de Doenças de Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Setor de Prova de Função Pulmonar (Diretor: Dr. Mozart Tavares Lima Filho).

1. Médica Residente do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo.
2. Médico Assistente do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo.

Endereço para correspondência – Hospital do Servidor Público Estadual, Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório, Rua Pedro de Toledo, 1.800 – 10º andar – 04039-901 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 7/4/97. Reapresentado em 15/5/97. Aprovado, após revisão, em 3/6/97.

mente avaliada. Atualmente muitas câmaras de suspensão são disponíveis no mercado, porém mais comparações a respeito da deposição pulmonar e efeito funcional são necessárias⁽¹¹⁾.

Recentemente foi lançado no mercado uma câmara de suspensão pequena com cerca de 103ml denominada *Jet*, portátil e de fácil uso. Estudo com câmara de suspensão semelhante ao *Jet*, porém de volume maior, mostrou que terapêuticamente não há diferença com relação aos dispositivos de maior volume^(12,13), porém não encontramos estudos avaliando diretamente este novo espaçador. Em geral os estudos com dispositivos de menor volume têm mostrado menor eficiência em relação aos de maior volume^(14,15).

O presente estudo compara o efeito broncodilatador do salbutamol, administrado através de duas diferentes câmaras de suspensão: câmara de grande volume (750ml), *Fisonair* versus câmara de pequeno volume (103ml), *Jet*.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes com obstrução reversível ao fluxo aéreo foram avaliados em dias diferentes (intervalo 1-3 dias). O VEF₁ nos dias dos testes não deveria diferir mais de 10% e a relação VEF₁/CVF no primeiro dia deveria ser menor ou igual a 70%. Broncodilatadores de ação curta foram suspensos seis horas ou mais antes dos testes.

Vinte e um pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo 20 asmáticos e um portador de DPOC e asma. Três jatos de salbutamol (*Aeroclenil*) foram liberados dentro do espaçador antes da aplicação das drogas, para neutralização das cargas eletrostáticas⁽⁷⁾. Cada paciente recebeu dois jatos a partir de cada equipamento por técnico treinado em sua administração. A ordem dos espaçadores foi aleatória. A espirometria foi repetida após 15 minutos da administração do broncodilatador, seguindo-se os critérios da SBPT⁽¹⁶⁾. Valores previstos nacionais foram utilizados⁽¹⁷⁾.

Comparações entre os valores funcionais observados nos diferentes dias foi feita com teste de Wilcoxon pareado.

RESULTADOS

Vinte e um pacientes com média de idade ($\bar{x} \pm DP$) 51 \pm 16 anos foram estudados. Os dados de um paciente foram desconsiderados por serem discrepantes (nenhuma resposta com *Jet* e 0,5L de aumento do VEF₁ com *Fisonair*). Os valores espirométricos basais não diferiram entre os diversos dias dos testes (VEF₁% inicial com F = 47 \pm 18 e com J = 47 \pm 19, e relação VEF₁/CVF% iniciais com F = 54 \pm 9 e com J = 54 \pm 9). Quando comparações pareadas foram feitas, observou-se que o aumento do VEF₁ e o da CVF foram significativamente maiores após a administração do salbutamol pelo *Fisonair* (tabela 1). O incremento do VEF₁ foi de

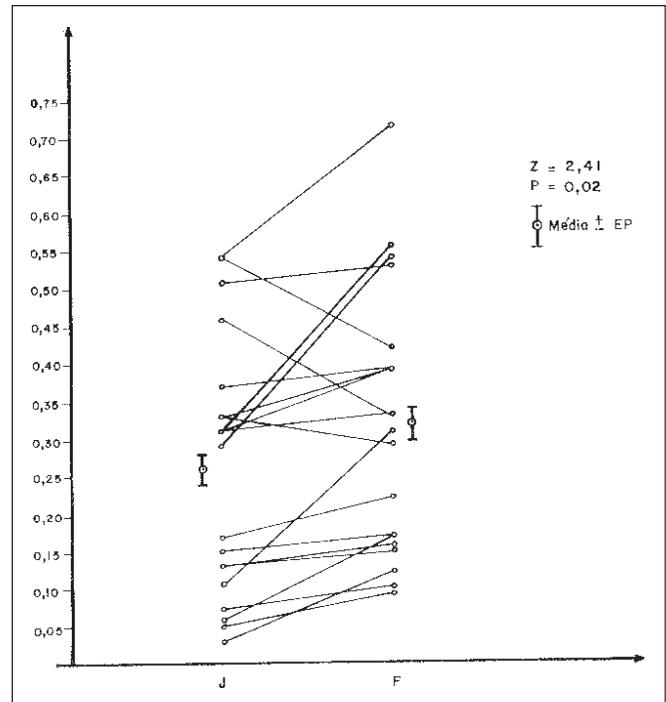


Figura 1 – Incremento do VEF₁ após salbutamol fornecido por câmaras de expansão “Jet” (J) e “Fisonair” (F)

TABELA 1
Valores funcionais antes e após salbutamol, 200mcg, administrado de modo cruzado por duas câmaras de expansão em pacientes com obstrução ao fluxo aéreo (n = 20)

Variável ($\bar{x} \pm DP$, L)	Câmaras de suspensão	
	“Fisonair” (F)	“Jet” (J)
VEF ₁ pré-Bd	1,28 \pm 0,78	1,29 \pm 0,79
VEF ₁ pós-Bd	1,60 \pm 0,85	1,55 \pm 0,84
Δ VEF ₁	0,32 \pm 0,17 ^{*x}	0,26 \pm 0,17
CVF pré-Bd	2,29 \pm 1,04	2,31 \pm 1,06
CVF pós-Bd	2,68 \pm 0,96	2,60 \pm 1,02
Δ CVF	0,39 \pm 0,25 [*]	0,29 \pm 0,20

* p < 0,05, teste de Wilcoxon pareado F x J.

x \bar{x} e IC de 95%, ml = 59 (11 a 106ml), p = 0,02; em porcentagem x e IC 95% = 21 (8 a 35%), p < 0,001.

59ml a mais com o *Fisonair* (intervalo de confiança de 95% de 11 a 106ml, p = 0,02).

O incremento do VEF₁ foi maior em 16 casos com *Fisonair* e em três com o *Jet* (figura 1), sendo o efeito do *Jet* significativamente menor, em média 21%, com intervalo de confiança de 95% de -7 a -35%.

DISCUSSÃO

Broncodilatadores em aerossol têm sido usados no tratamento da asma desde 1935, sendo o inalador pressurizado convencional introduzido em 1956^(2,7).

O tamanho das partículas liberadas dos inaladores pressurizados é dependente da distância do orifício de liberação – maior distância permite maior evaporação do propelente⁽⁷⁾. A evidência desse fato e experimentos subseqüentes levaram ao desenvolvimento de câmaras de suspensão de diferentes tamanhos⁽⁷⁾. A presença de válvula possibilita a suspensão do aerossol antes da inalação e, embora mais partículas sejam perdidas no interior do espaçador, o aerossol restante é capaz de maior penetração nos pulmões^(7,18). A eficiência das câmaras de suspensão para aumentar a deposição pulmonar das drogas é dependente de vários fatores, incluindo tamanho, características da válvula inspiratória, cargas eletrostáticas dos plásticos usados na manufatura e droga usada^(6,7).

A deposição pulmonar pode ser estudada *in vitro* e *in vivo*. O método *in vitro* usa modelos que imitam a impactação das partículas na árvore respiratória. Os primeiros estudos *in vivo* foram feitos usando microesferas cobertas com *teflon*, ou seja, a droga era marcada indiretamente; atualmente a droga é marcada diretamente com tecnécio, sendo o pulmão fotografado usando gamacâmara; pelos dados obtidos, um cálculo pode ser feito da deposição total e regional. Também pode ser utilizado um segundo método *in vivo*. Neste, o indivíduo inala uma dose conhecida da droga e a concentração no plasma e urina é medida tempos depois, sendo dado ao paciente carvão ativado para bloquear a absorção da droga a partir da boca e trato gastrointestinal⁽⁹⁾.

Estudos *in vitro* têm mostrado que a quantidade da droga liberada em pequenas partículas varia grandemente entre diferentes câmaras de suspensão e a eficácia de uma câmara particular com uma droga não deve ser presumida para outra droga⁽¹⁵⁾. Kim *et al.*⁽¹⁴⁾ compararam *in vitro* a liberação de esteróides e broncodilatadores inalados usando *Nebuhaler* (750ml), *Aerocâmara* (145ml) e *Inspirease* (650 ml). Eles acharam que o *Nebuhaler* aumentou substancialmente a liberação do aerossol (acima de 38%, comparado com inalador pressurizado convencional), o que não ocorreu com *Aerocâmara* e *Inspirease*. Maior liberação foi observada para os corticóides em relação ao broncodilatador pelas câmaras de menor tamanho. Conclui-se que droga e câmara de suspensão devem ser consideradas como entidade única⁽¹⁵⁾.

Hidle e Chrystyn⁽²⁰⁾ compararam biodisponibilidade do salbutamol inalado usando inalador pressurizado convencional, câmaras de suspensão *Volumatic* (700ml), *Nebuhaler* (750ml) e tubo de extensão (80ml), através de recuperação do salbutamol e seus metabólitos na urina. A excreção do salbutamol urinário em 30 minutos era maior com as câmaras de maior volume. Barry e O'Callaghan⁽¹⁵⁾ compararam sete câmaras de expansão usando método de impactação de partículas com diversas drogas. As câmaras de suspensão de grande volume liberaram mais droga, tendo o *Fiso-*

nair aumentado a liberação de partículas finas em 18%, em relação ao inalador pressurizado convencional com o uso do cromoglicato.

Estudos de Newman *et al.*⁽¹⁸⁾ sobre deposição do inalador pressurizado convencional, usando microesferas cobertas com *teflon*, mostraram que menos de 10% da dose liberada chegam aos pulmões e que 81% ficam depositadas na orofaringe⁽⁴⁾. A quantidade de droga que chega aos pulmões nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica cai para 6 a 9%⁽⁴⁾. Somente 3 a 4% da dose emitida pelo inalador pressurizado convencional chegam às vias aéreas distais⁽⁴⁾. Usando câmara de suspensão (*Nebuhaler*), a deposição aumentou para 21% e a deposição em orofaringe diminuiu para 17% com 56% permanecendo no *Nebuhaler*⁽¹⁸⁾. Estudo recente usando salbutamol radiomarcado mostrou deposição pulmonar de aproximadamente 20% com inalador pressurizado convencional usado com boa técnica, sugerindo que as microesferas cobertas com *teflon* não devem ter as mesmas propriedades aerodinâmicas da droga marcada diretamente⁽²¹⁾.

Dois estudos compararam deposição pulmonar e efeito funcional. Melchor *et al.*⁽²¹⁾ compararam o efeito de 200µg de salbutamol marcado diretamente com tecnécio através do inalador pressurizado convencional, com câmara de suspensão (*Volumatic*) e inalador de pó seco. A broncodilatação alcançada pelas três técnicas foi similar e a média de deposição pulmonar periférica foi maior quando se usou inalador associado a câmara de suspensão. Borgstrom *et al.*⁽²²⁾, em estudo com terbutalina 0,25mg e 0,5mg, avaliaram o efeito broncodilatador e a deposição pulmonar com inalador pressurizado convencional e *Turbuhaler*, não observando diferença significativa com a dose de 0,5mg, mas havia diferença significativa a favor do *Turbuhaler*, com a dose de 0,25mg. A deposição pulmonar com inalador pressurizado convencional foi de 9% e a com *Turbuhaler*, de 20%, estimadas pela medida da concentração da droga na urina e no plasma. Devido à forma da curva dose-resposta para broncodilatadores, a utilização de doses elevadas através de diferentes câmaras de expansão pode não mostrar diferenças se as respostas encontram-se na faixa do platô^(22,23).

Devido à grande variabilidade da resposta nos diferentes asmáticos, estudos com finalidade semelhante à do atual devem ser feitos com baixas doses de Bd, de maneira cruzada, devendo ser a função pulmonar basal semelhante nos diferentes dias. Avaliação seriada do efeito funcional pode ser feita, embora as diferenças observadas após 15 minutos sejam habitualmente mantidas⁽²²⁾.

Com relação às cargas eletrostáticas, estudos mostram melhora da liberação da droga usando revestimento antiestático nas câmaras de suspensão⁽²⁴⁾; outros mostram que lavar as câmaras (*Volumatic*) com secagem natural é tão efetivo como o revestimento antiestático em reduzir os efeitos

das cargas eletrostáticas na liberação do salbutamol⁽²⁵⁾. Em nosso estudo, foram disparados três jatos dentro das câmaras de suspensão, antes dos testes para tentar anular estas cargas.

Na câmara de expansão do tipo *Jet*, a redução do fluxo se deve à criação de vórtices, havendo também evaporação do propelente com diminuição das partículas⁽¹²⁾. O uso do espaçador de grande volume no tratamento com corticóide não causa muita inconveniência devido ao fato de a maioria dos pacientes usar estas drogas duas vezes por dia, podendo deixar a câmara de suspensão no domicílio. Embora trabalhos específicos sejam necessários com preparações de corticosteróides com o *Jet*, o resultado deste estudo reforça a indicação de câmaras de expansão de grande volume a médio-longo prazo. Entretanto, espaçador de grande volume para terapia broncodilatadora é muito menos conveniente⁽⁷⁾.

O pequeno espaçador de 103ml do presente estudo não foi tão efetivo quanto a câmara de expansão maior, com efeito significativamente menor, em média 21%, com intervalo de confiança de 95% entre -7 e -35. Como a câmara de expansão de grande volume resulta em deposição pulmonar aumentada do aerossol, pode-se inferir que o uso correto do *Jet* deve resultar em deposição semelhante à obtida com o inalador pressurizado convencional usado com boa técnica. Uma comparação direta entre o efeito broncodilatador obtido pelo inalador pressurizado dado diretamente e através do *Jet*, entretanto, deve ser realizada. A vantagem do *Jet* é aumentar a percentagem do uso correto do nebulímetro. Rizzo *et al.*^(26,27) demonstraram que aproximadamente 2/3 dos pacientes fizeram uso correto após uma sessão de instrução quando o *Jet* foi usado, percentagem significativamente maior do que a encontrada em série anterior semelhante (40%), quando a medicação foi fornecida por nebulímetro diretamente.

REFERÊNCIAS

- Newman SP, Morém F, Paiva D, Little F, Clarke SW. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:317-320.
- Crompton GK. Inhalation devices. *Eur J Respir Dis* 1982;63:489-492.
- Goodman DE, Israel E, Rosenberg M et al. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1256-1261.
- Toogood JH. Helping your patients make better use of MDIs and spacers. *J Respir Dis* 1994;15:151-166.
- Newman SP, Paiva D, Clarke SW. How should a pressurized B-adrenergic bronchodilator be inhaled? *Eur J Respir Dis* 1981;62:3-21.
- Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Posgrad Med* 1996;72:151-156.
- Crompton GK. Delivery systems. In: O'Byrne P, Thomson NC, eds. *Manual of asthma management*. London: W.B. Saunders, 1995;341-355.
- Prahl P, Jensen T. Decreased adreno-cortical suppression utilising the Nebuhaler for inhalation of steroid aerosols. *Clin Allergy* 1987;17:393-398.
- Farrer M, Francis AJ, Pearce SJ. Morning serum cortisol concentrations after 2 mg inhaled beclomethasone dipropionate in normal subjects: effect of a 750 ml spacing device. *Thorax* 1990;45:740-742.
- National Institute of Health. National Heart. Lung and Blood Institute. *Asthma management and prevention*. Dec. 1995.
- Bisgaard H. Drug delivery from inhaler devices. *BMJ* 1996;313:895-896.
- Cattani MSD. Parecer técnico sobre o 'Jet'. Farmalab-Chiesi, 1995.
- Stenius-Aarniala B, Kiviranta K, Poppious H. Evaluation of a new spacer device for drug inhalation. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:153-155.
- Kim CS, Eldridge MA, Sackner MA. Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:157-164.
- Barry PW, O'Callaghan C. Inhalational drug delivery from seven different spacer devices. *Thorax* 1996;51:835-840.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol* 1996;22:105-164.
- Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG et al. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol* 1992;18:10-22.
- Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Morén F, Clarke SW. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984;39:953-941.
- Jackson C, Lipworth B. Optimizing inhaled drug delivery in patients with asthma. *Br J Gen Practice* 1995;45:683-687.
- Hindle M, Chrystyn H. Relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation using metered dose inhalation methods and spacer devices. *Thorax* 1994;49:549-553.
- Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VHF et al. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1993;48:506-511.
- Borgstrom L, Derom E, Stahl E et al. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1636-1640.
- Stephens NL, Hoppin F. Mechanical properties of airway smooth muscle. In: Fishman AP, Macklem PT, Mead J, Geiger S, eds. *Handbook of physiology. The respiratory system. Volume III. Mechanics of breathing*. Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1986;263-276.
- O'Callaghan C, Lynch J, Cant M, Robertson C. Improvement in sodium cromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, and avoiding multiple actuations of drug. *Thorax* 1993;48:603-606.
- Clark DJ, Lipworth BJ. Effect of multiple actuations, delayed inhalation and antistatic treatment on the lung bioavailability of salbutamol via a spacer device. *Thorax* 1996;51:981-984.
- Rizzo JA, Pitanga NM, Campelo AR. Avaliação do uso correto de nebulizadores dosificadores ("sprays") em pacientes com DPOC, utilizando um novo espaçador. *J Pneumol* 1996;22(Suppl 1):525.
- Rizzo JA, Rizzo A. Avaliação do uso correto de nebulizadores dosificados ("sprays") em pacientes com DPOC. *J Pneumol* 1992;18(Suppl 2):547.